

急性脑梗死患者血清 γ -谷氨酰转移酶水平与病因学分型、病情严重程度关系

桂千 程庆璋 沈明强

【摘要】 目的 探讨脑梗死患者血清 γ -谷氨酰转移酶(r-GT)水平的变化及其临床意义。**方法** 收集 126 例脑梗死患者,采用 ELISA 法测定 r-GT、血糖、血脂水平,进行 TOAST 病因学分型,对患者入院时行 NIHSS 评分, <8 分定义为轻度脑梗死, ≥ 8 分定义为中重度脑梗死,选取 130 例同期门诊体检健康者作为对照组,收集 r-GT 水平,比较脑梗死组和对照组 r-GT 水平的差异及大动脉粥样硬化组和小动脉闭塞组 r-GT 水平的差异,进一步分析 r-GT 水平和脑梗死严重程度的相关性。**结果** 脑梗死组 r-GT 水平明显高于对照组($P<0.01$)。大动脉粥样硬化组 r-GT 水平高于小动脉闭塞组($P<0.05$),而 2 组间其他动脉粥样硬化相关危险因素无明显差异($P>0.05$)。中重度脑梗死组 r-GT 水平明显高于轻度脑梗死组($P<0.01$),多变量 logistic 回归分析显示,血清 r-GT [比值比(OR)1.058,95% 可信区间(CI)1.001~1.118, $P<0.05$] 水平升高与脑梗死病情严重程度存在独立相关性。**结论** 急性脑梗死患者 r-GT 水平明显升高,作为一种氧化应激指标,可帮助区别大动脉粥样硬化性脑梗死和小动脉闭塞性脑梗死,且 r-GT 水平与神经功能缺损程度存在显著相关性。

【关键词】 脑梗死 γ -谷氨酰转移酶 氧化应激

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2018)05-0529-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.05.009

The relationship between serum gamma-glutamyl transferase level and etiological type, severity in patients with acute cerebral infarction Gui Qian, Cheng Qingzhang, Shen Mingqiang. Department of Neurology, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215002

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum gamma-glutamyl transferase(r-GT) level and its clinical significance in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 126 patients with acute cerebral infarction were recruited for the study, the levels of r-GT, blood sugar, blood lipid were measured with ELISA. All the patients were classified based on TOAST criteria. The National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) was used on the day of admission. The NIHSS score <8 was defined as mild stroke and The NIHSS score ≥ 8 was defined as moderate to severe stroke. 130 healthy subjects in the outpatient clinic at the same time were used as a control group and the levels of r-GT were also measured. The difference of serum r-GT level was investigated between stroke patients and control subjects, also between large artery atherosclerosis group and small artery occlusion group. The correlations of serum r-GT level with severity in patients with acute cerebral infarction were further explored. **Results** The r-GT levels in stroke patients were significantly higher than those in control subjects($P<0.01$). The r-GT levels in patients of large artery atherosclerosis group were higher than those in small artery occlusion group($P<0.05$), and there were no statistical difference for other risk factors on atherosclerosis in the two groups. The r-GT levels in the moderate to severe stroke group were significantly higher than those in the mild stroke group($P<0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that the increased levels of serum r-GT [odds ratio(OR)1.058, 95% confidence interval(CI) 1.001-1.118, $P<0.05$] had independent correlation with the severity of stroke patients. **Conclusion** The serum r-GT levels were significantly increased in patients with acute cerebral infarction. As an indicator of oxidative stress, it was helpful for serum r-GT to distinguish large artery atherosclerosis stroke from small artery occlusion stroke. Furthermore, there were significant correlations for serum r-GT level with the degree of neuro-

logical impairment in patients with acute cerebral infarction.

【Key words】 Cerebral infarction Gamma-glutamyl transferase Oxidative stress

r-谷氨酰转移酶(r-GT)主要分布于肝、胆、心、脑等器官和组织的细胞膜中^[1-2],长期被用作诊断肝胆疾病和定义大量酗酒的指标,在心脑血管疾病中的应用较少报道。Gjin Ndrepepa^[2]最近的研究认为,r-GT是与氧化应激有关的血清生物标记物,在冠心病、心力衰竭等一些心血管疾病里 r-GT 水平升高提示氧化应激程度高、抗氧化能力不足,而缺血性心脑血管病的主要发病机制均为动脉粥样硬化,这不得不使我们想到 r-GT 是否也和脑梗死具有关联性。在脑血管病领域既往研究明确氧化应激也参与脑梗死发病中的重要过程,Cornelia Weikert^[3]研究报道了 r-GT 水平可以预测缺血性卒中的发生风险。但国内罕见 r-GT 和脑梗死相关性的研究,故本研究旨在探讨急性脑梗死患者血清 r-GT 水平变化及其与 TOAST 分型的关系,并阐述 r-GT 和脑梗死病情严重程度的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2017 年 4 月 - 2018 年 1 月在本院神经内科住院的急性脑梗死患者,共 126 例,其中男 72 例,女 54 例,年龄 32~93 岁,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[4]中急性脑梗死的诊断标准,并经头颅 MRI 检查证实,病程≤7 d,排除肝胆系统疾病(肝硬化、肝炎、胆石症、胆囊炎、脂肪肝)、严重肾脏疾病、心血管系统疾病(冠心病、心衰)、自身免疫性疾病、大量酗酒史、入院时伴有急性感染者、谷草转氨酶、谷丙转氨酶升高者。对照组选取年龄、性别相匹配的同时期门诊体检健康者,共 130 例,其中男 70 例,女 60 例,年龄 28~88 岁,排除严重肝肾疾病、自身免疫性疾病、冠心病、脑梗死、大量酗酒者。

1.2 方法

1.2.1 神经功能缺损评分 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)在患者入院时行神经功能缺损评分,<8 分定义为轻度脑梗死,共 62 例,≥8 分定义为中重度脑梗死,共 64 例。

1.2.2 血液标本采集及检测 所有脑梗死患者均在住院次日晨(空腹 8 h)抽取肘静脉血采取 ELISA 法测定 r-GT、空腹血糖(FBG)、低密度脂蛋白胆固

醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)水平。

1.2.3 脑梗死患者基本临床资料收集 包括年龄、性别、危险因素(高血压病、糖尿病、房颤、吸烟、饮酒史)、基线血压(收缩压、舒张压)、FBG、LDL-C、HDL-C、TG 水平。吸烟史定义为既往吸烟≥1 支/d,持续时间>1 年,饮酒史定义为饮酒≥140 g/周,大量酗酒史定义为饮酒≥40 g/d,持续 5 年以上。

1.2.4 病因学分型 所有患者均在入院 3 d 内行头颅 MRI + tof 法 MRA 或 CEMRA 检查,依据临床症状、体征、头颅 MRI 及 MRA 及 TOAST 分型标准对患者进行 TOAST 分型,包括大动脉粥样硬化性脑梗死 47 例,小动脉闭塞性脑梗死 65 例,心源性脑栓塞 8 例,其他原因性脑梗死 5 例,不明原因性脑梗死 1 例,因心源性栓塞组、其他原因组、不明原因组病例数较少,不纳入统计。

1.2.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料符合正态或近似正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两独立样本组间比较采用 *t* 检验,计数资料以频数和百分率(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验。采用多变量二分类资料 logistic 回归确定 r-GT 水平和脑梗死病情严重程度的相关性,并计算优势比(OR)和 95%可信区间(CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死组与对照组血清 r-GT 水平比较 2 组间年龄、性别比较均无明显差异($P > 0.05$)。脑梗死组 r-GT 水平明显高于对照组($P < 0.01$)(表 1)。

表 1 脑梗死组与对照组血清 r-GT 水平比较

	例数	男性 [<i>n</i> (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	r-GT ($\bar{x} \pm s$, U/L)
脑梗死组	126	72(57.14)	68.06 ± 13.47	32.98 ± 8.39*
对照组	130	70(53.85)	67.57 ± 10.72	22.98 ± 7.03

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

2.2 大动脉粥样硬化组和小动脉闭塞组基本资料 和 r-GT 水平比较 大动脉粥样硬化组 r-GT 水平明显高于小动脉闭塞组($P < 0.05$),而 2 组年龄、性别、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、血压、血糖、血脂水平比较均无明显差异($P > 0.05$)

(表 2)。

表 2 大动脉粥样硬化组和小动脉闭塞组
基本资料和 r-GT 水平比较

变量	大动脉粥样硬化组 (n=47)	小动脉闭塞组 (n=65)	t 或 χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.34 \pm 13.26	68.49 \pm 13.49	0.449	0.654
男性[n(%)]	29(61.70)	37(56.92)	0.257	0.612
高血压病史[n(%)]	35(74.47)	55(84.62)	1.779	0.182
糖尿病史[n(%)]	22(46.81)	23(35.38)	1.481	0.224
吸烟史[n(%)]	21(44.68)	25(38.46)	0.436	0.509
饮酒史[n(%)]	14(29.79)	16(24.62)	0.372	0.542
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	152.51 \pm 13.31	150.09 \pm 13.99	0.921	0.359
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	84.60 \pm 11.47	86.06 \pm 9.31	0.745	0.458
FBG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.45 \pm 2.06	6.03 \pm 1.68	1.183	0.239
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.32 \pm 0.84	3.14 \pm 0.76	1.179	0.241
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.11 \pm 0.26	1.17 \pm 0.27	1.240	0.218
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.66 \pm 0.69	1.69 \pm 0.78	0.252	0.802
r-GT($\bar{x} \pm s$, U/L)	35.36 \pm 8.96	31.55 \pm 7.69	2.413	0.017

2.3 轻度脑梗死组、中重度脑梗死组基本资料和 r-GT 水平比较 轻度脑梗死组收缩压、FBG、LDL-C、TG、r-GT 水平均明显低于中重度脑梗死组(P 均 <0.05)(表 3)。

表 3 轻度脑梗死组和中重度脑梗死组
基本资料和 r-GT 水平比较

变量	轻度脑梗死组 (n=62)	中重度脑梗死组 (n=64)	t 或 χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.02 \pm 13.06	70.84 \pm 13.69	1.605	0.111
男性[n(%)]	39(62.90)	33(51.56)	1.654	0.198
高血压病史[n(%)]	49(79.03)	49(76.56)	0.111	0.739
糖尿病史[n(%)]	20(32.26)	28(43.75)	1.764	0.184
房颤史[n(%)]	2(3.23)	6(9.38)	2.003	0.157
吸烟史[n(%)]	28(45.16)	22(34.38)	1.531	0.216
饮酒史[n(%)]	16(25.81)	16(25.00)	0.011	0.917
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	147.98 \pm 13.51	154.02 \pm 13.56	2.501	0.014
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	85.98 \pm 8.42	85.09 \pm 11.62	0.491	0.624
FBG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.72 \pm 1.61	6.68 \pm 1.90	3.063	0.003
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.11 \pm 0.70	3.48 \pm 0.76	4.404	0.000
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.19 \pm 0.29	1.13 \pm 0.26	1.272	0.206
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.49 \pm 0.66	2.72 \pm 0.72	2.630	0.010
r-GT($\bar{x} \pm s$, U/L)	30.19 \pm 6.75	35.67 \pm 8.97	3.864	0.000

2.4 血清 r-GT 水平和脑梗死患者病情严重程度的相关性 将表 3 中轻度脑梗死组与中重度脑梗死组比较 $P<0.1$ 的变量作为自变量,中重度脑梗死作为应变量进行的二分类资料多变量 logistic 回归分析显示,在校正收缩压、FBG、LDL-C、TG 水平后 r-GT 水平增高为脑梗死患者病情严重的独立危险因素($P<0.05$)(表 4)。

表 4 轻度脑梗死组与中重度脑梗死组
多变量 logistic 回归分析

变量	优势比	95%可信区间	P
收缩压	1.028	0.998-1.059	0.070
FBG	1.287	1.006-1.645	0.044
LDL-C	2.011	1.044-3.875	0.037
TG	1.287	0.678-2.443	0.441
r-GT	1.058	1.001-1.118	0.041

3 讨 论

近年来,随着生活水平的提高,脑梗死的发病率呈逐年上升趋势,致残率和致死率均较高,严重影响人们的身心健康,因此脑梗死仍为目前研究的热点。氧化应激是脑梗死发病过程中重要的病理生理机制之一,当各种原因引起脑动脉闭塞时相应供血区域脑细胞内自由基的产生和抗氧化防御系统之间失衡,活性氧在细胞内蓄积,以引起细胞毒性反应,最终导致脑组织损伤、神经功能缺损的过程^[5]。r-GT 为体内氧化应激状态的标记物,能水解谷胱甘肽,产生半胱氨酸及甘氨酸,与三价铁离子发生氧化还原反应,引起 LDL-C 氧化,形成较多的氧化型低密度脂蛋白,促进动脉粥样硬化斑块形成^[6-7]。另有研究显示,r-GT 可分解细胞外的抗氧化物质谷胱甘肽,拮抗其抗氧化作用,与动脉粥样硬化的形成、脑梗死的发病有关^[8]。故 r-GT 可能是通过上述氧化应激机制参与了脑梗死的发病。本研究收集了 126 例脑梗死患者,和 130 例对照组比较,结果显示在年龄和性别相匹配的情况下脑梗死组的 r-GT 水平明显高于对照组,差异有统计学意义,表明 r-GT 确实参与了脑梗死的发病过程,脑梗死急性期存在氧化应激反应,支持了上述氧化应激机制。

代瑞宁^[9]研究了脑梗死患者血清 r-GT 水平和颅内外动脉狭窄的相关性,结果发现 r-GT 水平和脑梗死患者颅内外动脉狭窄的严重程度呈正相关。Park^[10]研究发现血清 r-GT 水平升高和动脉僵硬度增加独立相关。本研究也进一步探讨了血清 r-GT 水平在脑梗死不同 TOAST 分型之间是否存在差异,由于心源性脑栓塞、其他原因性脑梗死及不明原因性脑梗死病例数较少,本研究主要探讨了最常见的两种分型即大动脉粥样硬化性脑梗死和小动脉闭塞性脑梗死患者血清 r-GT 水平是否存在差异,结果发现大动脉粥样硬化性脑梗死患者 r-GT 水平明显较小动脉闭塞性脑梗死患者高,差异有统计学意义,而这 2 组之间在年龄、性别、高血压病史、糖尿病

史、高脂血症史、吸烟史、饮酒史等其他动脉粥样硬化危险因素方面比较差异无统计学意义,这充分提示了大动脉粥样硬化性脑梗死氧化应激程度较小动脉闭塞性脑梗死氧化应激程度重,推测其原因可能是 r-GT 水平越高,氧化应激程度相对越严重,更有可能导致大血管狭窄。刘晓楠^[11]报道了血清 r-GT 水平和脑梗死 CISS 分型的相关性研究,发现大动脉粥样硬化病变的患者较穿支动脉病变的患者 r-GT 水平高,本研究结果与之相符。因此,血清 r-GT 水平可作为早期判断脑梗死病因学分型的一种简便易行的生物标记物。

Emine Akinci^[12]研究表明,较高的血清 r-GT 水平和脑卒中的早期死亡有关。Tu^[13]研究了 5912 例脑梗死患者,结果表明高的血清 r-GT 水平和脑梗死患者全因死亡相关,r-GT 水平高和患者较高的 NIHSS 评分可能有关。为了探讨 r-GT 水平是否和脑梗死严重程度相关,本研究对 r-GT 水平和脑梗死的病情严重程度进行了多因素 logistic 回归分析,结果显示中重度脑梗死组血清 r-GT 水平高于轻度脑梗死组,在校正了其他混杂因素后血清 r-GT 水平升高仍为脑梗死病情严重的独立危险因素。FBG、LDL-C 水平也与脑梗死病情严重程度具有相关性,分析与糖尿病史、高脂血症史是脑梗死的传统危险因素有关。这充分表明了血清 r-GT 水平高的脑梗死患者氧化应激程度重,从而可能引起神经功能缺损程度更严重。贾瑛^[14]研究了 129 例脑梗死患者,研究结果与本研究的結果相似,发现中、重度神经功能障碍组的血清 r-GT 水平较轻度神经功能障碍组的高,但该研究只进行了单因素方差分析,未纳入患者的传统危险因素进行多因素 logistic 回归分析。

脑梗死的重要原因是脑动脉粥样硬化,既往很多研究证实,动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,炎症反应参与动脉粥样硬化甚至脑梗死的整个过程。在脑梗死急性期 r-GT 会诱发氧化应激反应,产生大量自由基,损伤脑血管内皮,引发并加重炎症反应,是一种前炎症因子^[15]。另外,Sarli^[16]研究了冠状动脉闭塞的患者,发现血浆 r-GT 水平高的患者侧枝循环形成不良,分析其原因是 r-GT 导致内皮细胞产生的一氧化氮和前列环素减少,过氧化物和内皮粘附分子产生增多,从而引起了血管内皮功能失调,抑制了侧枝循环的形成。由于体内侧枝循环形成的机制相似,本研究推测 r-GT 作为氧化应激标记物,

高水平的 r-GT 也可能参与抑制了脑梗死患者的侧枝循环形成,从而导致神经功能缺损程度较重。故推测 r-GT 引起的氧化应激反应可能进一步通过炎症反应、侧枝循环两条途径影响脑梗死患者神经功能缺损程度,这有待进一步大样本研究佐证。

本研究尚存在一些不足之处,如未研究血清 r-GT 水平和脑梗死患者远期预后的关系。另外,本研究为单中心研究,样本量偏小,血清 r-GT 水平是否与脑梗死患者长期预后有关,用药干预使 r-GT 水平降低能否获益需要进一步扩大样本量进行多中心研究。但本研究在一定程度上阐明了血清 r-GT 水平和脑梗死的关联性,表明了脑梗死急性期 r-GT 参与了氧化应激反应,间接提示可能抗氧化不足,r-GT 可为脑梗死的病因学分型提供一定参考价值,且 r-GT 水平与脑梗死患者早期神经功能缺损程度存在相关性,这为脑梗死患者 TOAST 分型及病情判断提供了一定的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Ndrepepa G, Colleran R, Lutert A, et al. Prognostic value of gamma-glutamyl transferase in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease[J]. Clin Biochem, 2016, 49(15): 1127-1132.
- [2] Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(24): 481-495.
- [3] Weikert C, Drogan D, Di Giuseppe RA, et al. Liver enzymes and stroke risk in middle-aged German adults[J]. Atherosclerosis, 2013, 228(2): 508-514.
- [4] 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.
- [5] 王拥军. 氧化应激与缺血性脑血管病[J]. 中国卒中杂志, 2008, 3(3): 163-165.
- [6] Eroglu S, Sade LE, Polat E. Association between serum gamma-glutamyl transferase activity and carotid intima-media thickness[J]. Angiology, 2011, 62(2): 107-110.
- [7] Grundy SM. Gamma-glutamyl transferase - Another biomarker for metabolic syndrome and cardiovascular risk[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(1): 4-7.
- [8] Zhang XW, Li M, Hou WS, et al. Association between Gamma-Glutamyltransferase Level and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(12): 2816-2823.
- [9] 代瑞宁, 刘洋, 傅佳. 脑梗死患者 r-谷氨酰转肽酶与颅内动脉狭窄的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(1): 69-72.
- [10] Park JS, Kang S, Yoo JS, et al. Association between gamma-glutamyl transferase, adiponectin and arterial stiffness[J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19(1): 90-97.

(上接第 532 页)

- [11] 刘晓楠,董玉霞,姜源,等. r-谷氨酰转移酶水平与急性脑梗死 CISS 病因分型的相关性研究[J]. 中国医科大学学报,2014,43(12):1096-1099.
- [12] Emine A,Dogan NO,Gumus H,et al. Can we use serum gamma-glutamyl transferase levels to predict early mortality in stroke? [J]. Pak J Med Sci,2014,30(3):606-610.
- [13] Tu WJ,Liu Q,Cao JL,et al. R-glutamyl transferase as a risk factor for all-cause or cardiovascular disease mortality among 5912 ischemic stroke[J]. Stroke,2017,48(10):2888-2891.
- [14] 贾瑛,穆红. 血清 r-谷氨酰转移酶和胆红素检测在急性脑梗死

患者中的意义[J]. 广东医学,2014,35(10):1580-1581.

- [15] Korantzopoulos P,Tzimas P,Kalantzi K,et al. Association between serum r-glutamyl transferase and acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects[J]. Arc Med Res,2009,40(7):582-589.
- [16] Sarli B,Baktir AO,Saglam H,et al. The relation of serum gamma-glutamyl transferase levels and coronary collateral circulation in patients with chronic coronary total occlusion[J]. Coron Artery Dis,2013,24(4):298-302.

(2018-03-05 收稿)