

γ-谷氨酰转移酶水平与冠状动脉造影正常的胸痛患者冠状动脉微循环阻力指数的相关性研究

徐维^{1,2}, 柳书可^{2,3}, 谢勇^{1,2}, 徐日新^{1,2}, 刘晓东^{1,2}, 杨晓静^{2,3}, 姬楠楠^{2,3}

【摘要】 背景 冠状动脉微循环阻力指数 (IMR) 是反映冠状动脉微循环功能的有效指标, 而 γ-谷氨酰转移酶 (GGT) 是独立于传统心血管危险因素预测因子, 但目前国内关于 GGT 与 IMR 的关系研究报道较少见。目的 探讨 GGT 水平与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 的相关性。方法 选取 2013 年 3 月—2017 年 12 月江苏省苏北人民医院心内科收治的冠状动脉造影正常的胸痛患者 44 例, 根据 IMR 分为 A 组 (IMR<25, n=29) 和 B 组 (IMR ≥ 25, n=15)。比较两组患者一般资料 [包括性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史等]、实验室检查指标 [包括 GGT、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、尿酸 (SUA)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG)]; GGT 与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 的相关性分析采用 Pearson 相关分析及多元线性回归分析。结果 (1) 两组患者性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、GGT、ALT、AST、Scr、BUN、SUA、TC、HDL-C、LDL-C、TG 比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。(2) Pearson 相关分析结果显示, GGT 与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 呈正相关 (r=0.401, P<0.01); 多元线性回归分析结果显示, GGT 与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 呈正相关 (β=0.236, P<0.05)。结论 GGT 水平与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 呈正相关, 可在一定程度上反映冠状动脉微循环功能。

【关键词】 心肌缺血; 胸痛; 微循环功能障碍; γ-谷氨酰转移酶; 微循环阻力指数

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.009

徐维, 柳书可, 谢勇, 等. γ-谷氨酰转移酶水平与冠状动脉造影正常的胸痛患者冠状动脉微循环阻力指数的相关性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (6): 40-43. [www.syxnf.net]

XU W, LIU S K, XIE Y, et al. Correlation between gamma-glutamyl transpeptidase and index of microcirculatory resistance in chest pain patients presenting normal coronary angiography [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (6): 40-43.

Correlation between Gamma-glutamyl Transpeptidase and Index of Microcirculatory Resistance in Chest Pain Patients Presenting Normal Coronary Angiography XU Wei^{1,2}, LIU Shuke^{2,3}, XIE Yong^{1,2}, XU Rixin^{1,2}, LIU Xiaodong^{1,2}, YANG Xiaojing^{2,3}, JI Nannan^{2,3}

1. Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

2. Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China

3. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Corresponding author: XIE Yong, E-mail: yxie88@foxmail.com

【Abstract】 **Background** Index of microcirculatory resistance (IMR) is an effective indicator for reflecting coronary microcirculation function, while gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) is an independent predictive factor compared with traditional cardiovascular risk factors, but reports about relationship between GGT and IMR is relatively rare at home. **Objective** To investigate correlation between GGT and IMR in chest pain patients presenting normal coronary angiography. **Methods** From March 2013 to December 2017, a total of 44 chest pain patients presenting normal coronary angiography were selected in the Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, and they were divided into A group (with IMR less than 25, n=29) and B group (with IMR equal or over 25, n=15) according to the IMR. General information (including gender, age, history of hypertension, diabetes and smoking) and laboratory examination results (including GGT, ALT, AST, Scr, BUN, SUA, TC, HDL-C, LDL-C and TG) were compared between the two groups; Pearson correlation analysis and multivariate linear regression analysis were used to analyze the correlation between GGT and IMR in chest pain patients

1.225001 江苏省扬州市, 扬州大学临床医学院 2.225001 江苏省扬州市, 江苏省苏北人民医院心内科 3.116044 辽宁省大连市, 大连医科大学研究生院

通信作者: 谢勇, E-mail: yxie88@foxmail.com

presenting normal coronary angiography. **Results** (1) There was no statistically significant difference in gender, age, history of hypertension, diabetes or smoking, GGT, ALT, AST, Scr, BUN, SUA, TC, HDL-C, LDL-C or TG between the two groups ($P>0.05$). (2) Pearson correlation analysis results showed that, GGT was positively correlated with IMR in chest pain patients presenting normal coronary angiography ($r=0.401$, $P<0.01$); linear regression analysis results showed that, GGT was positively correlated with IMR in chest pain patients presenting normal coronary angiography ($\beta=0.236$, $P<0.05$). **Conclusion** GGT is positively correlated with IMR in chest pain patients presenting normal coronary angiography, may reflect the coronary microcirculation function to some extent.

【Key words】 Myocardial ischemia; Chest pain; Microvascular dysfunction; Gamma-glutamyl transpeptidase; Index of microcirculatory resistance

近年来,人们逐渐认识到冠状动脉微循环血管功能障碍(coronary microvascular dysfunction, CMVD)是造成冠心病的基本机制之一。冠状动脉微循环是直径 $<500\ \mu\text{m}$ 的复杂血管网络,主要负责调节心肌血液流向和心肌内氧气、营养物质以及代谢物质交换。CMVD在心肌缺血、慢性心力衰竭及恶性心律失常的发生中起重要作用^[1-2]。冠状动脉微循环阻力指数(index of microcirculatory resistance, IMR)是评估冠状动脉微循环的可靠指标,是一项侵入性检查,但操作简便、重复性强且不受心外膜冠状动脉循环影响^[3]。 γ -谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)主要参与机体中谷胱甘肽代谢,是一种内源性抗氧化剂。有研究表明,GGT与心血管疾病有关^[4-5],可作为独立于传统心血管危险因素的预测因子^[6],并在冠心病中越来越受到重视。目前,国内外关于冠状动脉微循环与血清GGT水平的研究报道较少。本研究旨在探讨GGT水平与冠状动脉造影正常的胸痛患者IMR的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2013年3月—2017年12月江苏省苏北人民医院心内科收治的冠状动脉造影正常的胸痛患者44例,均以胸痛为主要表现但冠状动脉造影正常或无明显狭窄(冠状动脉狭窄率 $\leq 50\%$)。根据IMR将所有患者分为A组(IMR <25 , $n=29$)和B组(IMR ≥ 25 , $n=15$)^[7-8]。排除标准:(1)有心肌梗死病史者;(2)合并心脏瓣膜疾病、先天性心脏病者;(3)合并甲状腺功能亢进/减退症、慢性阻塞性肺疾病或肺源性心脏病者;(4)合并脂肪肝,病毒性、药物性或自身免疫性肝病等者;(5)胆红素、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)等升高者;(6)近期饮酒者。本研究经江苏省苏北人民医院医学伦理委员会审核批准,患者均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 包括性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史等。

1.2.2 实验室检查指标 两组患者均于入院后次日抽取空腹静脉血,采用罗氏诊断产品(上海)有限公司

生产的Cobas e601全自动生化分析仪检测GGT、ALT、AST、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿酸(SUA)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG),试剂盒均购自罗氏诊断产品(上海)有限公司,严格按照说明书进行操作。

1.2.3 冠状动脉造影检查结果 所有患者住院期间经专业心内科医师行桡动脉冠状动脉造影检查,以常规造影体位观察冠状动脉病变部位及狭窄程度,其结果由心导管专业医师判断。

1.2.4 IMR 将无侧孔的6F指引导管插入冠状动脉口,将校正过的带有压力-温度感受器的压力导丝通过指引导管穿过冠状动脉狭窄处的远端2/3以上(冠状动脉造影结果正常的患者以前降支为测量血管)测量平均动脉压力(Pa);固定压力-温度感受器位置不变,向冠状动脉内快速注射室温0.9%氯化钠溶液3ml,重复3次,计算静息状态下室温0.9%氯化钠溶液的平均传导时间;静脉泵入三磷酸腺苷二钠注射液(芜湖康奇制药有限公司生产,生产批号:17082401) $140\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,使冠状动脉达到最大充血状态,再次向冠状动脉内快速注射室温0.9%氯化钠溶液3ml,重复3次,计算最大充血状态下的平均传导时间(Tmn),同时记录冠状动脉远端压力(distal pressure, Pd),计算IMR, $\text{IMR}=\text{Pd}\times\text{Tmn}$ 。

1.3 统计学方法 应用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,采用Shapiro-Wilk检验(W检验)进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用两独立样本t检验,不符合正态分布的计量资料以M(QR)表示,采用秩和检验;计数资料分析采用 χ^2 检验。GGT、HDL-C与冠状动脉造影正常的胸痛患者IMR的相关性分析采用Pearson相关分析及多元线性回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及实验室检查指标 两组患者性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、GGT、ALT、AST、Scr、BUN、SUA、TC、HDL-C、LDL-C、TG比较,

差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1)。

2.2 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, GGT 与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 呈正相关 ($r=0.401$, $P<0.01$, 见图 1A), HDL-C 与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 呈负相关 ($r=-0.320$, $P<0.05$, 见图 1B)。以 IMR 为因变量, GGT、HDL-C 为自变量进行多元线性回归分析, 结果显示, GGT 与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 呈正相关, 而 HDL-C 与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 呈负相关 ($P<0.05$, 见表 2)。

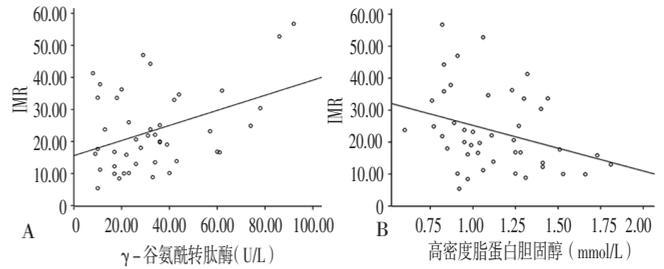
表 2 冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 相关因素的多元线性回归分析

Table 2 Multivariate linear regression analysis on related factors IMR in chest pain patients presenting normal coronary angiography

变量	β	SE	β'	t 值	P 值
GGT	0.236	0.083	0.401	2.838	<0.05
HDL-C	-14.258	6.524	-0.320	-2.185	<0.05

3 讨论

血清 GGT 是一种分子量为 68 000 Da 的糖基化蛋白, 其存在于多种细胞膜表面及微粒体上, 在体内主要参与谷胱甘肽的代谢。谷胱甘肽是体内重要的抗氧化剂, 具有对抗脂质氧化应激、减轻炎症反应等作用, 而 GGT 可拮抗谷胱甘肽这种作用^[9]。PAOLICCHI 等^[10]对冠心病患者进行动脉内膜切除术, 通过组织化学等染色方法在冠状动脉粥样硬化斑块内发现了具有催化活性的 GGT, 为 GGT 直接参与动脉粥样硬化斑块内低密度脂蛋白的氧化以及动脉粥样硬化进展提供了病理基础。已有研究证实, GGT 参与了动脉粥样硬化发生, 可能与其氧化应激、炎症反应有关^[4]。DEMIR 等^[11]发现心



注: IMR= 冠状动脉微血管阻力指数

图 1 GGT、HDL-C 与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 相关性分析的散点图

Figure 1 Scatter plot for correlations of GGT and HDL-C with IMR in chest pain patients presenting normal coronary angiography

脏 X 综合征患者 GGT 活性高于健康对照组, 提示 GGT 可以作为微循环内皮功能障碍、动脉粥样硬化和氧化应激的间接标志物。

目前, 冠状动脉微循环相关研究越来越多, 而冠状动脉微循环的评估方法主要分为非侵入性检查和侵入性检查, 前者主要有经胸多普勒超声 (transthoracic Doppler echocardiography, TTDE)、心脏磁共振成像、正电子发射型计算机断层成像等; 后者有冠状动脉血流储备分数 (coronary flow reserve, CFR)、溶栓治疗心肌梗死血流分级 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)、IMR 等, IMR 具有操作简单、可重复、不受心外膜冠状动脉循环影响等特点。FEARON 等^[12]通过对直接经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的 253 例急性心肌梗死患者随访 3 年发现, PCI 后即刻 IMR<40 的患者病死率及因心力衰竭再入院率降低, 提示 IMR 可作为急性心肌梗死患者 PCI 后预后的独立预测因子。另外, LEE 等^[13]对 139 例无明显心外膜冠状动脉病变患者检测 IMR 发现, 29 例患者存在微循环损伤 (IMR>25),

表 1 两组患者一般资料及实验室检查指标比较

Table 1 Comparison of general information and laboratory examination results between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	高血压病史 [n (%)]	糖尿病病史 [n (%)]	吸烟史 [n (%)]	GGT [M(QR), U/L]	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)
A 组	29	14/15	60.7 \pm 7.2	17 (58.6)	4 (13.8)	9 (31.3)	28 (21)	28 \pm 10	26 \pm 7
B 组	15	8/7	58.1 \pm 10.6	8 (53.3)	2 (13.3)	7 (46.7)	32 (44)	24 \pm 10	26 \pm 10
检验统计量值		0.10 ^a	0.83	0.11 ^a	0.02 ^a	1.04 ^a	-0.82 ^b	1.06	-0.02
P 值		0.75	0.42	0.74	0.97	0.31	0.41	0.30	0.99

组别	Scr ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	BUN ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	SUA ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG [M(QR), mmol/L]
A 组	68.9 \pm 15.8	5.14 \pm 1.42	321.5 \pm 69.2	4.14 \pm 0.87	1.15 \pm 0.30	2.24 \pm 0.77	1.48 (0.07)
B 组	65.0 \pm 16.2	4.41 \pm 1.06	331.9 \pm 112.3	4.14 \pm 0.81	1.07 \pm 0.24	2.29 \pm 0.61	1.75 (1.65)
检验统计量值	0.57	1.76	-0.38	-0.03	0.96	-0.22	-0.92 ^b
P 值	0.44	0.09	0.70	0.98	0.34	0.82	0.36

注: GGT= γ -谷氨酰转氨酶, ALT=丙氨酸氨基转氨酶, AST=天冬氨酸氨基转氨酶, Scr=肌酐, BUN=尿素氮, SUA=尿酸, TC=总胆固醇, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, TG=三酰甘油; ^a为 χ^2 值, ^b为 u 值, 余检验统计量值为 t 值

提示对冠状动脉造影正常的患者行 IMR 可对其诊断和治疗提供重要信息。

本研究结果显示, GGT 水平与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 呈正相关, 提示随着 GGT 水平升高冠状动脉造影正常的心肌缺血患者 IMR 增高, 其发生 CMVD 风险亦增高。ÇİFTÇİ 等^[14] 通过 TTDE 检测无明显冠心病危险因素患者的 CFR 发现, 与中、低水平 GGT 患者相比, 高水平 GGT 患者 CFR 明显受损。

本研究结果显示, HDL-C 水平与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 呈负相关, 可能因 HDL-C 具有抗炎、抗氧化、抗血栓作用, 能有效改善患者血管内皮功能^[15], 同时 HDL-C 水平降低可导致炎症因子的过度表达, 引起血管内皮功能紊乱。殷培明等^[16] 研究认为, HDL-C 水平降低可能在 CMDV 发生机制中起重要作用。

综上所述, GGT 水平与冠状动脉造影正常的胸痛患者 IMR 呈正相关, 可在一定程度上反映冠状动脉微循环功能, 而低 HDL-C 水平可能参与炎症反应及 CMVD 的发生、发展; 但本研究样本量较小, 结果结论仍有待扩大样本量进一步证实。

作者贡献: 徐维进行文章的构思与设计; 谢勇、徐日新、刘晓东进行研究的实施与可行性分析; 徐维、柳书可进行数据收集、整理、分析; 杨晓静、姬楠楠进行结果分析与解释; 徐维、柳书可负责撰写论文; 谢勇负责文章的质量控制及审校; 徐维、谢勇对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] TAQUETI V R, SOLOMON S D, SHAH A M, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (10): 840-849. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx721.
- [2] GUERRA E, HADAMITZKY M, NDREPEPA G, et al. Microvascular obstruction in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a contrast-enhanced cardiac magnetic resonance study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30 (6): 1087-1095. DOI: 10.1007/s10554-014-0430-z.
- [3] FEARON W F, KOBAYASHI Y. Invasive assessment of the coronary microvasculature: the index of microcirculatory resistance [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10 (12): e005361. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005361.
- [4] CELIK O, CAKMAK H A, SATILMIS S, et al. The relationship between gamma-glutamyl transferase levels and coronary plaque burdens and plaque structures in Young adults with coronary atherosclerosis [J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37 (9): 552-557. DOI: 10.1002/clc.22307.
- [5] CHO Y K, KANG Y M, HWANG J Y, et al. Association between serum gamma-glutamyltransferase and the progression of coronary artery calcification [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243 (1): 300-306. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.027.
- [6] STOJAKOVIC T, SCHARNAGL H, TRAUNER M, et al. Serum gamma-glutamyl transferase and mortality in persons undergoing coronary angiography-The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208 (2): 564-571. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.026.
- [7] AARNOUDSE W, FEARON W F, MANOHARAN G, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance [J]. *Circulation*, 2004, 110 (15): 2137-2142. DOI: 10.1161/01.cir.0000143893.18451.0e.
- [8] MELIKIAN N, VERCAUTEREN S, FEARON W F, et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis [J]. *EuroIntervention*, 2010, 5 (8): 939-945.
- [9] SHANKAR A, LI J L, KLEIN B E, et al. Serum gamma-glutamyltransferase level and peripheral arterial disease [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199 (1): 102-109. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.009.
- [10] PAOLICCHI A, EMDIN M, GHLIOZENI E, et al. Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity [J]. *Circulation*, 2004, 109 (11): 1440. DOI: 10.1161/01.CIR.0000120558.41356.E6.
- [11] DEMIR B, TEMIZHAN A, KESKIN G, et al. Comparison of serum gamma-glutamyltransferase levels between patients with cardiac syndrome X and healthy asymptomatic individuals [J]. *Kardiol Pol*, 2012, 70 (1): 31-37.
- [12] FEARON W F, LOW A F, YONG A S, et al. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention [J]. *Circulation*, 2013, 127 (24): 2436-2441. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000298.
- [13] LEE B K, LIM H S, FEARON W F, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2015, 131 (12): 1054-1060. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012636.
- [14] ÇİFTÇİ O, GÜLLÜ H, GÜNDAY M, et al. Association between serum γ -glutamyltransferase levels and coronary microvascular function [J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24 (3): 201-208. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835e5c86.
- [15] CHEN X, DUONG M N, NICHOLLS S J, et al. Myeloperoxidase modification of high-density lipoprotein suppresses human endothelial cell proliferation and migration via inhibition of ERK1/2 and Akt activation [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 273: 75-83. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.006.
- [16] 殷培明, 王曙光, 张爱元. 冠状动脉慢血流与冠状动脉微循环障碍的相关性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31 (6): 555-558. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.008.

(收稿日期: 2019-02-11; 修回日期: 2019-05-18)

(本文编辑: 刘新蒙)