

# 血清 $\gamma$ -谷氨酰转移酶:一种新型的心血管疾病预测因子

宋 静 魏毅东 王培昌

**【摘要】** 血清  $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT)是还原型谷胱甘肽代谢酶,是评价肝脏损伤和乙醇摄取量的常用生物学指标。然而,目前研究发现,GGT 可能直接参与动脉粥样硬化的形成过程,与心血管疾病的发病率和死亡率有密切关系。因此,血清 GGT 作为一种新型的心血管疾病预测因子,具有重要预防意义。

**【关键词】**  $\gamma$ -谷氨酰转移酶;预测因子;氧化应激

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.02.006

$\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -glutamyltransferase, GGT)是评价肝脏损伤和乙醇摄取量的常用生物学指标。然而,近几年来,病理学和流行病学研究发现,血清 GGT 促进了动脉粥样硬化斑块的形成和发展,并与心血管疾病有密切关系<sup>[1-3]</sup>。因此,血清 GGT 作为一种新型的心血管疾病预测因子,受到高度关注。本文就血清 GGT 与心血管疾病相关性的研究进展作如下综述。

## 1 血清 GGT 的分子生物学特性

### 1.1 血清 GGT 的组织分布

血清 GGT 是一种广泛分布于生物体内的糖蛋白。在细胞中主要以 2 种形式存在,即可溶型和膜结合型,以后者为主。可溶型存在于细胞质中,酶活性仅占整个细胞酶活性的 10% 左右;膜结合型存在于具有吸收和分泌功能的细胞膜表面,如肾近曲小管上皮细胞、胆道上皮细胞、小肠刷状缘细胞等。

### 1.2 血清 GGT 的分子结构

GGT 是由 2 个相对分子质量分别为 47 000 和 22 000 大小亚基组成的二聚体。其中,小亚基含有活性中心和一个糖基化位点,自身具有蛋白酶活性,体外实验中能消化大亚基;大亚基有 6 个 N-糖基化位点,能将小亚基固定在细胞膜上,并且能修饰其催化活性。GGT 具有非磷酸依赖性谷氨酰胺酶活性,表明该酶有谷氨酰胺结合位点,该位点可与谷氨酰胺和  $\gamma$ -谷氨酰基结合,因此该酶具有双重

催化功能。

### 1.3 血清 GGT 的生理功能

从生理功能来看,血清 GGT 在谷胱甘肽(GSH)的代谢、氨基酸转运和解毒等多方面起着重要作用<sup>[4]</sup>。尤其在保持 GSH 平衡方面,GGT 起着枢纽的作用。细胞外的 GSH 是细胞抗氧化的重要防御成分,GGT 活性升高,可能增加 GSH 向细胞的运输。

### 1.4 血清 GGT 的测定

GGT 参考区间:男性 9~50 U/L,女性 8~40 U/L。在患有酒精性肝硬化、黄疸等疾病时,血清 GGT 升高,超过正常上限值达 5 倍。正常足月新生儿血清 GGT 大约是成人上限的 6~7 倍,随着年龄的增长,血清 GGT 活性逐渐下降,5~7 个月时达到成人水平。血清 GGT 的半衰期是 7~9 d,而在酒精性肝病患者中,半衰期延长达 4 倍左右。当体质质量指数(BMI)轻度增加时,GGT 也会随之增高,平均升高 25%;当 BMI 为 30 kg/m<sup>2</sup> 时,血清 GGT 平均升高 50%。吸烟、部分药物如抗癫痫药物可导致血清 GGT 升高,而口服避孕药和妊娠时血清 GGT 下降大约 20%~25%。

血清 GGT 活性较稳定,室温静置 2 d、4℃ 存放 1 周活性无显著变化,-20℃ 可储存 1 年。红细胞中 GGT 含量很低,溶血对其测定干扰不大,同时 GGT 测定受个体生理节律影响较小。因此临床测定较为简易,应用广泛。

## 2 血清 GGT 的致病机制

GGT 是还原型 GSH 代谢酶。GGT 首先水解 GSH 为半胱氨酰甘氨酸和谷氨酰基残基,半胱氨酰

作者单位:100053 首都医科大学宣武医院检验科(宋 静,王培昌);200072 上海市第十人民医院内科(魏毅东)

通信作者:王培昌,Email:wang\_peichang@163.com

甘氨酸可将  $\text{Fe}^{3+}$  还原为  $\text{Fe}^{2+}$ , 并同时产生大量超氧阴离子、过氧化氢和氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL), 从而促进和加速动脉粥样硬化的形成。目前研究发现, 在动脉粥样硬化斑块内部存在大量 GGT, 且与动脉粥样硬化的范围和严重程度有关<sup>[5-6]</sup>。

此外, Lee 等<sup>[7]</sup> 研究认为, 升高的血清 GGT 作为体内氧化应激的一项指标, 参与了炎症反应过程, 促进了动脉粥样硬化的发生。而在氧化应激过程中, GGT 和 GSH 可能存在一种由抗氧化剂到助氧化剂的功能改变, 从而导致自由基和 ox-LDL 的生成。Paolicchi 等<sup>[8]</sup> 研究发现, 大量 GGT 与 LDL 共同沉积于动脉内膜斑块中。因此推测, 血清 GGT 水平升高可能增强 GGT 结合脂蛋白进入动脉粥样硬化斑块内。

### 3 血清 GGT 与心血管疾病的关系

血清 GGT 参与机体的许多生理及病理过程。新近的荟萃分析结果表明, 血清 GGT 可能作为心血管疾病死亡率及全因死亡率的独立预测因子<sup>[9]</sup>。

#### 3.1 血清 GGT 与心血管病发病

一项大规模的多中心前瞻性的流行病学调查研究了血清 GGT 与心血管疾病死亡率之间的关系<sup>[10]</sup>。研究共入选 163 944 名奥地利人, 随访时间达 17 年。研究结果显示, 血清 GGT 与心血管疾病的总死亡率有密切关系 ( $P < 0.001$ )。亚组分析显示, 男性人群中高水平的 GGT 与慢性形式的冠心病 ( $P = 0.009$ )、充血性心力衰竭 ( $P < 0.001$ )、出血性卒中 ( $P = 0.01$ ) 和缺血性卒中 ( $P < 0.001$ ) 的致死事件发生有密切关系; 而与急性心肌梗死无显著关系 ( $P = 0.16$ )。在女性人群中, 血清 GGT 与出血性和缺血性卒中无明显相关 ( $P = 0.09, P = 0.07$ )。此外, 人群按年龄(以 60 岁为划分界限)分组分析, 结果显示, 与大于 60 岁的人群相比, 60 岁以下人群血清 GGT 升高, 其心血管疾病的死亡风险更高。在亚洲国家, 一项横断面研究共纳入 27 270 名韩国人, 经调整多重混杂因素后, 研究结果显示, 血清 GGT 的升高与 10 年内罹患心血管疾病的风险呈正相关<sup>[11]</sup>。

#### 3.2 血清 GGT 与高血压病

关于血清 GGT 与高血压病的关系, 目前研究结论尚不一致<sup>[12-13]</sup>。一项荟萃分析表明, 血清 GGT 水平与患高血压病的风险呈正相关 ( $\text{RR} = 1.94, 95\% \text{CI}: 1.55 \sim 2.43$ )。此外, 在亚组分析中发现,

血清 GGT 水平与高血压患病风险的正相关性在亚洲和男性人群中要比非亚洲和女性人群中更加显著<sup>[14]</sup>。研究者推测, 这一现象可能与亚洲人群的肝病(如乙肝、丙肝)高发率有一定关系, 而男性更趋向于饮用酒精性饮料。因此, 需要采用更为严格的纳入标准进行前瞻性研究进一步明确二者之间的关系。

#### 3.3 血清 GGT 与代谢综合征

代谢综合征是多种代谢成分异常聚集的一种病理状态, 与冠心病、糖尿病和其他动脉粥样硬化性血管疾病密切相关。近年来几项前瞻性研究提出, 血清 GGT 亦是代谢综合征重要的潜在预测因子<sup>[15-17]</sup>。荟萃分析表明, 血清高 GGT 水平组与低水平组相比较, 代谢综合征发生的风险增加 63%<sup>[18]</sup>。剂量效应进一步分析显示, 血清 GGT 水平每增加 5 U/L, 发生代谢综合征的风险增加 9%。在亚组分析中, 除女性组外, 其他亚组均显示显著性关系, 这可能与纳入女性的相关研究数量较少有关。

#### 3.4 血清 GGT 与心力衰竭

在 FINRISK 前瞻性研究中, 入选 18 353 名男性和 19 726 名女性, 年龄在 25~74 岁之间的非心力衰竭患者, 平均随访时间达 14.5 年<sup>[19]</sup>。经调整传统的危险因素后, 结果显示, 人群中血清 GGT 升高与心力衰竭的发生显著相关, 在年龄  $< 60$  岁的人群中尤为显著。但该研究人群均为芬兰人, 上述研究结论是否适用于其他地区, 有待进一步研究证实。

#### 3.5 血清 GGT 与心房颤动

研究发现, 血清 GGT 的活性在老年非瓣膜性慢性心房颤动患者中明显增高 ( $P = 0.003$ )<sup>[20]</sup>, 提示血清 GGT 可能与非瓣膜性慢性心房颤动有一定的相关性。但由于该研究样本量较小且为回顾性研究, 因此该结论仍需大规模随机对照的前瞻性研究予以进一步证实。

综上所述, 血清 GGT 参与了心血管系统疾病诸多的生理、病理过程, 且与常见的心血管疾病有密切联系, 可能作为独立的新型危险因素在预测心血管疾病方面发挥积极的作用。

血清 GGT 与心血管疾病的关系还需要更为深入地研究, 以进一步明确其在心血管疾病的发病过程中的确切机制, 以便其更好地联合传统心血管疾病危险因素指导临床实践及心血管疾病的防治工作。

# 参 考 文 献

- [ 1 ] 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.
- [ 2 ] Turgut O, Yilmaz MB, Yalta K, et al. Gamma-glutamyl-transferase as a useful predictor for cardiovascular risk; clinical and epidemiological perspectives [ J ]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(2): 348-349.
- [ 3 ] Franzini M, Corti A, Martinelli B, et al. Gamma-glutamyl-transferase activity in human atherosclerotic plaques—biochemical similarities with the circulating enzyme [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1): 119-127.
- [ 4 ] Corti A, Duarte TL, Giommarelli C, et al. Membrane gamma-glutamyl transferase activity promotes iron-dependent oxidative DNA damage in melanoma cells [J]. *Mutat Res*, 2009, 669(1-2): 112-121.
- [ 5 ] 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.
- [ 6 ] Shabbir S, Khan DA, Khan FA, et al. Serum gamma glutamyl transferase: a novel biomarker for screening of premature coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Revasc Med*. 2011, 12(6): 367-374.
- [ 7 ] Lee DH, Jacobs DR Jr. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein [ J ]. *Atherosclerosis*, 2005, 178(2): 327-330.
- [ 8 ] Paolicchi A, Emdin M, Passino C, et al. Beta-lipoprotein- and LDL-associated serum gamma-glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 186(1): 80-85.
- [ 9 ] Du G, Song Z, Zhang Q. Gamma-glutamyltransferase is associated with cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Prev Med*, 2013, 57(1): 31-37.
- [10] 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.
- [11] Kim KM, Kim BT, Lee DJ, et al. Serum gamma-glutamyl-transferase as a risk factor for general cardiovascular disease prediction in Koreans [J]. *J Investig Med*, 2012, 60(8): 1199-1203.
- [12] Stranges S, Trevisan M, Dorn JM, et al. Body fat distribution, liver enzymes, and risk of hypertension; evidence from the Western New York Study [J]. *Hypertension*, 2005, 46(5): 1186-1193.
- [13] Kim NH, Huh JK, Kim BJ, et al. Serum gamma-glutamyl transferase level is an independent predictor of incident hypertension in Korean adults [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2012, 34(6): 402-409.
- [14] Liu CF, Gu YT, Wang HY, et al. Gamma-glutamyltransferase level and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48878.
- [15] Lee DS, Evans JC, Robins SJ, 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): 127-133.
- [16] Ryu S, Chang Y, Woo HY, et al. Longitudinal increase in gamma-glutamyltransferase within the reference interval predicts metabolic syndrome in middle-aged Korean men [J]. *Metabolism*, 2010, 59(5): 683-689.
- [17] Onat A, Can G, Ornek E, et al. Serum gamma-glutamyl-transferase: independent predictor of risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome, and coronary disease [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(4): 842-848.
- [18] Liu CF, Zhou WN, Fang NY. Gamma-glutamyltransferase levels and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66 (7): 692-698.
- [19] Wang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, et al. Serum gamma-glutamyltransferase and the risk of heart failure in men and women in Finland [J]. *Heart*, 2013, 99(3): 163-167.
- [20] Tekin G, Tekin YK, Senarslan DA, et al. Serum gamma-glutamyltransferase activity in patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Angiology*, 2013, 64(2): 157-160.

(收稿:2013-8-21 修回:2014-01-20)

(本文编辑:金谷英)