

血清 γ 谷氨酰转移酶:急性心力衰竭患者死亡的风险因素 Δ

葛金莲,姜艳,顾挺,张明琛,热依哈尼·阿比迪西赫提
(新疆医科大学第一附属医院医学检验中心,乌鲁木齐 830011)

摘要: 目的 探讨血清 γ 谷氨酰转移酶 (γ -glutamyl transferase, γ -GGT) 对急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 患者病死率的预测价值。方法 将 188 例 AHF 患者分为死亡组和存活组,所有患者行生物化学以及血清 γ -GGT 浓度检测,分析两组患者的血清 γ -GGT 浓度及临床生化指标的差异。结果 两组血清 γ -GGT 浓度、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酐 (creatinine, Cr)、肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme MB, CK-MB)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、心房脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 浓度,射血分数 (ejection fraction, EF) 及合并原发性高血压 (高血压)、心房纤颤患者比例比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。应用 Logistic 回归分析显示,血清 γ -GGT 浓度为 AHF 患者的危险因素 ($P < 0.05$)。血清 γ -GGT 浓度对于 AHF 病死率的诊断的敏感度 78.9%,特异度 66.7%,受试者工作曲线下面积为 0.759。结论 血清 γ -GGT 浓度可能可以作为预测 AHF 的病死率的血清指标,具有一定的临床应用价值。

关键词: 急性心力衰竭; γ -谷氨酰转移酶; 风险因素

中图分类号: R541.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-9688(2016)01-0062-04

Serum gamma-glutamyl transferase: a risk factor of mortality in patients with acute heart failure

GE Jin-lian, JIANG Yan, GU Ting, ZHANG Ming-chen, REYIHANI Abidixiheti

(Medical Laboratory Diagnostic Centre, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

Abstract: Objectives To explore the predictive value of serum gamma-glutamyl transferase (γ -GGT) on mortality in patients with acute heart failure (AHF). **Methods** A total of 188 patients with AHF were divided into death group and survival group. Biochemical indexes and serum concentration of γ -GGT were tested in all the patients to analyze the differences between the two groups. **Results** There were significant differences in serum concentrations of γ -GGT, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), total bile acid (TBA), brain natriuretic peptide (BNP), ejection fraction (EF) and percentages of patients with atrial fibrillation, hypertension between the two groups ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum concentration of γ -GGT was an independent risk factor in patients with AHF ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity were 78.9% and 66.4% with a cutoff value of 35.5 U/L. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.759. **Conclusions** Serum concentration of γ -GGT may be a predictor of mortality in patients with AHF. It has clinical diagnostic value to a certain extent.

Key words: acute heart failure; gamma-glutamyl transferase; risk factor

急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 主要

是由于急性心脏病变导致患者心排血量急剧下降,使组织器官灌注降低而造成的急性淤血综合征^[1]。在一些发达国家,AHF 是导致 65 岁以上人群住院和死亡的首位原因^[2]。显然,对 AHF 的治疗与预防至关重要。血清 γ 谷氨酰转移酶 (gamma glutamine transferase, γ -GGT) 在生物体内广泛存在,作为参与细胞抗氧化的重要因子,其早

Δ 基金项目:新疆维吾尔自治区科学自然基金(项目编号:2012211A067)。

作者简介:葛金莲(1980-),女,主管技师,研究方向为临床检验诊断。

通信作者:热依哈尼·阿比迪西赫提

期被作为诊断和鉴别诊断肝胆疾病的指标,与多种心血管疾病存在相关性^[3],但与 AHF 的病死率的相关性研究少见。因此,本文着重探讨血清 γ -GGT 浓度与 AHF 患者病死率的联系,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 9 月至 2013 年 1 月就诊于新疆医科大学第一附属医院,诊断为左心室收缩功能衰竭的患者 188 例,根据患者预后死亡或存活分为死亡组及存活组。其中死亡组 36 例,男 14 例,女 22 例,年龄(67.28 ± 11.04)岁;存活组 152 例,男 64 例,女 88 例,年龄(63.95 ± 12.42)岁。所有患者 AHF 诊断标准:(1)按照纽约心脏病学会(NYHA)分级 III 级 75 例,IV 级 113 例。(2)射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 50\%$ 。(3)肺淤血的临床表现为发作性下降或持续呼吸困难不难以平卧,咳泡沫痰。(4)床旁胸部 X 光片提示间质或肺泡性肺水肿。排除标准:(1)肥厚型或限制型心肌病、严重瓣膜狭窄、缩窄性心包炎、慢性阻塞性肺部病及先天性心脏病;(2)肝、肾功能不全以及并发脑血管疾病的患者;(3)代谢性疾病、肿瘤、血液系统疾病、自身免疫性疾病及近期(< 1 个月)内有手术、创伤以及酗酒史患者。

1.2 试剂与仪器

KDC-1044 低速离心机, -80°C 冷冻冰箱, 罗氏 2000 全自动分析仪及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)试剂盒、三酰甘油(triacylglycerol, TG)试剂盒、尿素(urea, Urea)试剂盒、肌酸激酶(creatinine kinase, CK)试剂盒、肌酸激酶同工酶(creatinine kinase MB, CK-MB)试剂盒、葡萄糖 6-phosphate, G-6P)试剂盒、肌酐(creatinine, Cr)试剂盒、总蛋白(total protein, TP)试剂盒、总胆固醇(total cholesterol, TC)试剂盒、尿酸(uric acid, UA)试剂盒、B 型脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)试剂盒以及 γ -GGT 试剂盒均购至德国罗氏诊断试剂公司。

1.3 检测方法

己糖激酶法检测 G-6P, 比色法检测 Urea、UA 以及 TP, 酶比色法检测 HDL-C、LDL-C、 γ -GGT、TG 和 BUN, 氧化酶法检测 TC, 苦味酸法检测 Cr,

采用酶动力学方法检测 CK 和 CK-MB, 采用化学发光法检测 BNP。

1.4 研究方法

所纳入的患者禁食 8~12 h 后, 清晨空腹取肘正中静脉血分别 3~5 mL 于生化血清管(无抗凝剂)和 EDTA-Na 抗凝管。EDTA-Na 抗凝全血颠倒混匀后立即行血常规检测;生化血清管于 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清后进行肾功能、血脂以及血清 γ -GGT 浓度等血清学指标检测。所有患者由不知情的超声和心血管专业医生进行床旁超声心电图、胸片检查。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件包进行统计学处理。正态性检验采用 $K-S$ 检验, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验或 U 检验。计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。相关混杂因素分析采用 Logistic 回归模型(逐步法), 应用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)评价血清 γ -GGT 浓度的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

死亡组的血清 γ -GGT 浓度高于存活组, 差异存在统计学意义 [$(39.24 \pm 5.90) \text{ U/L}$ vs. $(31.03 \pm 10.22) \text{ U/L}$, $P < 0.05$]。存活组与死亡组民族、高血压、心房纤颤、射血分数及血清 HDL-C、LDL-C、BUN、Cr、CK、CK-MB、TP、BNP 浓度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组性别、年龄、空腹血糖、脂蛋白(a)、TC、TG、UA、糖尿病、纽约心脏协会(NYHA)心功能分级、药物应用比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 1。

2.2 Logistic 回归分析结果

应用二分类 logistic 回归分析结果显示, 血清 γ -GGT 浓度作为 AHF 死亡的危险因素 ($P < 0.05$), 95% 的置信区间为 1.028~3.314, 血清 γ -GGT 浓度每增加一个单位, AHF 患者死亡风险增加 2.2 倍。LVEF 和 BNP 与 AHF 相关 ($P < 0.05$), 详见表 2。

2.3 血清 γ -GGT 诊断性能评价

应用 ROC 评价血清 γ -GGT 浓度对于 AHF 死亡的诊断价值, 敏感度为 78.9%, 特异度为 66.7%, cutoff 值 35.5 U/L, 曲线下的面积为 0.759, 95% 的置信区间 0.662~0.859, $P < 0.05$, 见图 1。

表 1 死亡组与存活组的临床资料比较

[n, $\bar{x} \pm s$]

指标			统计学参数	
	死亡组 n=36	存活组 n=152	统计值	P值
性别(男/女)	14/22	64/88	0.202	0.653
年龄/岁	67.28±11.04	63.95±12.42	1.027	0.308
高血压(有/无)	20/16	12/140	10.715	0.010
糖尿病(有/无)	2/34	24/128	0.279	0.597
民族(汉/其他民族)	18/18	120/32	6.247	0.012
总胆汁酸/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	26.98±31.11	14.28±27.15	-2.855	0.004
利尿剂(有/无)	30/36	135/17	0.814	0.366
β 受体阻滞剂(有/无)	11/25	62/90	1.283	0.257
螺内酯(有/无)	9/27	52/100	1.028	0.310
血管紧张素转换酶抑制剂(有/无)	27/9	130/22	2.344	0.125
洋地黄(有/无)	6/30	34/118	0.564	0.452
血清 γ -GGT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	39.24±5.90	31.03±10.22	-3.485	<0.001
LDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	2.93±0.64	2.57±0.70	2.041	0.044
HDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	0.82±0.56	1.08±0.30	-2.852	0.005
TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	2.44±1.94	2.55±1.14	-1.062	0.288
BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	7.76±3.82	5.48±1.75	3.850	<0.001
CK/ $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$	102.04±63.00	73.54±36.00	2.594	0.011
CK-MB/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	17.69±8.33	12.75±5.05	-2.470	0.014
空腹血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	7.80±4.37	6.07±2.31	-1.897	0.058
Cr/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	94.72±42.54	67.16±24.74	2.710	0.013
TP/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	65.57±11.74	70.12±7.85	-1.980	0.011
TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.79±2.63	5.77±2.75	0.021	0.984
UA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	300.95±79.40	177.650±0.53	0.523	0.627
左心室射血分数/%	24±3	33±5	2.177	0.042
BNP/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	1453±1004	873±725	2.692	0.009
心房纤颤/%	24±3	33±5	2.177	0.042
纽约心脏协会分级标准				
Ⅲ级/例	17	19	0.997	0.318
Ⅳ级/例	58	94		

表 2 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald	P值	OR 值	95% CI
血清 γ -GGT	0.472	0.049	4.420	0.041	2.213	1.028~3.314
左心室射血分数	-0.013	0.036	0.419	0.031	0.928	0.682~0.979
BNP	0.238	0.057	0.252	0.015	1.708	1.005~2.009

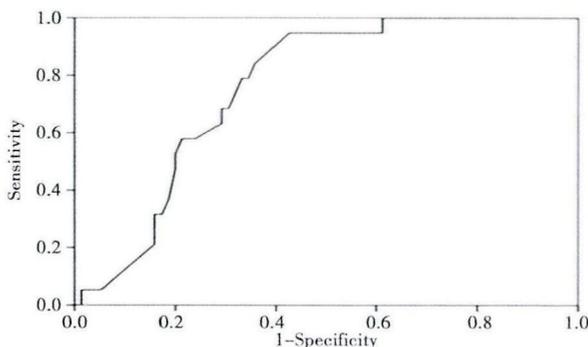


图 1 血清 γ -GGT 浓度预测 AHF 死亡的诊断价值的 ROC 图

3 讨论

血清 γ -GGT 作为一种常规的生化检查项目,具有价格低廉、简单易行以及普遍开展等优点,其在生物体内广泛存在,参与谷氨酰循环。传统上,血清 γ -GGT 浓度主要用于肝脏损伤的诊断^[4]。近年的研究表明,血清 γ -GGT 浓度与心脑血管相关,如心肌梗死、充血性心力衰竭、脑卒中以及代谢综合征等^[3,5]。并且,最新研究报道显示,血清 γ -GGT 浓度与心肌梗死相关^[6]。本研究显示,在所纳入的 AHF 患者中,死亡组患者血清 γ -GGT

浓度在较高水平,血清 γ -GGT 浓度与 AHF 的病死率密切相关,血清 γ -GGT 浓度可能可以作为预测 AHF 患者死亡的因素。

汪隆海等^[7]的研究证实了 BNP 与心力衰竭患者预后相关,与本次研究相符。Finrisk 等^[8]的前瞻性研究结果显示,血清 γ -GGT 浓度升高与心力衰竭的发生显著相关,在年龄小于 60 岁的人群中尤为显著。近年研究表明,心力衰竭主要致病机制是由于机体大量氧自由基的产生,造成抗氧化防御机制和活性氧化物之间的动态失衡,从而导致心肌细胞亚结构出现异常,抑制心肌收缩功能。因此,氧化应激机制可能是导致充血性心力衰竭的重要因素^[9]。有研究报道,血清 γ -GGT 浓度升高是全身炎症反应激活和氧化的独立指标^[10]。同时,血清 γ -GGT 在水解谷胱甘肽时反而会介导氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)的产生,从而使氧化型低密度脂蛋白刺激巨噬细胞很快转变成泡沫细胞,促进动脉粥样斑块的形成^[11],进一步加快心血管疾病的发展。由血清 γ -GGT 在水解谷胱甘肽介导的氧化型低密度脂蛋白能激活血管内皮素,增加细胞黏附分子的表达,从而促进单核巨细胞、血管内皮细胞以及平滑肌细胞表达,分泌肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素-6(IL-6)等细胞因子的释放和分泌,并引起细胞脂质过氧化损坏,导致心肌重构和心功能受损,促进心力衰竭的发生和发展。而肿瘤坏死因子和白细胞介素-6的激活可通过抑制心肌收缩力,介导亲环素 A 参与的心室重构^[12],诱导心肌细胞凋亡等机制引发,加重心肌受损并使心功能恶化,并且又进一步激活神经内分泌细胞因子等。同时,肿瘤坏死因子等细胞因子可促进氧自由基以及氧化型低密度脂蛋白的产生,氧自由基可以引起心室重构和心功能受损,形成恶性循环^[13],从而过高的氧化应激效应对心脏细胞造成严重的影响^[14]。显然,AHF 患者中,机体过高的炎症反应和氧化应激效应导致血清 γ -GGT 浓度升高,过高血清 γ -GGT 浓度的 AHF 患者往往存在较高的病死率。

当然,本研究为回顾性的研究,从诊断的确立、治疗方案的实施以及病历的书写等方面,可能存在不同程度的差异。但本研究结果显示,血清 γ -GGT 浓度与 AHF 的病死率存在联系,血清 γ -

GGT 浓度可以作为 AHF 预后判断的指标,有利于对 AHF 的死亡风险作出评估,减少临床 AHF 患者的病死率。

参考文献:

- [1] 高红丽,严松彪,陈晖.心钠肽在急性心力衰竭治疗中的研究进展[J].心血管病学进展,2007,28(3):386-388.
- [2] 中华医学会心血管病学分会.心力衰竭诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2010,8(2):195-196.
- [3] 黄荣宁,谭晓明,刘一尔,等.血清 γ 谷氨酰转氨酶与缺血性脑血管病的关系[J].广西医学,2012,34(1):34-35.
- [4] 王颖,姜菲菲,王蕊,等.联合检测血清 AFP,Hcy 和 GGT 对原发性肝细胞癌的诊断价值[J].现代检验医学杂志,2014,29(1):90-93.
- [5] 姜涛,康慨,文祯,等. γ -谷氨酰转氨酶在预测代谢综合征中的意义[J].中国全科医学,2015,18(3):274-277.
- [6] 李臣,骆琪芳,刘亚丽,等. γ -谷氨酰转氨酶与急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓再通后心力衰竭的探讨[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(3):262-267.
- [7] 汪隆海,陈启松,夏芳,等.和肽素与大内皮素 1 及 N 末端脑钠肽对心力衰竭的预后价值[J].现代检验医学杂志,2015,30(1):64-67.
- [8] 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.
- [9] MAELNTYRE K, CAPEWE H S, STEWART S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case 66547 patients hospitalized between 1986 to 1995 [J]. Circulation, 2000, 102(10): 126-131.
- [10] YAMADA J, TOMIYAMA H, YAMBE M, et al. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamine transferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome [J]. Atherosclerosis, 2006, 189(1): 198-205.
- [11] LUSIS A J. Atherosclerosis [J]. Nature, 2000, 407(6801): 233-241.
- [12] 李德璇,王玉明,杨红玲,等.亲环素 A 与慢性心力衰竭相关性的研究[J].现代检验医学杂志,2015,30(1):20-33.
- [13] TSUTAMOTO T, WADA A, MASTUMOTO T, et al. Relationship between tumor necrosis factor- α production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(8): 2086-2092.
- [14] 李燕,万汝根.N-乙酰半胱氨酸对心衰氧化应激和核因子 NF- κ B 的干预研究[J].中国生化药物杂志,2015,35(1):55-58.

(收稿日期:2015-06-17)