论著

文章编号:1000-5404(2014)15-1610-04

2型糖尿病合并冠心病患者血清γ谷氨酰胺转移酶与冠脉病变严重程度的相关性

闫庆凯,邓宜鹂,方 慧,王旭开 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科)

[摘要] **目的** 探讨2型糖尿病合并冠心病患者血清γ谷氨酰胺转移酶(gamma glutamine transferase,GGT)与冠脉病变严重程度的相关性,研究血清GGT的升高在冠心病评估中的重要意义。**方法** 选取在我院接受冠状动脉造影的2型糖尿病患者226例为研究对象,选择性冠脉造影后根据有无冠脉病变分成冠脉病变组和冠脉正常组。计算冠脉病变组的Gensini积分;测定两组患者的血清GGT及其他致冠心病危险因素水平[体质量指数(BMI)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、胰岛素C肽等],分析GGT及其他危险因素与Gensini积分的相关性。**结果** 226例患者中,冠脉病变组的年龄、BMI、LDL-c、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、GGT、胰岛素C肽、Gensini积分与冠脉正常组比较差异有统计学意义($P<0.05$),而其他因素如性别、空腹血糖值(Glu)、糖化血红蛋白(HbA1c)、收缩压、舒张压、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血清谷草转氨酶(AST)、血清谷丙转氨酶(ALT)、血清肌酐(Scr)、血清白蛋白(ALB)比较差异则无统计学意义。根据Gensini积分将患者分成低分组(<20分)、中分组(20~40分)、高分组(>40分)3个亚组,并将冠脉正常组作对照组,冠脉病变患者各亚组GGT与正常对照组有统计学差异($P<0.01$),而胰岛素C肽则仅为高分组与正常对照组有统计学差异($P<0.01$)。在冠脉病变组,高分组患者的GGT、胰岛素C肽显著高于低分组、中分组患者($P<0.01$)。相关分析显示,在2型糖尿病合并冠心病患者中,LDL-c与血清GGT水平及冠脉狭窄程度积分呈正相关,相关系数分别为($r=0.373$,$P<0.01$)和($r=0.264$,$P<0.01$)。ROC曲线分析结果显示GGT的面积为0.674(0.598~0.750),仅低于BMI(0.703)、LDL-c(0.687),而高于年龄(0.640)、胰岛素C肽(0.592)、HDL-c(0.379)。**结论** 2型糖尿病合并冠心病患者的血清GGT水平与其冠脉病变程度呈正相关,可作为预测冠脉风险的独立评价指标,尤其是在医疗检验手段落后的区县医院更具有指导意义。

[关键词] 糖尿病;冠心病;γ谷氨酰胺转移酶

[中图法分类号] R446.112; R541.4; R587.1 [文献标志码] A

Correlation of serum gamma glutamine transferase with coronary artery culprit lesions in type 2 diabetic patients with coronary artery diseases

Yan Qingkai, Deng Yili, Fang Hui, Wang Xukai (Department of Cardiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation of serum level of gamma glutamine transferase (GGT) with the severity of coronary artery lesions in patients with type 2 diabetes accompanied with coronary artery diseases (CHD) and explore the significance of serum GGT in evaluation of CHD. **Methods** A total of 226 patients with type 2 diabetes who receiving coronary angiography in our hospital from March 2012 to March 2013 were recruited in this study. These patients were divided into coronary lesions group calculated with the Gensini score) and normal coronary artery group according to the results of selective coronary angiography. The serum level of GGT was measured, and other risk factors and components of CHD, such as body mass index (BMI), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and insulin-C peptide were also detected. **Results** Among these 226 patients, there were statistical significance in the age, BMI, LDL-c, HDL-c, GGT, insulin-C peptide and Gensini score between the coronary lesion group and normal coronary artery group ($P<0.05$), while there was no difference in other factors such as gender, Glu, systolic pressure, diastolic pressure, TC, TG, AST, ALT, serum creatinine, serum albumin between them. According to the level of the Gensini score, the coronary lesion group were further divided into 3 subgroups, *i.e.*, the high (>40), middle (20 to 40), and low (<20) score groups, and the normal coronary group was employed for comparative analysis. The GGT

[基金项目] 国家自然科学基金(81170281)

[通信作者] 王旭开,电话:(023)68757811,E-mail: wangxuk@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140424.1042.014.html(2014-04-24)

level of all subgroups and normal control group was statistically difference ($P<0.01$), whereas for the insulin-C peptide, only the high group and normal control group had statistically significant ($P<0.01$). What's more, both levels of GGT and insulin-C peptide were significantly higher in the high score group than in the middle and low score groups ($P<0.01$). In the type 2 diabetic patients with coronary artery disease, the levels of plasma LDL-c and serum GGT were positively correlated with the coronary artery narrow degree ($r=0.373$, $P<0.01$; $r=0.264$, $P<0.01$). In ROC curve analysis, the area under curve (AUC) for GGT was 0.674 (ranged 0.598 to 0.750) for coronary lesion group, significantly lower than that of BMI (0.703), LDL-c (0.687), and higher than that of age (0.640), insulin-C peptide (0.592), and HDL-c (0.379). **Conclusion** The serum level of GGT is positively associated with the degree of coronary artery lesions in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease, and can be used as an independent predictor of coronary risk.

[**Key words**] diabetes; coronary heart disease; gamma glutamine transferase

Supported by the National Nature Science Foundation of China (81170281). Corresponding author: Wang Xukai, Tel: 86-23-68757811, E-mail: wangxuk@163.com

长期以来,血清γ谷氨酰胺转移酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)主要用于肝胆疾病的诊断,特别是作为酒精性肝病的特异性诊断指标。GGT不仅存在于肝脏组织,还存在于肾、胰、肠、脾、脑、心、肺等组织,这些组织的疾病均有可能引起GGT的升高。研究发现,冠心病、脑卒中、糖尿病等疾病与血清GGT具有相关性[1-3]。本研究主要检测2型糖尿病合并冠心病患者血清GGT的水平,通过血管造影术检查冠脉有无病变,从而探讨GGT与冠状动脉病变程度的关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2012年3月至2013年3月在我院心血管内科接受冠状动脉造影的2型糖尿病患者226例。入选标准:以胸部不适等症状为主,年龄35~85岁,既往有2型糖尿病病史或入院后符合诊断《2013年中国2型糖尿病防治指南》的患者。排除标准:排除严重肝、肾、肺、脑部疾患者,其他器质性心脏病、周围血管疾病、甲状腺功能异常者,贫血、肿瘤、消化道疾患者。服用维生素B_{12}、维生素B_6、叶酸者和急性心肌梗死患者,需停用或发病3周后方可入选。入选对象根据选择性冠脉造影结果分组:冠脉病变组(任何1支冠状动脉病变狭窄)和冠脉正常组。

1.2 方法

1.2.1 数据的采集 均于入院初期空腹12 h后清晨采取静脉血,分离血清后用BECKMAN DXC800全自动生化分析仪测定血清γ谷氨酰胺转移酶(GGT)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血清谷草转氨酶(AST)、血清谷丙转氨酶(ALT)、血清肌酐(Scr)、血清白蛋白(ALB)、空腹血糖值(Glu)、糖化血红蛋白(HbA1c)。测量患者的身高、体质量,并计算体质量指数(BMI)。分早、中、晚3次测量患者静息下血压,并计算平均值。因GGT个体差异性大,采用其对数值作记录进行比较。

1.2.2 冠状动脉病变评分方法 以Judkins法行选择性冠状动脉造影,定量冠状动脉造影估计冠状动脉病变的血管和狭窄程度,计算冠状动脉病变Gensini积分。评分标准:(1)根据狭窄程度评估积分。①1%~25%狭窄计1分;②26%~50%狭窄计2分;③51%~75%狭窄计4分;④76%~90%狭窄计8分;⑤91%~99%狭窄计16分;⑥100%狭窄计32分。(2)根据病变部位不同求出单处病变积分与系数乘积。①左主干病变×5;②前降支近段×2.5;③前降支中段×1.5;④回旋支开口处×3.5;⑤回旋支近段×2.5;⑥左室后侧支×0.5;⑦前降支第一对角支、第二对角支、心尖部、回旋支的钝缘支、远段右冠状动脉近段、中段、远段、后降支×1。(3)以上积分求和,即为每位患者的Gensini总积分。

1.3 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件,计量数据以$\bar{x}\pm s$表示,由于不同患者的血浆GGT个体差异很大,数据不服从正态分布,因此对于患者的血浆GGT值,在分析时取对数值,经对数转换后近似正态分布,组间均数采用多因素方差分析,组间比较采用LSD法,相关分析采用多因素相关分析,相关程度以相关系数r值表示,绘制ROC曲线来反应敏感度和特异度。

2 结果

2.1 两组患者临床指标比较

2型糖尿病患者冠脉病变组的年龄、BMI、LDL-c、HDL-c、GGT、胰岛素C肽、Gensini积分与冠脉正常组比较差异有统计学意义($P<0.05$),而其他因素如性别、Glu、HbA1c、收缩压、舒张压、TC、TG、AST、ALT、Scr、ALB差异则无统计学意义(表1)。

2.2 不同Gensini积分组间GGT、胰岛素C肽水平的比较

根据Gensini积分将患者分成低分组(<20分)、中分组(20~40分)、高分组(>40分)3个亚组,并将冠脉正常组作为对照。冠脉病变患者各亚组GGT与冠脉正常组差异有统计学意义($P<0.01$),而胰岛素C肽则仅为高分组与冠脉正常组差异有统计学意义($P<0.01$)。在冠脉病变组,高分组患者的GGT、胰岛素C肽显著高于低分组、中分组患者($P<0.01$,表2)。

2.3 LDL-c、GGT与冠脉狭窄程度的关系

2型糖尿病合并冠心病患者的LDL-c、血清GGT水平均与冠脉狭窄程度积分呈正相关,相关系数r分别为0.373和0.264(P均<0.01)。

表1 两组患者临床指标的比较($\bar{x} \pm s$)

变量	例数(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	LDL-c(mmol/L)	HDL-c(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)
冠脉病变组	175(102/73)	66.23±10.08[a]	25.17±2.63[a]	2.47±0.71[a]	1.04±0.31[a]	4.48±1.06	2.02±1.65	27.92±2.93	27.37±4.15
冠脉正常组	51(32/19)	61.94±8.36	23.63±2.17	2.04±0.47	1.15±0.27	4.19±0.93	1.57±1.01	21.60±0.91	22.95±2.00

变量	HbA1c(mmol/L)	GGT(U/L)	Glu(mmol/L)	胰岛素C肽(mmol/L)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	Scr(mmol/L)	ALB(g/dL)	Gensini积分
冠脉病变组	7.65±1.53	1.43±0.28[a]	7.81±3.90	3.04±1.69[a]	134.10±16.16	75.89±9.63	81.29±34.48	38.41±4.96	18.19±12.82[a]
冠脉正常组	7.30±1.45	1.26±0.18	6.78±1.60	2.49±1.08	132.10±25.65	78.69±10.52	70.79±21.61	38.42±4.38	0

a:$P<0.05$,与冠脉正常组比较

表2 患者不同Gensini积分组间GGT、胰岛素C肽的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GGT对数值	胰岛素C肽
冠脉正常组	51	1.26±0.18	2.49±1.08
冠脉病变组			
低分组(<20分)	102	1.38±0.30[a]	2.89±1.68
中分组(20~40分)	57	1.45±0.20[a]	2.93±1.52
高分组(>40分)	16	1.70±0.29[ab]	4.57±1.73[ab]

a:$P<0.01$,与冠脉正常组比较; b:$P<0.01$,与中分组及低分组比较

2.4 冠脉病变组不同指标的ROC曲线比较

将病变组的不同指标(HDL-c、LDL-c、胰岛素C肽、BMI、GGT、年龄)进行ROC曲线分析,结果显示GGT的面积为0.674(0.598~0.750),仅低于BMI、LDL-c,而高于年龄、胰岛素C肽、HDL-c(表3)。由此可见,GGT对冠脉病变有较高的诊断价值。

表3 冠脉病变组不同指标的ROC曲线结果

指标	面积	P值	95%置信区间	
			下限	上限
BMI	0.703	<0.01	0.624	0.782
LDL-c	0.687	<0.01	0.608	0.765
GGT	0.674	<0.01	0.598	0.750
年龄	0.640	<0.01	0.560	0.720
胰岛素C肽	0.592	<0.05	0.507	0.676
HDL-c	0.379	<0.05	0.298	0.461

3 讨论

GGT是肝功能检查中一项重要的指标,在临床中主要用于肝脏疾病的诊断,特别是酒精性肝病诊断的特异性指标[4-5]。GGT可存在于肝、肾、胰、肠、脾、脑、心、肺等组织,这些组织的疾病均有可能引起GGT的升高。近年研究发现,GGT升高与冠心病、脑卒中、糖尿病等疾病相关[6]。还有研究表明,随着患者GGT水平的升高,其不良心血管事件的发生风险明显增高,尤其是卒中和病死率,提示GGT可作为预测心血管事件发生的独立因素[7]。本研究与既往研究结果一致,冠脉病变组的血清GGT水平均较冠脉正常组有显著升高($P<0.01$)。与既往的研究不同,本研究对象为2型糖尿病合并冠心病患者。根据Gensini积分将患者分成低分组(<20分)、中分组(20~40分)、高分组(>40分)3个亚组,其GGT均与冠脉正常组有统计学差异($P<0.01$),而胰岛素C肽则仅为高分组与冠脉正常组有统计学差异($P<0.01$)。在冠脉病变组,高分组患者的GGT、胰岛素C肽显著高于低分组、中分组患者($P<0.01$)。通过建立冠脉病变组的ROC曲线我们可以看出,GGT预示冠脉病变水平的敏感性比较理想。需要指出的是,由于冠脉病变组和正常组研究对象均为糖尿病患者,血糖值均高于正常范围,差异无统计学意义,结果并不否认血糖作为冠心病的危险因素在临床上的意义。

血清GGT致冠状动脉粥样硬化的机制尚不明确,可能机制有:①血清GGT的异常破坏了细胞内源性抗氧化物质谷胱甘肽及半胱氨酸的平衡,引起体内氧化应激反应,造成脂质过氧化形成,损失血管内皮细胞[8-10];②参与了胰岛素抵抗,进而产生一系列的炎症反应、血管平滑肌细胞的增殖等病理改变,最终导致动脉粥样硬化的发生[11-14]。本研究对血清GGT与脂质过氧化物LDL-c进行多元回归分析,2型糖尿病合并冠心病患者的LDL-c、血清GGT水平均与冠脉狭窄程度积分呈正相关($r=0.373$,$P<0.01$;$r=0.264$,$P<0.01$),提示血清GGT和血脂指标之间对冠脉血管粥样硬化的发生、发展具有协同作用。

综上所述,在2型糖尿病合并冠心病的患者中,血清GGT可作为一种独立的危险因素以预测冠脉病变的程度。特别值得强调的是,血清GGT作为肝功能检查的常用指标,易于检测、方法简单、敏感性较高、准确性高,尤其是在医疗检验手段落后的区县医院,对于判断2型糖尿病合并冠心病患者的冠脉病变情况及指导治疗、判断预后等具有重要意义。

参考文献:

[1] Sluik D, Beulens J W, Weikert C, *et al*. Gamma-glutamyltransferase, cardiovascular disease and mortality in individuals with diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(3): 284-288.

[2] Korantzopoulos P, Tzimas P, Kalantzi K, *et al*. Association between serum gamma-glutamyltransferase and acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects[J]. Arch Med Res, 2009, 40(7): 582-589.

[3] Onat A, Can G, Ornek E, *et al*. Serum gamma-glutamyltransferase: independent predictor of risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome, and coronary disease[J]. Obesity (Silver Spring), 2012, 20(4): 842-848.

[4] 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, 8(2): 564-571.

[5] Irie M, Suzuki N, Sohda T, *et al*. Intrahepatic localization of gamma-glutamyltransferase in alcoholic liver disease[J]. Hepatology, 2003, 38(Suppl): 675.
[6] Fraser A, Harris R, Sattar N, *et al*. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2009, 32(4): 741-750.
[7] Ruttmann E, Brant L J, Concin H, *et al*. Gamma-glutamyltransferase 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.
[8] Jiang S, Jiang D, Tao Y. Role of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases[J]. Exp Clin Cardiol, 2013, 18(1): 53-56.
[9] Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque[J]. Circulation, 2005, 112(14): 2078-2080.
[10] Wannamethee S G, Lennon L, Shaper A G. The value of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes[J]. Atherosclerosis, 2008, 201(1): 168-175.
[11] Yousefzadeh G, Shokoohi M, Yeganeh M, *et al*. Role of gamma-glutamyl transferase (GGT) in diagnosis of impaired glucose tolerance and metabolic syndrome: a prospective cohort research from the Kerman Coronary Artery Disease Risk Study (KERCADRS)[J]. Diabetes Metab Syndr, 2012, 6(4): 190-194.
[12] Kengne A P, Czernichow S, Stamatakis E, *et al*. Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular disease mortality in people with and without diabetes: pooling of three British Health Surveys[J]. J Hepatol, 2012, 57(5): 1083-1089.
[13] 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.
[14] Doronzo G, Viretto M, Russo I, *et al*. Nitric oxide activates PI3-K and MAPK signalling pathways in human and rat vascular smooth muscle cells: influence of insulin resistance and oxidative stress[J]. Atherosclerosis, 2011, 216(1): 44-53.

(**收稿**:2014-01-10;**修回**:2014-02-11)
(编辑 王 红)

文章编号:1000-5404(2014)15-1613-01

经验交流

330株铜绿假单胞菌耐药情况分析

邱春华,王 静,刘玉敏 (061000 河北 沧州,沧州市人民医院呼吸内科)

[**关键词**] 铜绿假单胞菌;抗生素;耐药性因素
[**中图法分类号**] R915 [**文献标志码**] B

随着广谱抗生素在临床广泛使用,铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa,Pa)在多种抗菌药物中出现了极高的耐药性,并有上升趋势。由于细菌的不断变迁和耐药率逐渐增多,出现了多重耐药铜绿假单胞菌[1],严重影响到医院感染控制与临床治疗效果。为了加强耐药性的检测,为临床合理使用抗生素提供依据,本研究对本院住院患者分离的330株铜绿假单胞菌进行了药敏实验,分析其菌株来源、耐药性分布等,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院2011年6月至2013年6月感染患者330例,其中男性186例,女性144例,年龄31~67(47.1±2.8)岁。每例患者根据感染情况选取1种临床标本送检,共分离出铜绿假单胞菌330株,并依据抗菌药物药敏实验进行菌种鉴定。

1.2 方法

药物敏感性试验:采用美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)推荐的纸片扩散法(K-B法)测定铜绿假单胞菌对抗菌药物的敏感性;质控菌株铜绿假单胞菌ATCC27853和药敏纸片等均购自卫生部药品生物制品鉴定所。药敏试验培养基选自杭州天和微生物试剂公司MH肉汤与MH琼脂。

应用PCR技术检测分离出的铜绿假单胞菌,严格按照《临床检验操作规程》对分离菌株进行测定[2],并根据铜绿假单胞菌特点进行判断。选取血琼脂培养基上生长良好的革兰阴性杆菌,测氧化酶试验阳性者做菌种鉴定。

1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验;率的比较采用χ^2检验。

2 结果

2.1 临床标本的来源情况

330株铜绿假单胞菌主要来自于患者的痰液(220株,占66.7%),其余分别来自于尿液(41株,12.4%)、脓液(32株,9.7%)、血液(18株,5.5%)、咽拭子(15株,4.5%)、伤口分泌物(4株,1.2%)。

2.2 铜绿假单胞菌药敏实验及耐药情况

经K-B法测定铜绿假单胞菌对抗生素的药敏实验,结果显示铜绿假单胞菌耐药性从高到低的抗生素依次为:头孢唑林、头孢噻肟、头孢哌酮、氨曲南、亚胺培南、庆大霉素、左氧氟沙星、头孢他啶,其耐药性分别为96.6%、59.4%、54.5%、44.2%、32.7%、26.3%、19.0%、18.8%。

(下转1618页)

[**通信作者**] 邱春华,E-mail:czqch6868@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140717.1610.005.html(2014-07-17)