

γ-谷氨酰转移酶与急性脑梗死的关系研究

杨静¹, 董海蓉^{1,2}, 戚志强¹, 周红¹, 牛琦², 沈飞飞², 史兆春²

1. 南京医科大学附属江苏盛泽医院神经内科, 江苏省苏州市 215200

2. 南京医科大学第一附属医院神经内科, 江苏省南京市 210000

摘要:目的 探讨 γ-谷氨酰转移酶(γ-GT)与急性脑梗死的关系,为急性脑梗死的防治提供参考。方法 本研究采用回顾性分析,纳入急性脑梗死患者 131 例,对照组随机选取健康体检人群 108 例。收集基线资料及血液检测指标,对所收集的数据均进行统计分析。结果 急性脑梗死组患者性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、γ-GT 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。吸烟($OR = 3.286, P = 0.001$)、高血压($OR = 6.072, P = 0.000$)、糖尿病($OR = 2.046, P = 0.043$)和 γ-GT($OR = 1.027, P = 0.002$)为急性脑梗死的危险因素。γ-GT 水平的曲线下面积 AUC 为 0.686 (95% CI 0.617 ~ 0.754, $P < 0.05$)。结论 血清 γ-GT 是急性脑梗死的危险因素,γ-GT 水平对急性脑梗死的发生具有一定预测作用。

关键词: γ-谷氨酰转移酶;急性脑梗死;危险因素;ROC 曲线分析

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.005

Association between gamma-glutamyl transferase and acute cerebral infarction

YANG Jing, DONG Hai-Rong, QI Zhi-Qiang, ZHOU Hong, NIU Qi, SHEN Fei-Fei, SHI Zhao-Chun. Department of Neurology, Jiangsu Shengze Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215200, China

Corresponding author: SHI Zhao-Chun, E-mail: 290694748@qq.com

Abstract: Objective To investigate the association between gamma-glutamyl transferase (γ-GT) and acute cerebral infarction, and to provide a reference for the prevention and treatment of acute cerebral infarction. **Methods** A retrospective analysis was performed. A total of 131 patients with acute cerebral infarction were enrolled as acute cerebral infarction group and 108 healthy volunteers who underwent physical examination were enrolled as control group. Baseline data and blood parameters were collected, and a statistical analysis was performed. **Results** Compared with the control group, the acute cerebral infarction group had a significant higher proportion of male patients or the patients with a smoking history, a drinking history, hypertension, diabetes, or coronary heart disease, as well as a significantly higher γ-GT level ($P < 0.05$). Smoking (odds ratio [OR] = 3.286, $P = 0.001$), hypertension ($OR = 6.072, P = 0.000$), diabetes ($OR = 2.046, P = 0.043$), and γ-GT ($OR = 1.027, P = 0.002$) were risk factors for acute cerebral infarction. Serum γ-GT level had an area under the ROC curve of 0.686 (95% confidence interval: 0.617 - 0.754, $P < 0.05$). **Conclusions** Serum γ-GT is a risk factor for acute cerebral infarction and has a certain value in predicting acute cerebral infarction.

Key words: Gamma-glutamyl transferase; Acute cerebral infarction; Risk factor; ROC curve analysis

脑梗死(acute cerebral infarction)是由各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍,导致脑组织缺血缺氧性病变、坏死,继而出现相支配部位各种临床症状与体征的一类疾病。近年来随着社会经济的发展,居民的饮食、生活方式的转变,使脑梗

死的发病率进一步提升^[1]。由于其高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率的特点,已成为危害人类健康的重要公共卫生问题。γ-谷氨酰转移酶(gamma glutamyl transferase, γ-GT)是肝胆疾病及酒精性肝病的检测指标。既往研究显示,γ-GT 与高

基金项目:吴江区科教兴卫项目(WWK201619);吴江区科教兴卫项目(WWK201716)

收稿日期:2018-04-09;修回日期:2018-07-04

作者简介:杨静(1987-),女,昆明医科大学科研型硕士研究生毕业,主要从事脑血管病的研究。

通信作者:史兆春,主治医师。E-mail:290694748@qq.com。

血压^[2]、糖尿病^[3]、代谢综合征^[4]和炎症反应^[5]等疾病有关。近来有报道显示,γ-GT与动脉粥样硬化^[6-8]的形成及发展有关,而动脉粥样硬化是导致脑血管疾病的重要危险因素。因此,本研究通过测定急性脑梗死患者血清γ-GT水平,探讨γ-GT与急性脑梗死的关系,为脑梗死的防治提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性分析,纳入江苏省人民医院2017年4月至2017年10月神经内科住院的急性脑梗死患者131例,其中男性88例,女性43例,平均年龄(63.60 ± 12.30)岁;对照组随机选取在江苏省人民医院体检的健康人群108例,其中男性57例,女性51例,平均年龄(61.10 ± 8.67)岁。所有研究对象均征得知情同意。

纳入标准:①据临床症状、相关实验室及影像学(头颅CT或MRI)检查,明确诊断为急性脑梗死。诊断标准符合全国第四届脑血管病学术会议通过的诊断标准,并参照中华医学会神经病学分会制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[9]。②从临床症状出现到入院72h以内首次发作的急性脑梗死患者,且相应的临床症状可被影像资料上的病灶所解释。

排除标准:①发病72h后入院;②入院前72h或入院后3d被诊断存在感染性疾病;③癌症患者或存在免疫系统疾病;④近期曾使用免疫抑制剂及类固醇类药物;⑤有严重肝、肾功能不全等系统疾病。

1.2 资料收集

记录患者基线资料包括:年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病和冠心病等。所有患者入院后禁食10~12h,于次日清晨空腹采集外周静脉血5ml送检,检测血清γ-GT、血尿酸等实验室指标。

1.3 既往史及疾病诊断标准

1.3.1 吸烟史 按照1987年英国皇家内科协会规定,吸烟≥1支/d,持续1年以上,或戒烟<6个月定义为吸烟者。

1.3.2 饮酒史 按照1987年英国皇家内科协会规定,男性饮酒>168g/周,女性饮酒>112g/周,定义为饮酒。

1.3.3 高血压 既往有高血压病史或在未服用降压药的情况下,非同日3次测量,收缩压≥140mmHg和(或)舒张压≥90mmHg^[10]。

1.3.4 糖尿病 既往有糖尿病史或空腹血糖水平≥7mmol/L,OGTT试验中餐后2h血糖水平≥11.1mmol/L,或随机血糖水平≥11.1mmol/L^[11]。

1.3.5 冠心病 既往诊断为冠心病或有典型的心绞痛发作或心肌梗死,但无重度主动脉瓣狭窄、关闭不全和主动脉炎,也无冠状动脉栓塞或心肌病证据。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用t检验;计数资料用百分率表示,采用χ²检验;多因素采用Logistic回归分析;发病预测采用ROC曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

急性脑梗死组患者性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病和γ-GT水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);年龄和血尿酸水平急性脑梗死组高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床资料比较 [n(%); $\bar{x} \pm s$]

指标	急性脑梗死组 (n=131)	对照组 (n=108)	t/χ ²	P
性别				
男	88(67.2)	57(52.8)	5.143	0.023
女	43(32.8)	51(47.2)		
年龄(岁)	63.60 ± 12.30	61.10 ± 8.67	1.062	0.289
吸烟史	60(45.8)	26(24.1)	12.132	0.000
饮酒史	38(29.0)	16(14.8)	6.819	0.009
高血压	90(68.7)	30(27.8)	39.658	0.000
糖尿病	45(34.4)	21(19.4)	6.581	0.010
冠心病	20(15.3)	4(3.7)	8.762	0.003
血尿酸(μmol/L)	302.53 ± 94.32	298.87 ± 70.04	0.334	0.738
γ-GT(U/L)	39.07 ± 31.38	25.67 ± 15.90	4.030	0.000

2.2 急性脑梗死多因素 Logistic 回归分析

以是否急性脑梗死患者为因变量(0=否,1=是),以性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病和γ-GT,7个因素为自变量进行多因素Logistic回归分析。结果显示,吸烟($OR = 3.286, P = 0.001$)、高血压($OR = 6.072, P = 0.000$)、糖尿病($OR = 2.046, P = 0.043$)和γ-GT($OR = 1.027, P = 0.002$)为急性脑梗死的危险因素。见表2。

表 2 急性脑梗死多因素 Logistic 回归分析

变量	B	Wald 值	OR	95% CI	P
性别	0.249	0.549	1.283	0.664 ~ 2.478	0.459
吸烟	1.190	10.978	3.286	1.626 ~ 6.641	0.001
饮酒	0.039	0.009	1.040	0.456 ~ 2.375	0.925
高血压	1.804	29.985	6.072	3.184 ~ 11.579	0.000
糖尿病	0.716	4.112	2.046	1.024 ~ 4.087	0.043
冠心病	1.089	2.841	2.971	0.838 ~ 10.538	0.092
γ-GT	0.026	10.030	1.027	1.010 ~ 1.044	0.002

2.3 γ-GT 水平 ROC 曲线分析

为进一步评价 γ-GT 水平对急性脑梗死的发病预测作用,本研究对病例组和对照组的 γ-GT 水平做 ROC 曲线分析。结果显示,γ-GT 水平的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.686 (95% CI 0.617 ~ 0.754, P = 0.000); γ-GT 用于急性脑梗死的发病预测的最佳临界值 (cut-off) 为 19.05,约登值为 0.35。见图 1。

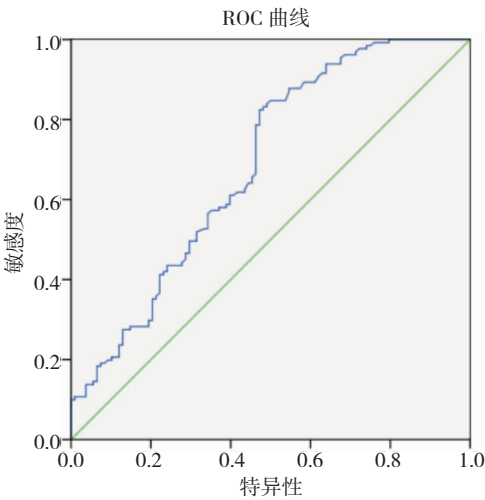


图 1 γ-GT 水平 ROC 曲线分析

3 讨论

γ-GT 在生物体内广泛存在,血清中首要来源于肝脏,γ-GT 由 1 条重链蛋白和 1 条轻链蛋白组成,2 条蛋白链由共价键连接并产生酶活性。γ-GT 是 γ-谷氨酰循环中的关键酶,它的主要催化作用是分解 GSH (谷胱甘肽), GSH 的重要作用是清除自由基、抗氧化、衰老等; γ-GT 也可以当作转肽酶催化 γ-谷氨酰氨基酸转运到细胞氨基酸池进行再使用; GSH 在清除生物异源性物质时,将这些物质呈水溶性,使其易于从尿液或胆汁中排出,同时刺激 γ-GT 表达增加,促使 GSH 清除代谢毒物的能力更强,增加细胞的抗氧化反应^[12-14]。γ-GT 引起动

脉粥样硬化的研究有十分重要的意义,但其具体影响机制仍未完全清楚。目前研究认为,血清 γ-GT 对脑血管疾病的作用机制,可能与动脉粥样硬化的形成与发展有关。血清 γ-GT 在氧化应激、炎症反应和铁离子的参与下,促进血管动脉粥样硬化的形成、斑块的进展及破裂等过程,最终引发急性脑血管病发作^[15-18]。

Gurbuzer 等^[19]对 60 例急性缺血性脑梗死患者进行研究,发现急性脑梗死组以及梗死面积较大组患者血清 γ-GT 水平明显升高。此外,在血压、高密度脂蛋白以及甘油三酯水平偏高的急性脑梗死亚组中,血清 γ-GT 水平与对照组相比也明显升高。提示,急性脑梗死患者血清 γ-GT 水平升高可能与全身炎症反应激活和氧化应激有关。Celikbilek 等^[20]对 70 名急性脑梗死患者、50 名短暂性脑缺血发作患者和 70 名健康人群进行研究,结果显示,急性脑梗死组患者白细胞计数、NLR、超敏 C 反应蛋白、γ-GT、同型半胱氨酸水平均高于对照组。Ebrahim 等^[21]对 6328 例缺血性脑梗死患者进行研究,结果显示,血清 γ-GT 水平升高会增加脑卒中发病风险。黄荣宁等^[22]对 155 例缺血性脑血管病患者进行研究,结果显示,脑梗死组和短暂性脑缺血发作组的血清 γ-GT、TC、TG 和 LDL-C 水平均高于对照组;脑梗死组 γ-GT、TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平均高于短暂性脑缺血发作组。这些研究均提示,γ-GT 水平与缺血性脑血管病的发生、发展密切相关。本研究与以上报道基本一致,急性脑梗死组 γ-GT 水平高于对照组; γ-GT 为急性脑梗死的危险因素。提示 γ-GT 可能介入动脉粥样硬化性斑块形成,促使斑块的侵蚀和破裂,血小板聚集的增强和血栓形成,最终引起脑梗死疾病。

同时本研究运用了 ROC 曲线绘制曲线下面积,分析 γ-GT 水平对急性脑梗死的预测。结果显示,γ-GT 水平的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.686。说明 γ-GT 作为一个独立的预测参数,可能对急性脑梗死的发生具有一定预测作用。

综上所述,血清 γ-GT 水平是急性脑梗死的危险因素,γ-GT 作为一种简单、方便的检测指标,可能对临床具有一定的应用价值。但由于本研究样本量较少,且属于单中心回顾性研究,故需要进一步大样本多中心的临床随机对照研究,来证实血清 γ-GT 对急性脑梗死发生的预测作用,为今后急性脑梗死的预防、诊疗研究提供参考。

参 考 文 献

- [1] 中国心血管病预防指南(2017)写作组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南2017[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(1): 10-25.
- [2] 刘莹,刘学奎,杨瑞华. 血清 γ -谷氨酰转移酶与高血压的相关性研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(1): 49-51.
- [3] 商书霞,宋光耀,刘晓耕,等. 血清 γ -谷氨酰转肽酶水平与2型糖尿病患者胰岛素抵抗的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(14): 56-58.
- [4] Martins MC, Faleiro LL, Afonso B, et al. Association of gamma glutamyltransferase, metabolic syndrome and cardiovascular risk[J]. Acto Med Port, 2010, 23(4): 579-588.
- [5] Lee DH, Jacobs DR. Association between serum gamma glutamyltransferase and C-reactive protein[J]. Atherosclerosis, 2005, 178(2): 327-330.
- [6] Marco N, Paolo S, Chrysanthos GU, et al. Lack of a relationship between circulating gamma- glutamyl transferase levels and carotid intima media thickness in hypertensive and diabetic patients[J]. Health Risk Manag, 2012, 8(1): 275-281.
- [7] Franzini M, Corti A, Martinelli B, et al. Gamma glutamyl transferase activity in human atherosclerotic plaques-biochemical similarities with the circulating enzyme[J]. Ather Oscler, 2009, 202(1): 119-127.
- [8] 肖淑萍,马英文,朱海英,等. 急性缺血性脑卒中患者 γ -谷氨酰转肽酶与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(10): 3315-3317.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [10] 刘力生. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [11] 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [12] 李鹏鹏,白涛,王帆,等. γ -谷氨酰转移酶作为心血管疾病标志物的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 976-977.
- [13] 张小伟,唐震宇,谭彧,等. γ -谷氨酰基转移酶与脑血管疾病的研究进展[J]. 广东医学, 2017, 38(S1): 328-330.
- [14] 庄兴. γ -谷氨酰转肽酶的病理生理基础和新的临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 2(25): 6-10.
- [15] Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma- glutamyl transferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque[J]. Circulation, 2005, 112(14): 2078-2080.
- [16] Vinchi F, Muckenthaler MU, Da MC, et al. Atherogenesis and iron: from epidemiology to cellular level[J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 94.
- [17] Paolicchi A, EmdinM, Passino C, et al. Beta-lipoprotein and LDL associated serum gamma-glutamyl transferase in patients with coronary atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2006, 186(1): 80-85.
- [18] An Dr P, BaI Kau B, Vol S, et al. Glutamyl-transferase activity and development of the metabolic syndrome (international diabetes federation defini-tion) in middle-aged men and women[J]. Diabetes Care, 2007, 30: 2355-2361.
- [19] Gurbuzer N, Gozke E, Ayhan BZ. Gamma-glutamyl transferase levels in patients with acute ischemic stroke[J]. Cardio- vasc Psychiatry Neurol, 2014, 2014: 170626.
- [20] Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease[J]. J Clin Lab Anal, 2014, 28(1): 27-31.
- [21] Ebrahim S, Sung J, Song YM, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study[J]. BMJ, 2006, 333(7557): 22.
- [22] 黄荣宁,谭晓明,刘一尔,等. 血清 γ -谷氨酰转移酶与缺血性脑血管病的关系[J]. 广西医学, 2012, 34(5): 590-591.