

文章编号 1006-8147(2020)03-0226-04

论著

血清 γ -谷氨酰转肽酶对稳定性心绞痛患者远期预后影响的临床研究

阎保伟¹, 万亮辉², 曹路², 沈秀云³, 金冬霞², 胡越成², 张敬霞², 丛洪良²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市胸科医院心内科, 天津 300222; 3.天津市黄河医院心内科, 天津 300110)

摘要 目的:探讨血清 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)对稳定性心绞痛患者远期预后的影响。方法:使用 2014–2018 年在天津市胸科医院心内科登记住院的病例数据资料进行回顾性队列研究,共 295 例新发稳定性心绞痛患者纳入研究。以患者首次确诊冠心病的日期为观察起点,观察终点为出现终点事件或最后一次就诊日期。根据观察期间是否发生不良心血管事件(MACE)分为事件组和非事件组,并根据 GGT 四分位数将患者分为 4 组,使用 Cox 风险回归模型分析 GGT 对 MACE 的影响。结果:本次研究随访中位数为 4.06 年,共有 86 例(29.15%)冠心病患者发生 MACE 事件,事件组患者在入院时年龄、高血压比例、TC、LDL-C、ALT 和 GGT 水平均高于无事件组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$);不同冠状动脉病变程度的患者 MACE 发生率存在差异,且三支病变的患者 GGT 含量要高于双支病变和单支病变,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。多因素 Cox 回归分析显示,GGT(与 ≤ 25 U/L 组相比,31 U/L $< \text{GGT} \leq 38$ U/L 和 > 38 U/L 组的 HR 分别为 1.109、1.299)、年龄(与 < 60 岁相比, ≥ 60 岁的 HR=1.683, 95%CI: 1.394~2.032)、高血压(HR=1.562, 95%CI: 1.201~2.032)、TC(HR=1.286, 95%CI: 1.079~1.533)对稳定性心绞痛患者远期发生 MACE 事件的影响均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:血清 GGT 水平升高与稳定性心绞痛患者 MACE 的发生有关,为进一步临床研究提供了理论依据。

关键词 γ -谷氨酰转肽酶;稳定性心绞痛;队列研究;不良心血管事件;Cox 风险回归模型

中图分类号 R541

文献标志码 A

Clinical study on the effect of serum gamma-glutamyl transpeptidase on long-term prognosis of patients with stable coronary artery disease

YAN Bao-wei¹, WAN Liang-hui², CAO Lu², SHEN Xiu-yun³, JIN Dong-xia², HU Yue-cheng², ZHANG Jing-xia², CONG Hong-liang²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China; 3. Department of Cardiology, Tianjin Yellow River Hospital, Tianjin 300110, China)

Abstract Objective: To explore the effect of serum gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) on the long-term prognosis of patients with stable coronary artery disease. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted by using Tianjin Chest Hospital database during 2014–2018. A total of 295 patients with stable coronary artery disease were enrolled and followed until the earliest of outcome occurrence. Patients were divided into event group and non-event group according to whether adverse cardiovascular events (MACE) occurred during follow-up, and patients were also divided into four groups according to the quartiles of GGT. Cox proportional hazards regression model was used to analyze the effects of GGT on MACE. **Results:** The median follow-up of this study was 4.06 years, and a total of 86 patients (29.15%) with stable coronary artery disease had MACE events. Patients in the event group had higher levels of age, hypertension, TC, LDL-C, ALT and GGT than those in the non-event group (all $P < 0.05$). GGT levels of patients with three-vessel disease was higher than that of patients with double-vessel disease and single-vessel disease (all $P < 0.001$). Cox proportional hazards regression analysis showed that GGT (compared with ≤ 25 U/L group, the HR of 31 U/L $< \text{GGT} \leq 38$ U/L and > 38 U/L group was 1.109, 1.299, respectively), age (compared with < 60 years old group, HR = 1.683 in ≥ 60 years old group, 95% CI: 1.394–2.032), hypertension (HR=1.562, 95% CI: 1.201–2.032), TC (HR = 1.286, 95% CI: 1.079–1.533), which had statistical significance on the long-term MACE events in patients with stable coronary artery disease ($P < 0.05$). **Conclusion:** The increase of serum GGT level is related to the occurrence of MACE in patients with stable coronary artery disease, which provides a theoretical basis for further clinical studies.

Key words gamma-glutamyl transpeptidase; stable coronary artery disease; cohort study; adverse cardiovascular events; Cox risk regression model

 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transferase, GGT)

基金项目 天津市胸科医院院级资助项目(2018XKZ22)

作者简介 阎保伟(1984–),男,硕士在读,研究方向:心血管疾病的诊治与预防;通信作者:丛洪良, E-mail: hongliangcong@126.com。

在临床上常作为肝功能损伤、酒精性肝损害和胆道疾病的生化指标,其数值升高与肝功能受损有关。近些年随着对心血管疾病研究的不断深入,发现 GGT 在人体中参与炎症反应,是人体氧化应激的生

物标志物,在动脉粥样硬化形成和进展中具有促进作用,GGT逐渐成为预测心血管疾病发生及病死风险的血清学指标^[1-3]。但目前尚缺乏不同类型冠心病患者的GGT水平研究以及GGT含量对冠心病患者远期预后影响的研究。因此本研究基于病例数据库进行回顾性队列研究,以新发冠心病患者为研究对象,探讨GGT含量对稳定性心绞痛患者远期预后的影响,为临床研究提供更多依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选取2014年1月1日-12月31日在天津市胸科医院心内科登记住院的患者为研究对象。入选标准:(1)经冠状动脉造影术首次诊断为冠心病的患者。(2)临床类型为稳定性心绞痛且经皮冠状动脉介入治疗的患者。(3)临床资料和生化检查数据完整。(4)按医嘱长期稳定的进行常规药物治疗。排除标准:(1)年龄大于100或小于30岁的患者。(2)合并恶性肿瘤。(3)既往有心脑血管或外周血管疾病。(4)严重肝肾功能不全、感染性疾病以及自身免疫性疾病。(5)酒精性肝病。(6)持续1年以上无就诊记录。最终纳入295例新发稳定性心绞痛患者为研究对象。本研究为回顾性队列研究,患者的临床数据资料为2014-2018年的全部就诊记录,观察终点为出现临床终点事件、或最后一次就诊,随访时间中位数为4.06年。

1.2 方法 提取病例数据库中患者的基本临床资料,包括人口学信息、既往病史以及诊疗信息等。所有患者均于住院第2天清晨空腹抽取静脉血3 mL,采用Advia2400型全自动生化分析仪(美国西门子公司),采用分光光度法测定GGT、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)。根据患者冠状动脉病变严重程度分为单支病变组、双支病变组以及三支病变组。根据患者是否出现MACE分为事件组和非事件组。根据患者GGT四分位数将患者分为4组:Q₁组(GGT≤25 U/L)、Q₂组(25<GGT≤31 U/L)、Q₃组(31<GGT≤38 U/L)、Q₄组(GGT>38 U/L)。

1.3 诊断标准和临床终点事件的确定 冠心病诊断标准:所有患者入院时均经冠状动脉造影检查,其检查结果由2位经验丰富的中级或以上职称医师共同判断,当造影检查结果显示左主干、左回旋支、左前降支、右冠状动脉中的任何一支血管狭窄程度≥50%即可确诊为冠心病。本次研究的临床终点事件为主要不良心血管事件(MACE),主要包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、心

力衰竭再住院、复发性心绞痛、靶血管血运重建。

1.4 统计学分析 采用SPSS20.0统计软件进行数据的统计分析。对于不符合正态分布的资料采用中位数表示。符合正态分布的计量资料采用表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法。计数资料采用构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料的两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。采用Cox比例风险回归模型分析冠心病患者发生MACE的影响因素,并计算风险比和95%置信区间,变量赋值见表1。

表1 Cox回归分析变量赋值

Tab 1 Cox regression analysis of variable assignment

变量	赋值
MACE	0=未发生,1=发生
性别	0=男性,1=女性
年龄/岁	0=<60,1=≥60
高血压	0=无,1=有
糖尿病	0=无,1=有
TC	连续变量
TG	连续变量
LDL-C	连续变量
ALT	连续变量
冠状动脉病变支数	1=单支,2=双支,3=三支
GGT分组	1=Q ₁ ,2=Q ₂ ,3=Q ₃ ,4=Q ₄

注:MACE:主要不良心血管事件;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;ALT:丙氨酸氨基转移酶;GGT: γ -谷氨酰转肽酶

2 结果

2.1 基本情况 本次研究共纳入295例稳定性心绞痛患者,其中男性209例(70.85%),女性86例(29.15%);年龄32~86岁,平均(53.2±12.6)岁;研究对象观察时间中位数为4.06年。观察期间发生MACE事件者86例,发生率为29.15%,其中心力衰竭再住院25例(29.07%),非致死性心肌梗死14例(16.27%),靶血管血运重建13例(15.12%),心源性死亡和非致死性卒中均为12例(13.95%),复发性心绞痛10例(11.63%)。MACE事件组和无事件组2组患者入院时的性别分布、糖尿病患病情况、TG、HDL-C和AST含量之间的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);MACE事件组的年龄、高血压患病率、TC、LDL-C、ALT和GGT水平均高于无事件组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.2 不同冠状动脉病变严重程度患者组间GGT含量比较 不同冠状动脉病变程度患者的GGT含量不同,差异有统计学意义($F=9.684, P<0.01$);进一步两两比较发现,三支病变组[(40.74±7.78)U/L]均高

表 2 有 MACE 事件组和无事件组冠心病患者基线指标比较

Tab 2 Comparison of baseline indicators between patients in the MACE event group and those in the non-event group

组别	例数	年龄/岁	性别		高血压/	糖尿病/	TC/	TG/	HDL-C/	LDL-C/	GGT/	AST/	ALT/
			男性(%)	女性(%)	%	%	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)
有事件组	86	54.88±11.34	64(77.42)	22(25.58)	66(76.74)	16(18.60)	4.41±0.88	1.33±0.51	1.05±0.33	2.73±0.89	37.4±7.14	22.57±9.21	32.33±10.33
无事件组	209	51.58±13.01	145(69.38)	64(30.62)	121(57.89)	41(19.62)	3.95±1.21	1.31±0.62	1.10±0.38	2.25±1.01	28.8±6.83	21.35±9.81	28.45±9.96
t 或 χ^2		t=2.053	$\chi^2=0.75$		$\chi^2=9.382$	$\chi^2=0.04$	t=3.194	t=0.265	t=-1.705	t=3.836	t=9.699	t=0.988	t=3.008
P		<0.05	0.387		<0.01	0.841	<0.01	0.791	0.089	<0.01	<0.01	0.324	<0.01

于双支病变组[(28.81±7.37)U/L]和单支病变组[(26.53±6.88)U/L],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),但双支病变组和单支病变组之间的差异无统计学意义(均 $P>0.05$);单支病变组(17/96,17.71%)、双支病变组(40/138,28.99%)和三支病变组(29/61,47.54%)之间 MACE 事件发生率差异有统计学意义($Z=3.9012,P<0.001$)。

2.3 MACE 事件发生的单因素和多因素 Cox 回归分析 首先对主要研究因素进行 Kaplan-Meier 检验,对满足比例风险假定的变量进行单因素 Cox 回归分析,结果显示,GGT、年龄、高血压、TC、LDL-C、ALT 和冠状动脉病变支数对稳定性心绞痛患者远期发生 MACE 事件的影响均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。对单因素分析中有意义的变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,GGT、年龄、高血压、TC 以及冠状动脉病变支数对稳定性心绞痛患者远期发生 MACE 事件的影响均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 4。

表 3 冠心病患者发生 MACE 事件的单因素 Cox 回归分析

Tab 3 Univariate Cox regression analysis of MACE events in patients with coronary heart disease

变量	β	s	HR(95%CI)	Wald χ^2	P
GGT					
Q1			1.000		
Q2	-0.140	0.125	0.869(0.680~1.110)	0.203	0.675
Q3	0.358	0.098	1.431(1.180~1.735)	6.840	<0.01
Q4	0.69	0.109	1.599(1.291~1.981)	7.966	<0.01
性别	0.022	0.075	1.022(0.882~1.184)	0.512	0.574
年龄	0.706	0.154	2.026(1.499~2.738)	8.669	<0.01
高血压	0.889	0.114	2.433(1.945~3.044)	10.336	<0.01
糖尿病	-0.289	0.841	0.749(0.144~3.890)	0.086	1.228
TC	0.324	0.091	1.382(1.157~1.651)	4.081	<0.05
TG	0.104	0.388	1.110(0.519~2.373)	0.172	0.696
LDL-C	0.209	0.100	1.232(1.013~1.499)	3.136	<0.05
ALT	0.096	0.005	1.101(1.090~1.112)	2.728	<0.05
冠状动脉病 变支数					
双支	0.284	0.127	1.329(1.035~1.706)	4.062	<0.01
三支	0.591	0.155	1.805(1.332~2.446)	8.263	<0.01

注:GGT:γ-谷氨酰转肽酶;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;ALT:丙氨酸氨基转移酶

表 4 冠心病患者发生 MACE 事件的多因素分析

Tab 4 Multivariate analysis of MACE events in patients with coronary heart disease

变量	β	s	HR(95%CI)	Wald χ^2	P
GGT					
Q1	-	-	-		
Q2	-0.373	0.284	0.689(0.395~1.201)	0.113	0.932
Q3	0.103	0.051	1.109(1.003~1.226)	3.411	<0.05
Q4	0.262	0.085	1.299(1.101~1.533)	6.842	<0.01
年龄	0.521	0.096	1.683(1.394~2.032)	8.224	<0.01
高血压	0.446	0.134	1.562(1.201~2.032)	5.304	<0.01
TC	0.252	0.090	1.286(1.079~1.533)	2.999	<0.05
冠状动脉病 变支数					
双支	0.176	0.084	1.193(1.012~1.406)	3.945	<0.01
三支	0.423	0.140	1.526(1.161~2.006)	7.448	<0.01

注:GGT:γ-谷氨酰转肽酶;TC:总胆固醇

3 讨论

GGT 是一种包含巯基结构的线粒体酶,由肝脏系统产生,广泛分布于人体各组织器官中,可裂解细胞外谷胱甘肽(G-SH)或其他谷氨酰胺化合物。GGT 在人体内主要通过转肽、自转肽、水解 3 种反应参与 G-SH 的代谢,在维持体内 G-SH 的稳态和抵御机体氧化应激方面发挥重要作用^[4]。血清 GGT 活性的测定被广泛应用于肝脏和梗阻性胆道疾病的诊断,当肝胆系统出现疾病时,通常会引起 GGT 水平的升高^[5]。

随着对 GGT 生物学功能研究的进一步深入,越来越多的研究开始集中于 GGT 对代谢性疾病的影响。流行病学研究显示,GGT 活性水平升高与多种代谢性疾病危险因素相关,包括糖尿病、代谢综合征、全身炎症、氧化应激等^[1,6]。国内诸多研究已证实,GGT 含量与冠状动脉病变严重程度存在明显的相关性。毛玉等^[7]研究分析急性冠状动脉综合征患者血管狭窄程度与血清 GGT 之间的相互作用,结果发现,GGT 与 Gensini 评分呈显著正相关。同样张放等^[8]研究也发现,在校正其他危险因素之后,Gensini 评分与血清 GGT 水平存在剂量-反应关系。虽然目前的研究已经证实血清 GGT 水平与冠状动脉病变程度有关,但是国内关于 GGT 含量对冠心病患者远

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生率从 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, 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
- [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)