

文章编号 1006-8147(2020)03-0218-04

论著

胰岛功能指标在胰岛素瘤与胰岛素自身免疫综合征中比较分析

乔丽丽^{1,2}, 何庆¹, 贾彦春³, 陈荷叶¹, 贾红蔚¹

(1.天津医科大学总医院内分泌代谢科, 天津 300052; 2.河北大学附属医院内分泌科, 保定 071000; 3.天津市南开区三潭医院内科, 天津 300193)

摘要 目的:比较分析不同胰岛功能指标在胰岛素瘤和胰岛素自身免疫综合征(IAS)中的诊断价值。方法:回顾性分析我院2005年1月-2019年3月明确诊断的胰岛素瘤和IAS病例,比较分析胰岛素(INS)、胰岛素释放指数(IRI)、胰岛素释放修正指数(修正IRI)、C肽、C肽释放指数(CPI)、C肽释放修正指数(修正CPI)、胰岛素/C肽在两组诊断价值以及低血糖发作时胰岛素与C肽相关性研究。结果:胰岛素瘤组24例,IAS组9例,各指标在胰岛素瘤组和IAS组中均有差异。IAS组INS、IRI、修正IRI、C肽、CPI、修正CPI、胰岛素/C肽都高于胰岛素瘤组(均 $P<0.01$)。低血糖发作时,IAS组INS与C肽之间相关性不显著,在胰岛素瘤组中相关性为0.695($P<0.01$)。结论:利用各胰岛功能指标在胰岛素瘤和IAS中的差异表达,有助于提高胰岛素瘤和IAS在临床中的鉴别诊断。

关键词 胰岛素瘤;胰岛素自身免疫综合征;胰岛功能;胰岛素;C肽

中图分类号 R587.3

文献标志码 A

Comparative analysis of islet function indices in insulinoma and insulin autoimmune syndrome

QIAO Li-li^{1,2}, HE Qing¹, JIA Yan-chun³, CHEN He-ye¹, JIA Hong-wei¹

(1.Department of Endocrinology and Metabolism, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China; 3. Department of Medicine, Santan Hospital, Nankai District, Tianjin 300193, China)

Abstract Objective: To evaluate the diagnostic value of different islet function indices in insulinoma and insulin autoimmune syndrome (IAS). **Methods:** The clinical date of patients with insulinoma and insulin autoimmune syndrome were retrospectively analyzed from January 2005 to March 2019. The diagnostic value of insulin (INS), insulin release index (IRI), amended IRI, C-peptide, CPI, amended CPI, insulin/C-peptide in insulinoma and IAS were compared and the relationship between insulin and C-peptide during hypoglycemia were compared. **Results:** There were 24 cases in insulinoma group and 9 cases in IAS group, each index had significant differences between the two groups. The data of two groups showed that the expression level of insulin, insulin release index, amended IRI, C-peptide, CPI, amended CPI, insulin/C-peptide of the IAS group were higher than those in the insulinoma group (all $P<0.05$). There was no significant correlation between INS and C-peptide in IAS group when hypoglycemia, and the correlation in insulinoma group was 0.695, $P<0.01$. **Conclusion:** The differential expression of various islet function indexes in insulinoma and IAS is helpful to improve the differential diagnosis of insulinoma and IAS.

Key words insulinoma; insulin autoimmune syndrome; islet function; insulin; C-peptide

低血糖是临床常见的内科急症。低血糖症是一组由多种病因引起的血浆或血清葡萄糖水平降低,并足以引起相应症状和体征的临床综合征,而当血浆葡萄糖浓度升高后,症状和体征也随之消退^[1]。由于胰岛素瘤(insulinoma)和胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome, IAS)均表现为低血糖和相对不恰当的高水平血浆胰岛素,两者发病率均很低,临床工作者对两种疾病尚缺乏充分了解,易

漏诊、误诊,甚至有将IAS(2/40)误诊为胰岛素瘤进行手术的报道^[2]。目前有关胰岛素瘤和IAS的单独研究报道比较多,但对两者进行研究比较的文章较少,且临床上多依靠影像学检查等对两者进行鉴别,对于两者胰岛功能差异的关注更少。基于上述原因,为此笔者回顾性分析我院14年明确诊断的胰岛素瘤和IAS患者资料,本文比较分析几种胰岛功能指标:胰岛素、胰岛素释放指数(insulin release index, IRI)、修正IRI(amended insulin release index)、C肽、C肽释放指数(C-peptide release index, CPI)、修正CPI、胰岛素/C肽在两者中的差别,以及低血糖

基金项目 河北省重点研发计划项目(182777105D)

作者简介 乔丽丽(1984-),女,主治医师,硕士在读,研究方向:内分泌与代谢性疾病;通信作者:何庆, E-mail: 935264994@qq.com。

发作时胰岛素与C肽相关性,以提高医务工作者对胰岛素瘤和IAS的鉴别能力。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集天津医科大学总医院内分泌代谢科2005年1月–2019年3月明确诊断为胰岛素瘤和IAS患者资料。2009年美国内分泌学会关于成人低血糖症诊断和治疗临床指南^[3](简称2009年成人低血糖指南)指出:临床低血糖症是指血浆(或血清)葡萄糖浓度低至足以产生包括大脑功能受损在内的症状及(或)体征。目前临床上关于低血糖症时的血糖水平尚有不同意见,本文依据“2009年成人低血糖指南”为标准,符合Whipple's三联征(有低血糖症状,发作时低的静脉葡萄糖水平,血浆葡萄糖浓度上升后症状消失)即可诊断低血糖症。

1.1.1 胰岛素瘤入选标准^[3] (1)病史采集符合Whipple's三联征。(2)血糖浓度低于55 mg/dL(3.0 mmol/L)时,免疫化学发光分析(ICMA)测得的血浆胰岛素浓度 $\geq 3 \mu\text{U/mL}$ 。(3)无胰岛素促泌剂及外源性胰岛素应用史。(4)瘤体定位阳性。(5)胰岛素自身抗体阴性。

1.1.2 胰岛素瘤排除标准^[3] 排除药源性低血糖、IAS等其他原因引起的低血糖。

1.1.3 IAS入选标准^[3] (1)无外源性胰岛素及胰岛素类似物应用史。(2)低血糖发作时胰岛素水平不恰当的升高。(3)化验检查提示高滴度的胰岛素自身抗体。

1.1.4 IAS排除标准^[3] 排除了胰岛细胞瘤、肾上腺皮质功能不全、肝脏疾病、降糖药物所致低血糖等原因。

筛选符合上述条件者中既往无严重心脏病、肝肾功能正常者,同时排除家族中类似疾病病史者,并选择治疗前血糖 $<3.0 \text{ mmol/L}$ 、同时检测胰岛素和C肽水平的资料完整者,共筛选出33例(其中胰岛素瘤组24例,IAS组9例),符合上述条件的共有89组数据(胰岛素瘤组69组数据,IAS组20组数据),其中胰岛素瘤组同一患者符合条件的有2组数据者6例,3、4组数据者各7例,5组数据者1例,IAS组有2组数据者6例,1例患者有3、4组数据者各1例,来源于同一患者的不同组数据,取平均值,最后得胰岛素瘤组数据24组,IAS组数据9组。

1.2 方法 分析3组数据指标,包括胰岛素、IRI、修正IRI、C肽、CPI、修正CPI、胰岛素/C肽等,以及分析低血糖发作时胰岛素与C肽相关性。血糖检测

采用葡萄糖氧化酶法,胰岛素及C肽采用免疫化学发光分析方法检测。IRI:是指血浆胰岛素(mU/L)与同一血标本测定的血糖值(mg/dL)之比。 $\text{IRI}=\text{血浆胰岛素}(\text{mU/L})/[\text{血糖}(\text{mmol/L})]$;部分血糖很低而血胰岛素无明显升高者,可计算胰岛素释放校正指数,公式为:胰岛素释放校正指数 $=(\text{血胰岛素}\times 100)\div(\text{血糖}-30)$,胰岛素单位为 $\mu\text{U/mL}$,血糖单位 mg/mL ;若血糖 $\leq 1.7 \text{ mmol/L}$,则以 0.1 mmol/L 代替修正公式中的分母。 $\text{CPI}=\text{血C肽}(\mu\text{g/L})/[\text{血糖}(\text{mmol/L})]$ 。 $\text{C肽释放修正指数}=\text{血浆C肽}(\text{nmol/L})/[\text{血糖}(\text{mmol/L})-1.7]$ 。若血糖 $\leq 1.7 \text{ mmol/L}$,则以 0.1 mmol/L 代替修正公式中的分母,以避免产生负或无限值^[4],即 $\text{C肽释放修正指数}=\text{血浆C肽}(\text{nmol/L})/0.1(\text{mmol/L})$ 。胰岛素(nmol/L)/C肽(nmol/L)。对于INS大于检测值上限的存在,按上限值计算。

1.3 统计学方法 统计分析使用统计软件SPSS 21。计数数据使用 χ^2 检验,样本量小于40,理论数小于5时使用Fisher检验结果,计量数据符合正态分布,使用 t 检验,不符合正态分布,采用Mann-Whitney检验。ROC曲线分析各指标对鉴别胰岛素瘤组和IAS组的作用,cutoff值通过尤登指数确定。相关性分析采用Pearson相关性分析方法。分析结果以 $P<0.05$ 为有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 一般临床资料 入组33例,其中胰岛素瘤组24例,IAS组9例,符合上述条件的共有89组数据(胰岛素瘤组69组数据,胰岛素自身免疫综合征组20组数据),其中来源于同一个人的不同组数据,取平均值,最后胰岛素瘤组数据24组,IAS组数据9组,患者一般临床资料及不同胰岛功能指标在胰岛素瘤组和IAS组比较见表1。

胰岛素瘤组和IAS组的年龄构成和低血糖症状中的中枢神经分布不同,通过协方差分析结果显示年龄和中枢神经对笔者研究的胰岛素、IRI、修正IRI、C肽、CPI、修正CPI、胰岛素/C肽指标并没有影响(在协方差分析中的 P 值均 >0.05)。

2.2 不同胰岛功能指标在鉴别胰岛素瘤和IAS中ROC分析 ROC曲线分析了各指标对鉴别胰岛素瘤组和IAS组的作用,结果显示在正态化的胰岛素指标中界值/截断值Cutoff=2.096能够区分胰岛素瘤组和IAS组,且敏感性和特异性均为1, $\text{AUC}=1$;C肽指标 $\text{AUC}=0.949$,Cutoff=1.192,敏感性为1,特异性为0.875。在其他指标中除IRI指标和修正CPI以外AUC都在0.9以上。对胰岛素瘤和IAS都有很好的鉴别性,见表2、3。

表 1 一般临床资料及不同胰岛功能指标在胰岛素瘤组和 IAS 组比较
Tab 1 Comparison of general clinical data and different islet function indexes between insulinoma group and IAS group

项目		胰岛素瘤组(n=24)	IAS 组(n=9)	P
性别	男	11	3	0.698
	女	13	6	0.698
年龄/岁		43.1±18.38	59.72±11.52	0.017
病程/月		12(6,24)	1(0.25,1)	<0.001
BMI/(kg/m ²)		28.100±5.612	26.428±5.600	0.572
血压/mmHg	收缩压	130.882±7.696	131.429±10.326	0.887
	舒张压	64(61,86)	69(63,93)	0.118
总胆固醇/mmol/L		4.277±1.073	5.05±0.958	0.074
甘油三酯/mmol/L		1.465±0.805	2.28±1.267	0.062
既往史	糖代谢异常	3	3	0.309
家族史	糖尿病史	2	2	0.295
低血糖症状	肿瘤病史	1	1	0.477
	仅交感神经	8	6	0.122
	仅中枢神经	9	0	0.039
	均有	7	3	1
血糖		2.223±0.309	1.958±0.348	0.041
IgINS		2.503±0.159	1.398±0.269	<0.001
sq(max(IgIRI)+1-IgIRI)		2.056±0.047	1.743±0.381	0.021
sq(IgC 肽)		1.345±0.075	0.955±0.197	<0.001
ln(CPI)		7.085±0.590	6.048±0.565	<0.001
Ig(修正 CPI)		3.185±1.707	1.417±1.337	0.004
Ig(胰岛/C 肽)		0.005±0.227	-0.724±0.221	<0.001
修正 IRI		91 322.988 (3 937, 116 806.38)	2.9(2.07,6.545)	<0.001

注:计数数据使用 χ^2 检验,样本量小于 40,理论数小于 5 时使用 fisher 检验结果,计量数据使用 *t* 检验

表 2 ROC 分析
Tab 2 ROC analysis

指标	Cutoff	AUC	敏感性	特异性	P	95%CI
INS	2.096	1	1	1	<0.001	1.0~1.0
C 肽	1.192	0.949	1	0.875	<0.001	0.877~1
IRI	1.881	0.750	1	0.750	0.029	0.577~0.923
修正 IRI	3.234	0.958	1	0.875	<0.001	0.896~1
CPI	6.458	0.903	1	0.792	<0.001	0.8~1
修正 CPI	3.246	0.815	0.667	0.917	0.006	0.651~0.979
胰岛素/C 肽	-0.380	0.977	1	0.917	<0.001	0.935~1

注:AUC 越大表示诊断的准确性越好。AUC 在 0.5~0.7 之间诊断准确度较低,0.7~0.9 诊断准确度中等,0.90 以上表示诊断准确度较高

表 3 各指标 Cutoff 值在区分两者中的价值
Tab 3 Value of each indicator's cutoff value in distinguishing the two

	分组	IAS(n=9)	胰岛素瘤(n=33)
IgINS	≤2.096	0	24
	>2.096	9	0
sq(IgC 肽)	≤1.192	0	21
	>1.192	9	3
sq(IgIRI)	≤1.881	0	18
	>1.881	9	6
ln(CPI)	≤6.458	0	19
	>6.458	9	5
ln(修正 CPI)	≤3.246	3	22
	>3.246	6	2
Ig(胰岛素/C 肽)	≤-0.380	0	22
	>-0.380	9	2

2.3 低血糖发作时胰岛素与 C 肽相关性研究 在 IAS 组中 INS 和 C 肽之间相关性不显著($r=0.213$, $P=0.581$)。在胰岛素瘤组胰岛素和 C 肽水平具有相关性,胰岛素瘤中相关性为 0.695($P<0.01$)。

3 讨论

低血糖症是临床常见的内科急症。目前临床上关于低血糖症时的血糖水平尚有不同意见,当血糖浓度低于 55 mg/dL(3.0 mmol/L)时,免疫化学发光分析(ICMA)测得的血浆胰岛素浓度 3 μ U/mL,血浆 C 肽浓度为 0.6 ng/mL,胰岛素原至少 5.0 pmol/L,即可确定为内源性高胰岛素血症^[1,3]。内源性高胰岛素血症引起低血糖症的病因有胰岛素瘤、胰岛细胞增生症、IAS 等。

胰岛素瘤是源于胰岛 β 细胞的神经内分泌肿瘤,也是器质性低血糖的常见病因。1927 年 Wilder 等报道了第 1 例胰岛素瘤病例,自此临床上开始将高胰岛素血症、胰岛素瘤与低血糖相联系起来。胰岛素瘤发病率相对较低,临床表现差异较大,且瘤体较小,位置隐蔽,易被长期误诊、漏诊^[5]。

IAS 又称自身免疫性低血糖,是低血糖症的一种罕见病因,其特征是存在大量内源性抗体,能以可变的亲和力和亲和力结合胰岛素/胰岛素原和(或)胰岛素受体^[6]。临床表现为不同程度的血糖失调和低血糖^[7-8]。该种疾病亚洲国家报道较多,西方国家报道很少^[9-10]。其发病机制尚有争议,目前最广为接受的理论是,遗传易感性与环境触发因素的相互作用导致了具有致病作用的 IAA 的产生^[6]。目前发现的易感基因有 DRB1*0406、DRB1*0403^[11]、DRB1*0407 等,其中亚裔人群主要为 DRB1*0406。触发因素主要为药物(含巯基的药物为主)^[11-13]和病毒感染^[14]。

临床上有将 IAS 误诊为胰岛素瘤案例^[2,15],分析误诊原因可能为:(1)两者均表现为低血糖时胰岛素不恰当升高,低血糖发作时胰岛素切点一直以来无统一指标,且相关研究较少,既往研究表明 IAS 患者胰岛素水平明显升高,经常超过 100 μ U/mL^[16-17],而胰岛素瘤患者,胰岛素水平很少超过 100 μ U/mL^[6]。本研究数据 ROC 曲线分析显示区别胰岛素瘤和 IAS 的胰岛素的最佳切点为 124.80 μ U/mL,本组研究结果显示修正 IRI 在两者中差异更显著。但由于本文入组数据较少,此切点值准确新尚待进一步扩大样本研究印证。(2)很多医院未开展 IAA 检测项目。(3)由于糖尿病患者发病率增加,胰岛素使用增多,无论使用动物胰岛素还是人工合成重组人胰岛素^[16]、甚至胰岛素类似物^[18]均可能诱发人体产生

IAA。个别胰岛素瘤患者 IAA 可能为阳性。(4)胰岛素微腺瘤通常并不能通过影像学手段确诊,而 IAS 也有可能增生、肥大,其胰腺影像学检查结果可能存在异常,极易误诊。夏维波等^[2]曾总结报道的 40 例 IAS 患者,其中 5 例被误诊为“胰岛素瘤”;其中 2 例误诊为“胰岛素瘤”的患者曾因 MRI 示胰尾部饱满而手术探查并切除。本组数据中 IAS 组胰岛素 IAA 均阳性且影像学未见明显异常,胰岛素瘤组 1 例胰岛细胞抗体弱阳性,但是未进一步随诊抗体动态变化。

低血糖发作时,胰岛素瘤分泌胰岛素、C 肽水平多数呈平行增高^[19],胰岛素释放指数(胰岛素与血糖比值) $> 0.4^{[20]}$ 。多篇文献报道胰岛素瘤的胰岛素释放指数为 0.7~4.5,胰岛素/C 肽值也较小^[19-20]。IAS 患者 C 肽升高程度远不及胰岛素升高程度^[17],胰岛素/C 肽明显升高^[21],呈 C 肽和胰岛素分离状态^[6,22]。本组研究显示低血糖发作时,胰岛素瘤组胰岛素与 C 肽相关,而 IAS 组两者无明显相关,这与既往研究报道相符。近年来有学者研究发现 CPI 对胰岛素瘤的诊断也具有重要价值^[23]。本组数据研究显示 C 肽、CPI 在鉴别胰岛素瘤和 IAS 时准确度均较高,C 肽更优于 CPI,修正 CPI 可靠度一般。

胰岛素瘤和 IAS 发病率较低且均表现为低血糖同时伴有高胰岛素血症,临床易误诊。关于胰岛素瘤和 IAS 的鉴别诊断,目前临床上更多地是依靠胰岛素自身抗体 IAA 测定以及影像学检查。本文通过对两者胰岛功能指标分析比较得出,两者胰岛功能指标有明显差异,利用这些指标在检测中的差异表达,可以提高胰岛素瘤和 IAS 在临床中的鉴别诊断,减少误诊率。从本组研究数据中可以明显的发现,IAS 组胰岛素、IRI、修正 IRI、C 肽、CPI、修正 CPI、胰岛素/C 肽都明显高于胰岛素瘤组。ROC 分析结果显示,在鉴别胰岛素瘤和 IAS 方面,INS 要优于其他胰岛功能指标,其次是胰岛素/C 肽、修正 IRI、C 肽水平、CPI。基于本组研究数据,笔者建议 INS 可作为临床工作中鉴别胰岛素瘤和 IAS 的首选指标,在本研究数据中两者胰岛素切点值为 $124.80 \mu\text{U/mL}$ 。需强调的是由于各个单位使用的胰岛素试剂盒不同,参考值范围不同,本文所得数据是依据我院试剂盒所得。另外由于本文是回顾性研究且胰岛素瘤和 IAS 入选样本量较小,统计分析的把握度较低,各项指标的敏感度和特异性较实际偏高,尤其是绘制 ROC 曲线明确截定点,可靠性较低,所得结论尚需大样本量研究进一步验证。

参考文献:

[1] 陈灏珠,钟南山,陆再英,等.内科学[M].第9版.北京:人民卫

生出版社,2018:749-753

- [2] 夏维波,顾锋,吴韬,等.胰岛素自身免疫综合征三例并文献复习[J].中华内科杂志,2006,45(1):61
- [3] Cryer P E, Axelrod L, Grossman A B, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(3):709
- [4] Ahn C H, Kim L K, Lee J E, et al. Clinical implications of various criteria for the biochemical diagnosis of insulinoma[J]. Endocrinol Metab, 2014, 29(4):498
- [5] Maggio I, Mollica V, Brighi N, et al. The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(2):139
- [6] Ismail A A. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(11): 1715
- [7] Sharwood E F, Hughes I P, Pretorius C J, et al. Therapeutic plasma exchange normalizes insulin-mediated response in a child with type 1 diabetes and insulin autoimmune syndrome[J]. Pediatr Diabetes, 2018,19(1):171
- [8] Church D, Cardoso L, Bradbury S, et al. Diagnosis of insulin autoimmune syndrome using polyethylene glycol precipitation and gel filtration chromatography with *ex vivo* insulin exchange[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86(3):347
- [9] Reis M Z R, Fernandes V O, Fontenele E G P, et al. Insulin autoimmune syndrome in an occidental woman: a case report and literature review[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(5):566
- [10] Saxon D R, McDermott M T, Michels A W. Novel management of insulin autoimmune syndrome with rituximab and continuous glucose monitoring [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(5):1931
- [11] Moffa S, Improta I, Rocchetti S, et al. Potential cause-effect relationship between insulin autoimmune syndrome and alpha lipoic acid: Two case reports[J]. Nutrition, 2019, 57(57):1
- [12] Cappellani D, Sardella C, Campopiano M C, et al. Spontaneously remitting insulin autoimmune syndrome in a patient taking alpha-lipoic acid[J].Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2018, 2018: 18
- [13] Kusano Y. Insulin autoimmune syndrome possibly caused by coenzyme Q10[J]. J Rural Med, 2019,14(1):132
- [14] Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome:from diagnosis to clinical management[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(17):335
- [15] Woo C Y, Jeong J Y, Jang J E, et al. Clinical features and causes of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Korea[J]. Diabetes Metab J, 2015, 39(2):126
- [16] Redmon J B, Nuttall F Q. Autoimmune hypoglycemia[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999, 28(3):603
- [17] Lupsa B C, Chong A Y, Cochran E K, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia[J]. Medicine, 2009, 88(3):141
- [18] 杨望荣,罗佐杰,梁敏,等.胰岛素类似物致 2 型糖尿病患者免疫性低血糖二例并文献复习[J].中国糖尿病杂志,2013, 5(5):1674
- [19] 张俊清,郭晓惠.胰岛素瘤 10 例临床特点分析[J].中国实用内科杂志, 2006, 26(22):1805
- [20] 冯留顺,李旭辉,李捷,等.胰岛素瘤的诊断和治疗:附 120 例报告[J].中国普通外科杂志,2007, 16(5):480

(下转第 229 页)

期预后影响的研究相对较少。因此本研究基于病例数据库进行回顾性队列研究,结果显示,三支病变的患者血清 GGT 水平高于双支病变和单支病变患者;并且随访观察发现,发生 MACE 的稳定性心绞痛患者的 GGT 水平高于无事件的患者,进一步运用 Cox 回归分析显示,在调整了其他危险因素后,稳定性心绞痛患者发生 MACE 的风险随着血清 GGT 水平的升高而增加。一项基于 Framingham 心脏研究队列的研究显示,与第 1 个四分位数相比,GGT 含量在第 4 个四分位数的研究对象心血管疾病的发病率从 10.5%上升到了 23.8%,调整后的 HR 为 1.13($P<0.01$)^[3]。Ruttman 等^[9]研究发现,血清 GGT 含量越高,心血管疾病死亡风险就越高,较高含量的 GGT 患者死于心血管疾病的风险是正常水平患者的 1.5 倍。与本研究结果类似。

GGT 与心血管疾病的关联可能与 GGT 参与各种氧化反应有关。Paolicchi 等^[10]利用免疫组化技术在冠状动脉斑块内观察到大量的 GGT 聚集,而 GGT 在动脉粥样硬化斑块形成过程中起到预氧化作用。其机制可能为,GGT 在参与氧化还原反应水解 G-SH 时,产生甘氨酸,而甘氨酸是较强的还原剂,在 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+} 过程中产生大量的活性氧簇,使 LDL-C 氧化,从而促进斑块的形成和破裂^[11-12]。

综上所述,在校正了其他危险因素后,高水平的 GGT 能够影响稳定性心绞痛患者远期预后。然而,本研究属于回顾性队列研究,不能得到较为全面的随访数据,并且本研究仅纳入了稳定性心绞痛的患者,没有分析其他临床类型的患者,因此结果可能存在一定的偏倚,下一步仍需大规模的前瞻性队列研究以及病理生理学研究确定 GGT 与疾病的关系。

参考文献:

- [1] 鲁晓涵,郭健,王妍苏,等. 谷氨酰转肽酶与代谢综合征的相关性研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(11):814
- [2] Toshikuni N, Asaji T, Nakanishi Y, et al. Elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels and fatty liver strongly predict the presence of carotid plaque[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(10):1051
- [3] Lee D S, Evans J C, Robins S J, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk - The Framingham Heart Study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(1): 127
- [4] Tsai J, Ford E S, Li C, et al. Past and current alcohol consumption patterns and elevations in serum hepatic enzymes among US adults[J]. Addict Behav, 2012, 37(1):78
- [5] 乔杰,宋艳红. 谷氨酰转肽酶的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(5):651
- [6] 尤巧英,斯徐伟,朱麒麟. 血清 γ -谷氨酰转肽酶和超敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病患者血糖控制的关系[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(2):136
- [7] 毛玉,徐文俊,宋浩明,等. 血清 γ -谷氨酰转肽酶与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(11):1013
- [8] 张放,安浩君,李霞,等. 冠心病患者血清 γ -谷氨酰转肽酶水平与 Gensini 评分的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(35):4166
- [9] Ruttman E, Brant L J, Concini 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
- [10] Paolicchi A, Emdin M, Ghiozen E, et al. Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity[J]. Circulation, 2004, 109(11):1440
- [11] Shankar A, Li J, Klein B E, et al. Serum gamma-glutamyl transferase level and peripheral arterial disease[J]. Atherosclerosis, 2008, 199(1): 102
- [12] Emdin M, Passino C, Michelassi C, et al. Additive prognostic value of gamma-glutamyltransferase in coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 2009, 136(1):80

(2019-08-12 收稿)

(上接第 221 页)

- [21] Church D, Cardoso L, Kay R G, et al. Assessment and management of anti-insulin autoantibodies in varying presentations of insulin autoimmune syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(10):3845
- [22] 金丽霞,肖建中. 胰岛素自身免疫综合征研究进展[J]. 中华实用

诊断与治疗杂志, 2018, 32(4):399

- [23] 韩俊峰,张锋,包玉倩,等. 糖代谢相关指标对诊断胰岛素瘤的临床价值[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(16):1093

(2019-09-05 收稿)