

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.001

2 型糖尿病患者血清 γ -谷氨酰转移酶与颈动脉粥样硬化的关联性*李茂婷¹, 何佩真¹, 李 睿², 周广举^{1△}

川北医学院附属医院:1. 内分泌科;2. 影像医学科, 四川南充 637000

摘要:目的 采用观察性研究及孟德尔随机化(MR)分析探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 γ -谷氨酰转移酶(GGT)与颈动脉粥样硬化(CAS)之间的关联性。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月该院内分泌科收治的符合诊断标准的 354 例 T2DM 患者作为研究对象, 将其中 247 例 CAS 患者作为 CAS 组, 107 例无 CAS 患者作为无 CAS 组, 分析比较两组患者的基线特征。基于全基因组关联研究的汇总数据, 采用两样本 MR 分析探讨 GGT 与 CAS 之间的因果关联。MR 分析采用血清 GGT 水平相关的遗传位点作为工具变量, 使用逆方差加权法(IVW)作为主要分析方法, 辅以 MR-Egger 回归法和加权中位数法(WM), 采用异质性检验、多效性检验和逐个剔除检验进一步进行敏感性分析。结果 CAS 组与无 CAS 组血清 GGT 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。IVW 结果不支持血清 GGT 水平与 CAS 之间存在因果效应(GGT $\rightarrow$ 颈动脉内膜厚度: $P=0.423$; GGT $\rightarrow$ AS: $P=0.345$); MR-Egger 回归法及 WM 的结果与 IVW 一致, 也不支持血清 GGT 水平与 CAS 之间存在因果效应。多效性检验结果显示, 该研究不存在水平多效性(GGT $\rightarrow$ 颈动脉内膜厚度: MR-Egger 回归截距=0.00, $P=0.262$; GGT $\rightarrow$ AS: MR-Egger 回归截距=0.00, $P=0.059$)。结论 观察性研究和 MR 分析结果均不支持血清 GGT 水平与 CAS 之间存在因果关联。

关键词: γ -谷氨酰转移酶; 2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化; 观察性研究; 孟德尔随机化

中图分类号: R587.1; R543.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)08-1025-06

Association between serum γ -glutamyltransferase and carotid atherosclerosis
in patients with type 2 diabetes mellitus*

LI Maoting¹, HE Peizhen¹, LI Rui², ZHOU Guangju^{1△}

1. Department of Endocrinology; 2. Department of Imaging Medicine, Affiliated Hospital
of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: **Objective** To investigate the association between serum γ -glutamyltransferase (GGT) and carotid atherosclerosis (CAS) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) using observational study and Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** A total of 354 patients with T2DM who met the diagnostic criteria and were admitted to the Department of Endocrinology of the hospital from January 2020 to June 2023 were selected as the research objects. Among them, 247 patients with CAS were selected as the CAS group, and 107 patients without CAS were selected as the non-CAS group. Based on the pooled data from genome-wide association studies, two-sample MR was used to explore the causal association between GGT and CAS. The inverse variance weighting (IVW) method was used as the main analysis method, supplemented by MR-Egger regression and weighted median method. Heterogeneity test, pleiotropy test and exclusion test were used for further sensitivity analysis. **Results** There was no significant difference in serum GGT levels between the CAS group and the non-CAS group ($P>0.05$). IVW results did not support a causal effect between serum GGT level and CAS (GGT $\rightarrow$ carotid intima-media thickness: $P=0.423$, GGT $\rightarrow$ AS: $P=0.345$). The results of MR-Egger regression method and WM were consistent with IVW, and did not support a causal effect between serum GGT level and CAS. The results of pleiotropy test showed that there was no horizontal pleiotropy (GGT $\rightarrow$ carotid intima-media thickness: MR-Egger regression intercept=0.00, $P=0.262$, GGT $\rightarrow$ AS: MR-Egger regression intercept=0.00, $P=0.059$). **Conclusion** The results of both observational studies and MR Analysis do not support a causal association between serum GGT levels and CAS.

Key words: γ -glutamyltransferase; type 2 diabetes mellitus; carotid atherosclerosis; observational study; mendelian randomization

* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81801674)。

作者简介: 李茂婷, 女, 在读硕士研究生, 主要从事内分泌与代谢性疾病相关研究。△ 通信作者, E-mail: guangju0325@aliyun.com。

近年来,2 型糖尿病(T2DM)的患病率持续升高,其相关的心脑血管并发症一直是人们关注的焦点。T2DM 相关的并发症中,动脉粥样硬化(AS)及其相关的心脑血管并发症,如心肌梗死、脑卒中是其主要的死亡原因^[1]。颈动脉粥样硬化(CAS)是全身动脉硬化的一种表现,也是 DM 患者大血管病变的早期主要征兆之一,由于颈动脉位置浅而相对固定,彩色多普勒可用于检查颈动脉内中膜厚度,进而预测全身 AS^[2]。AS 是一种与年龄相关的心血管疾病,其发生的始动因素为血管内皮细胞损伤,此外还与炎症细胞浸润、脂质代谢异常、氧化应激等密切相关,其中氧化应激贯穿于 AS 的形成、发展和斑块破溃的整个过程^[3-5]。因此,及早发现氧化应激的相关因素并进行干预,有助于延缓 AS 的发生和发展,对于预防缺血性脑卒中、心肌梗死、下肢缺血性坏疽等 AS 相关血管事件的发生至关重要,同时可减轻全球疾病负担。血清 γ -谷氨酰转移酶(GGT)是一种糖基化的线粒体酶,主要存在于细胞膜表面^[6],它的主要功能是分解细胞外谷胱甘肽(GSH),因而被认为是氧化应激的生物标志物。许多观察性研究表明,血清 GGT 可能与 AS、脑卒中、冠心病等心脑血管疾病的发生风险相关^[7-12],但也有研究表明血清 GGT 与颈动脉内膜厚度及 CAS 之间缺乏关联^[13-14]。因此,目前血清 GGT 与 CAS 之间的因果关系尚不明确。上述截然不同的研究结果可能是因为观察性研究常受混杂因素、反向因果关系的影响,导致其验证因果关系的能力有限。孟德尔随机化(MR)是流行病学研究中一个强有力的工具,该方法的核心思想是利用遗传变异来评估危险因素与特定疾病之间的因果关系^[15]。本研究将通过观察性研究探讨血清 GGT 水平与 CAS 之间的关联性,同时将基于全基因组关联研究(GWAS)的汇总数据选取与血清 GGT 水平存在显著关联的单核苷酸多态性(SNP)位点作为工具变量(IV)来进一步探讨血清 GGT 水平与 CAS 之间的因果关联。本项 MR 分析选择的 IV 需同时满足以下 3 个条件^[15]:(1)关联性假设,所选择的 IV 与 GGT 强相关。(2)独立性假设,IV 不能与血脂、血压等混杂因素相关。(3)排他性假设,IV 仅通过影响 GGT 从而导致 AS 发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月本院内分泌科收治的符合诊断标准的 354 例 T2DM 患者作为研究对象,男 217 例,女 137 例;年龄 42~80 岁。将其中 247 例 CAS 患者作为 CAS 组,107 例无 CAS 患者作为无 CAS 组。一般资料包括一般信息、一般体格检查及详细检查结果。所有研究对象均进行颈动脉超声检查。纳入标准:(1)年龄 ≥ 40 岁;(2)T2DM 患者。排除标准^[16-17]:(1)急慢性肝病,如脂肪肝、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、肝硬化、肝功能不全等;(2)胆道疾病,如胆囊炎、胆石症、胆囊息肉、胆道肿瘤等;(3)大量饮酒者,乙醇摄入量男性每周>

280 g,女性每周>140 g;(4)近 6 个月服用过他汀类调脂药物及肝功能保护药物。诊断标准:(1)高血压参照 2018 版《中国高血压防治指南》的诊断标准或既往已诊断为高血压且目前正在服用降压药物;(2)T2DM 参照 2020 版《中国 2 型糖尿病防治指南》T2DM 诊断标准或既往已明确诊断的 T2DM 患者;(3)CAS 参照 2015 版《中国脑卒中血管超声检查指导规范》的诊断标准。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究已获得本院医学伦理委员会审核批准(2023ER302-1)。

1.2 方法

1.2.1 研究设计与数据来源 本研究选用已经公布的 GWAS 的汇总数据,选取来自 IEU 数据库的血清 GGT 水平作为暴露表型,选取来自 GWAS catalog 数据库的颈动脉内膜厚度及来自 FinnGen 数据库(R9 版本)的 AS(不包括脑动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化及外周动脉疾病)作为结局表型,采用 MR 分析评估其因果关联,同时采用敏感性分析来验证因果关联的可靠性。具体特征见表 1。

1.2.2 IV 的选择 选取 IEU 数据库的血清 GGT 水平作为暴露表型,选择与其明显相关的 SNP 位点作为 IV($P < 5E-10$);设置参数 $r^2 = 0.001$ 且 $kb = 10\ 000$ 的标准排除连锁不平衡的干扰;计算 F 值,排除 $F < 10$ 的弱 IV;剔除与结局直接相关的 IV($P < 5E-8$)。在进行 MR 分析前,先进行 MR-PRESSO 分析(NbDistribution=10 000),以排除任何具有潜在多效性的异常值,以确保 MR 估计的可靠性。

1.2.3 MR 分析 MR 分析基于 R 语言统计软件,采用 TwoSampleMR 包进行 MR 分析,采用逆方差加权法(IVW)作为主要分析方法,采用 MR-Egger 回归法和加权中位数法(WM)进一步验证 MR 结果。其中 IVM 是对所有 SNP 位点的效应值进行汇总。MR-Egger 回归法考虑了不同 IV 之间可能存在的异质性,同时校正由 IV 多效性所产生的偏倚。而 WM 是将 SNP 位点的效应值按照权重排序后获得的分布函数的中位数,WM 对于有明显离群 SNP 位点的因果推断更为稳健。

1.2.4 敏感性分析 采用异质性检验、多效性检验和逐个剔除检验进一步进行敏感性分析。采用 Cochran's Q 检验对不同 IV 之间的异质性进行检验,当 $P < 0.05$ 时,表明不同 IV 之间存在异质性,且 P 值越小,不同 IV 之间的异质性越大。采用 MR-Egger 回归法的截距项进行多效性分析,以评估检验各个 IV 是否存在水平多效性。如果 IV 不存在水平多效性,模型截距应为 0,回归截距的 $P > 0.05$ 。当研究结果存在水平多效性时,表明 IV 可以通过除暴露结局以外的其他途径导致结局发生,最终可能导致独立性假设及排他性假设不成立。当研究结果存在水平多效性时应当对结果进行谨慎解释。逐个剔除检验主要是逐个剔除 IV 后计算剩下 IV 的 MR 结果,如果剔除

某个 IV 后其他 IV 的 MR 结果和总结果差异很大,则说明 MR 结果对该 IV 是敏感的。

表 1 两样本 MR 分析中 GWAS 数据信息汇总

来源数据库	GWAS ID/表型编码	遗传特征	样本量(<i>n</i>)	SNP 位点(个)
IEU	ebi-a-GCST90014004	GGT 水平	389 672	10 783 692
GWAS catalog	GCST90100574	颈动脉内膜厚度	45 185	19 256 835
FinnGen	19_ATHSCLE	AS(除外脑动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化及外周动脉疾病)	364 541	20 169 992

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CAS 组和无 CAS 组基线特征比较 CAS 组体质质量指数、年龄均大于无 CAS 组,吸烟患者比例、糖化血红蛋白水平、尿酸水平均高于无 CAS 组,高密度脂蛋白胆固醇水平低于无 CAS 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而 CAS 组与无 CAS 组性别比例、高血压比例、T2DM 病程、低密度脂蛋白胆固醇水平及 GGT 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 血清 GGT 水平与 CAS 的关联性

2.2.1 两样本 MR 分析结果 采用 IVW 作为评估血清 GGT 水平与 CAS 间因果效应的主要方法,IVW 结果不支持血清 GGT 水平与 CAS 之间存在因果效应(GGT→颈动脉内膜厚度; $P = 0.423$;GGT→AS; $P = 0.345$)。

2.2.2 敏感性分析及可视化结果 尽管不同 IV 之间异质性较大($P < 0.001$),但 MR-Egger 回归法及 WM 的结果与 IVW 一致,也不支持血清 GGT 水平与 CAS 之间存在因果效应。此外,多效性检验结果显示,此研究不存在水平多效性(GGT→颈动脉内膜厚度;MR-Egger 回归截距 = 0.00, $P = 0.262$;GGT→AS;MR-Egger 回归截距 = 0.00, $P = 0.059$),见表 3。MR 分析结果散点图见图 1。漏斗图显示两侧的 SNP 位点基本对称分布,未见明显异常的离群值,提示上述因果关联受到潜在偏倚影响的可能性较小,见图 2。

表 2 CAS 组和无 CAS 组基线特征比较[*n*(%)或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	体质质量指数 (kg/m ²)	高血压		吸烟	
		男	女			是	否	是	否
CAS 组	247	103(41.70)	144(58.30)	61.00(53.00,68.00)	24.61±3.22	92(37.25)	155(62.75)	99(40.08)	148(59.92)
无 CAS 组	107	34(31.78)	73(68.22)	57.00(50.00,68.00)	23.74±2.47	42(39.25)	65(60.75)	30(28.04)	77(71.96)
$\chi^2/t/Z$		3.100		-2.060	2.790	0.130		4.680	
<i>P</i>		0.078		0.039	0.006	0.721		0.031	

组别	<i>n</i>	T2DM 病程 (年)	低密度脂蛋白 胆固醇(mmol/L)	高密度脂蛋白 胆固醇(mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)	GGT (U/L)	尿酸 (μmol/L)
CAS 组	247	10.00(5.00,15.00)	2.75±0.98	1.08(0.90,1.26)	9.70(8.00,11.50)	21.10(14.25,33.00)	349.96±98.40
无 CAS 组	107	10.00(3.00,12.00)	2.73±0.96	1.30(1.15,1.73)	8.70(7.45,10.31)	21.85(14.00,29.45)	313.74±93.58
$\chi^2/t/Z$		-1.100	0.190	-7.200	-3.200	-0.300	3.230
<i>P</i>		0.271	0.849	<0.001	0.001	0.763	0.001

表 3 不同 MR 分析方法评估血清 GGT 水平对颈动脉内膜厚度或 AS 的因果效应

结局表型	方法	OR(95%CI)	<i>P</i>	异质性检验 Cochran's Q(<i>P</i>)	多效性检验 <i>P</i> -多效性
颈动脉内膜厚度	IVW	0.98(0.94~1.03)	0.423	<0.001	0.262
	MR-Egger 回归法	1.03(0.94~1.12)	0.572		
	WM	0.96(0.90~1.01)	0.125		
AS(除外脑动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化及外周动脉疾病)	IVW	1.05(0.94~1.18)	0.345	<0.001	0.059
	MR-Egger 回归法	0.88(0.71~1.09)	0.249		
	WM	1.00(0.88~1.14)	0.967		

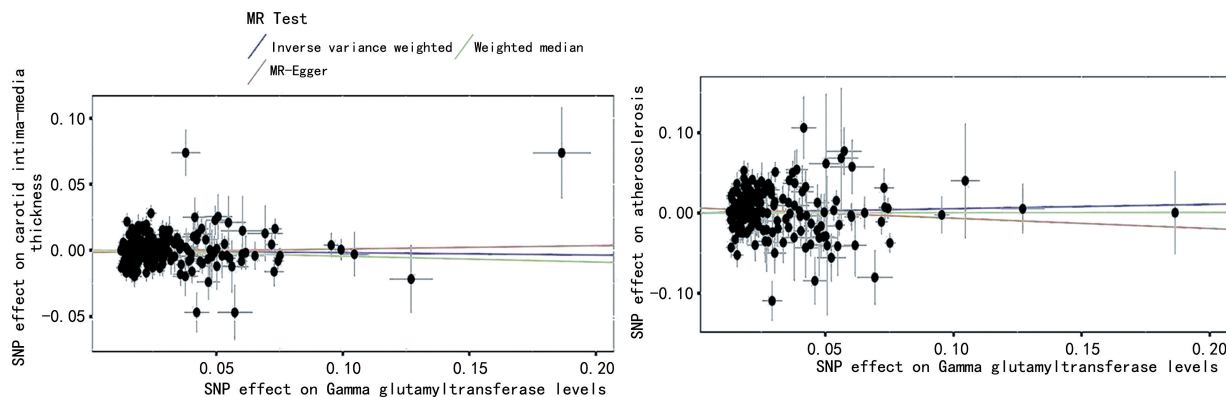


图 1 血清 GGT 水平对颈动脉内膜厚度(左)和 AS(右)因果效应的散点图

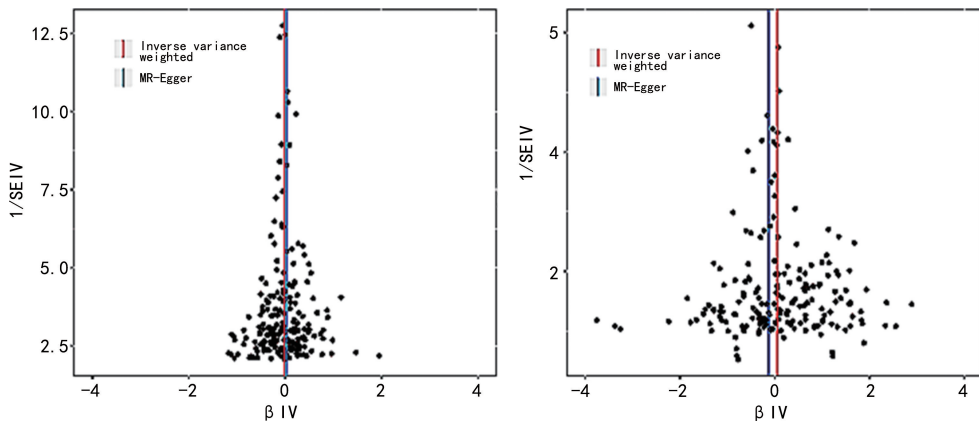


图 2 血清 GGT 水平对颈动脉内膜厚度(左)和 AS(右)因果效应的漏斗图

3 讨 论

DM 是一种以胰岛素缺乏或胰岛素抵抗为核心的由遗传、环境等多种因素共同决定的慢性代谢性疾病,其在全球范围内呈高患病率,与人们久坐不动、饮食结构由素食向肉食转变、快餐化等生活方式的改变密切相关,此外,还与人口老龄化也有一定关系。依据 2021 年全球 DM 地图第 10 版数据,2021 年大约有 5.37 亿 20~79 岁的成年人患 DM,预测至 2030 年将增至 6.43 亿,其中 T2DM 是 DM 的主要类型。DM 可能导致大血管和微血管损伤,甚至引发自主神经病变,导致大小便失禁等。T2DM 相关的并发症中,AS 及其相关的心脑血管并发症,如心肌梗死、脑卒中是其主要的死亡原因^[1]。有研究发现,血清 GGT 与氧化应激密切相关^[7],而氧化应激贯穿于 AS 形成的整个过程。GGT 是一种糖基化的线粒体酶,为二聚体糖蛋白,其相对分子质量为 68×10^3 ,包含相对分子质量为 46×10^3 的重链和相对分子质量为 22×10^3 的轻链,轻链含有 GGT 活性,而重链则将蛋白质锚定在细胞膜上^[8,9,18]。GGT 广泛存在于各个器官及组织中,包括肝脏、肾脏、肺、胰腺和血管内皮等^[8]。有研究表明,GGT 至少以 4 种不同的分子形式存在于血液循环中,包括大 GGT、中 GGT、小 GGT 和游离 GGT,每种不同分子形式的 GGT 均有自己的相对分子质量和独特的理化性质^[9,19]。一直以来,关于 GGT 与 CAS 之间的因果关联存在争议^[13-14,20-21],可能有以下原因:首先,血清 GGT 参与 GSH 的降解,而 GSH 是体内重

要的硫醇类抗氧化剂。其次,GGT 在分解 GSH 的过程中产生半胱氨酸-甘氨酸,半胱氨酸-甘氨酸作为强还原剂,使 Fe^{3+} 转变为 Fe^{2+} ,参与了包括超氧化物及过氧化氢在内的活性氧产生^[22],而这些活性氧可诱导低密度脂蛋白胆固醇氧化,从而参与 AS。此外,血清 GGT 还介导了炎症介质白三烯 C4 向白三烯 D4 转换。最后,在 CAS 斑块中还发现了活性 GGT,其与泡沫细胞共定位^[7,10]。

本研究通过比较 T2DM 患者中有 CAS 患者与无 CAS 患者的血清 GGT 水平,发现二者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。同时进一步进行两样本 MR 分析,结果不支持血清 GGT 水平与 CAS 之间存在因果关联,这与既往大部分流行病学研究结果不一致,可能有以下原因:(1)流行病学研究表明,GGT 与 AS 的危险因素,如胰岛素抵抗、高血压、高血脂等代谢异常密切相关^[23-24],这些代谢异常性疾病可能介导了 GGT 与 CAS 的关联,而 MR 分析中与致病危险因素相关的遗传变异在遗传过程中随机分配,自出生时已确定,避免了上述因素的影响。(2)观察性研究中,暴露与结局常常同时确定,究竟是高水平血清 GGT 导致了 CAS 的发生和发展还是 CAS 的发生和发展导致了血清 GGT 水平升高,目前尚无法确定,且本项 MR 分析只研究了 GGT 对 CAS 的影响,可进一步进行反向 MR 分析确定 CAS 的发生是否导致 GGT 水平升高。(3)MR 分析的基础是假设 GGT 水平与 CAS 的发生存在线性因果关联,阴性结果表明 GGT

水平与 CAS 的发生之间不存在线性因果关联,但不可能存在其他形式的关联。(4)有研究发现,在 4 种不同分子形式的 GGT 中,实际与 CAS 相关的是大 GGT,其不仅存在于 CAS 的斑块中,而且与心血管结局相关^[19],但目前尚无与大 GGT 相关的 GWAS 汇总数据,未来可进一步开展不同分子形式的血清 GGT 与 CAS 的关联性研究。(5)有研究表明,GSH 在细胞外被 GGT 分解后产生的前体氨基酸重新用于细胞内 GSH 的合成,此过程称为 γ -谷氨酰循环, γ -谷氨酰循环与 GSH 的合成和再循环密切相关^[18]。因此,GGT 在生理状况下可能具有保护组织细胞免受氧化应激损害的作用,但流行病学研究表明其为氧化应激的血清学标志物^[7],因此可提出以下假设:在受到氧化应激损伤时,血清 GGT 水平升高以抵御氧化应激,然而当 GGT 升高到一定水平时,反而成为导致氧化应激加重的危险因素,但仍需进一步研究去检验假设。(6)MR 分析中所选择的 IV 只解释了暴露因素的一部分,且 MR 分析得出的结论是理论上的,不能代替临床上实际的干预效果,仍需随机对照试验进一步证实。(7)MR 分析未考虑生物体在发育过程中存在渠道化的特性,也就是个体在发育过程中,可能会通过自身调节的方式对抗由于环境变化导致的遗传变异所决定的表型改变,努力维持自身的稳态,生物体渠道化的特性可能会使因果关联的估计出现偏差。实际上,MR 分析除了 3 个主要条件外,还有其他的次要附加假设,在实行 MR 分析过程中,不可能满足所有的附加假设,尽管如此,但只要满足 MR 分析的 3 个主要条件,所得出的结论仍然是有效的,可以为探究因果关系、选择干预靶点等提供一定的临床价值。未来可使用不同的 MR 分析方法进一步探讨 GGT 与 CAS 的因果关联,以尽可能减少误差,并且提高结果的可信度。

本研究存在以下局限性:(1)有研究表明,血清 GGT 水平可能与年龄、种族、吸烟等因素相关^[25-26],但本研究未进行进一步分层分析;(2)两样本的 MR 分析中未找到 CAS 的 GWAS 汇总数据,只使用了颈动脉内膜厚度与 AS(排除脑动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化与外周动脉疾病)的 GWAS 汇总数据代替;(3)MR 研究中的参与者主要为欧洲白种人,在欧洲白种人中发现的遗传变异不一定与其他地区及人种的人群相同,未来需要对其他地区及人种的人群采用两样本 MR 分析进一步论证因果关联;(4)MR 分析是假设因果关联发生在同一个方向上,由于生物系统的复杂多样性,暴露和结局之间可能存在反馈通路,会使结果变得不准确。

尽管本研究有诸多局限,但也有以下优点:(1)本研究与既往的流行病学研究比较,巧妙结合了 MR 分析探讨血清 GGT 水平与 CAS 的因果关联^[20];(2)本研究 MR 分析克服了传统流行病学研究易受混杂因素及反向因果关系的影响,且数据容易从公开的遗传数据库中获得。

综上所述,本次观察性研究及 MR 分析结果均不支持血清 GGT 水平与 CAS 之间存在因果关联,未来可进一步开展更大样本,以及不同地区及人种人群的 MR 分析,以论证二者之间的因果关联。

参考文献

- [1] XUE C X, CHEN K Y, GAO Z Z, et al. Common mechanisms underlying diabetic vascular complications: focus on the interaction of metabolic disorders, immuno-inflammation, and endothelial dysfunction[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 298.
- [2] 李守超, 曹军英. 超声评估颈动脉不稳定斑块研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(11): 1383-1385.
- [3] BATTY M, BENNETT M R, YU E. The role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3843.
- [4] TANASE D M, VALASCIUC E, GOSAV E M, et al. Portrayal of NLRP3 inflammasome in atherosclerosis: current knowledge and therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8162.
- [5] BU L L, YUAN H H, XIE L L, et al. New dawn for atherosclerosis: vascular endothelial cell senescence and death[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15160.
- [6] 杨静, 史兆春, 戚志强, 等. 急性脑梗死患者 γ -谷氨酰转移酶与颅内外动脉狭窄的关系研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(1): 93-95.
- [7] BRENNAN P N, DILLON J F, TAPPER E B. Gamma-glutamyl transferase (γ -GT)-an old dog with new tricks? [J]. *Liver Int*, 2022, 42(1): 9-15.
- [8] 吴璇, 唐乙月, 陈明星. γ -谷氨酰转移酶与动脉粥样硬化相关性研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2023, 39(21): 3714-3718.
- [9] 任懿, 尹伶. γ -谷氨酰转移酶与心血管疾病相关性的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(5): 107-111.
- [10] CORTI A, BELCASTRO E, DOMINICI S, et al. The dark side of gamma-glutamyltransferase (GGT): pathogenic effects of an 'antioxidant' enzyme[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 807-819.
- [11] KOZAKOVA M, GASTALDELLI A, MORIZZO C, et al. Gamma-glutamyltransferase, arterial remodeling and prehypertension in a healthy population at low cardiometabolic risk [J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(4): 334-342.
- [12] SINGH K K, KAPOOR A, KHANNA R, et al. Serum gamma glutamyltransferase (GGT) in coronary artery disease: exploring the Asian Indian connection[J]. *Ann Card Anaesth*, 2022, 25(4): 408-413.
- [13] LEE Y, KWEON S, CHOI J, et al. Lack of association between serum gamma-glutamyltransferase and carotid atherosclerosis: the namwon study [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 268-272.
- [14] NUTI M, SPONTONI P, GRIGORATOS C, et al. Lack of a relationship between circulating gamma-glutamyltransferase levels and carotid intima media thickness in hypertensive and diabetic patients[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8: 275-281.
- [15] ZHANG H P. Pros and cons of mendelian randomization[J]. *Fertil Steril*, 2023, 119(6): 913-916. (下转第 1034 页)

R, et al. Optimizing the synthesis and purification of MS2 virus like particles[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):19851.

[9] KEMPSTER S L, DOUGALL T, MORRIS C, et al. Utility of reference materials for Zika virus nucleic acid testing [J]. *Biologicals*, 2019, 61:55-60.

[10] 李金明. RNA 病毒扩增检测的质控品和标准品研究进展 [J]. *中华检验医学杂志*, 2004, 27(12):873-874.

[11] 乔彩霞, 张鹤晓, 高志强, 等. 动物病毒核酸检测质控品和标准物质研究进展[J]. *中国预防兽医学报*, 2014, 36(7):582-584.

[12] 吕敏佳, 刘捷婧, 周于婷, 等. 基于 MS2 噬菌体 lys 基因的质粒型条件自溶菌的构建与应用[J]. *微生物学通报*, 2022, 49(11):4598-4607.

[13] ZHANG J W, LI D D, ZHANG R, et al. Delivery of microRNA-21-sponge and pre-microRNA-122 by MS2 virus-like particles to therapeutically target hepatocellular carcinoma cells[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(23):2463-2472.

[14] 王国强, 于茵茵, 曾华辉, 等. 基于 MS2 噬菌体病毒样颗粒的 RT-PCR 检测新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 质控品制备[J]. *中国生物工程杂志*, 2020, 40(12):31-40.

[15] 王国强, 马红芳, 曾华辉, 等. 基于 MS2 噬菌体病毒样颗粒的 RT-PCR 检测猪流行性腹泻病毒质控品的制备[J]. *西南农业学报*, 2020, 33(11):2686-2692.

[16] WANG S, LIU Y, LI D D, et al. Preparation and evaluation of MS2 bacteriophage-like particles packaging hepatitis E virus RNA [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2016, 363(20):fnw221.

[17] MIKEL P, VASICKOVA P, TESARIK R, et al. Prepara-

tion of MS2 phage-like particles and their use as potential process control viruses for detection and quantification of enteric RNA viruses in different matrices[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:1911.

[18] MIKEL P, VASICKOVA P, KRALIK P. One-plasmid double-expression his-tag system for rapid production and easy purification of MS2 phage-like particles[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17501.

[19] ZHANG D, SUN Y, JIA T T, et al. External quality assessment for the detection of measles virus by reverse transcription-PCR using armored RNA [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0134681.

[20] GANGAVARAPU K, LATIF A A, MULLEN J L, et al. Outbreak. info genomic reports: scalable and dynamic surveillance of SARS-CoV-2 variants and mutations[J]. *Nat Methods*, 2023, 20(4):512-522.

[21] CHENG Y J, NIU J J, ZHANG Y Y, et al. Preparation of his-tagged armored RNA phage particles as a control for real-time reverse transcription-PCR detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(10):3557-3561.

[22] YU D L, YANG X, TANG B X, et al. Coronavirus gen browser for monitoring the transmission and evolution of SARS-CoV-2 [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(2):bbab583.

[23] KANDEEL M, MOHAMED M E, EL-LATEEF H M, et al. Omicron variant genome evolution and phylogenetics [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(4):1627-1632.

(收稿日期:2023-10-16 修回日期:2024-02-08)

(上接第 1029 页)

[16] 郭丹, 赵冬雪. γ -谷氨酰转移酶与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16(3):164-168.

[17] 鲍韵如, 王绵, 张力辉, 等. 2 型糖尿病患者血清 γ -谷氨酰转肽酶水平的变化及其与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(5):420-422.

[18] MITRIĆ A, CASTELLANO I. Targeting gamma-glutamyl transpeptidase: a pleiotropic enzyme involved in glutathione metabolism and in the control of redox homeostasis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 208:672-683.

[19] AIMO A, CHIAPPINO S, PAOLICCHI A, et al. Big gamma-glutamyltransferase is associated with epicardial fat volume and cardiovascular outcome in the general population [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(11):1510-1518.

[20] 褚叶, 程丽, 金晶, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 γ -谷氨酰基转移酶与颈动脉粥样硬化的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(20):2651-2655.

[21] KIM Y G, PARK G M, LEE S B, et al. Association of gamma-glutamyl transferase with subclinical coronary atherosclerosis and cardiac outcomes in non-alcoholics

[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):17994.

[22] NDREPEPA G, COLLERAN R, KASTRATI A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476:130-138.

[23] GONG S J, GAN S L, ZHANG Y H, et al. Gamma-glutamyl transferase to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a more powerful marker than TyG index for predicting metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1248614.

[24] BIJNENS E M, DEROM C, THIERY E, et al. Serum gamma-glutamyl transferase, a marker of alcohol intake, is associated with telomere length and cardiometabolic risk in young adulthood [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):12407.

[25] KUNUTSOR S K. Gamma-glutamyltransferase-friend or foe within? [J]. *Liver Int*, 2016, 36(12):1723-1734.

[26] BULUSU S, SHARMA M. What does serum γ -glutamyltransferase tell us as a cardiometabolic risk marker? [J]. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53(Pt 3):312-332.

(收稿日期:2023-08-16 修回日期:2023-12-08)