

## · 综 述 ·

# γ-谷氨酰转移酶与动脉粥样硬化相关性研究进展\*

吴璇<sup>1</sup>综述,唐乙月<sup>1</sup>,陈明星<sup>2△</sup>审校

(1. 大连医科大学研究生院,辽宁 大连 116000, 2. 苏北人民医院心内科,江苏 扬州 225000)

**[摘要]** γ-谷氨酰转移酶(GGT)是肝酶谱检测指标之一,其检测成本低而灵敏度较高,因而被广泛用于临床检测肝胆疾病及酒精蓄积。近年来,GGT 已被引入作为新的氧化应激血清标志物,同时,也有研究表明,GGT 水平升高预示心血管疾病发生率增加,可将 GGT 视为检测动脉粥样硬化的新型血清学指标。

**[关键词]** γ-谷氨酰转移酶; 动脉粥样硬化; 冠心病; 氧化性应激; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.21.023

**中图法分类号:**R543.5;R446.11

**文章编号:**1009-5519(2023)21-3714-05

**文献标识码:**A

## Research progress on the relationship between gamma-glutamyltransferase and atherosclerosis\*

WU Xuan<sup>1</sup>, TANG Yiyue<sup>1</sup>, CHEN Mingxing<sup>2△</sup>

(1. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China;

2. Department of Cardiology, Subei People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225000, China)

**[Abstract]** Gamma-glutamyl transferase(GGT) is one of the indicators of liver zymogram detection. Its detection cost is low and sensitivity is high, so it is widely used in clinical practice to detect hepatobiliary diseases and alcohol accumulation. In recent years, GGT has been introduced as a new serum marker of oxidative stress. At the same time, some studies have shown that the increase of GGT level indicates an increase in the incidence of cardiovascular disease, which can be regarded as a new serological indicator for detecting atherosclerosis.

**[Key words]** Gamma-glutamyl transferase; Atherosclerosis; Coronary heart disease; Oxidative stress; Review

我国人群监测数据显示,近年来,各种高危因素持续流行,相关心血管疾病患病率呈持续上升趋势,动脉粥样硬化(AS)性疾病发病率逐年攀升,脑卒中发病率率为 250/10 万,冠心病事件年发病率为 50/10 万,心脑血管疾病死亡占总死亡人数的 40% 以上<sup>[1]</sup>。AS 是导致不良心脑血管事件发生的主要病理过程,AS 可累及冠状动脉、外周动脉、颅内动脉、颈动脉、肾动脉等,使管腔狭窄甚至闭塞,造成冠心病、缺血性脑卒中等疾病的发生,相应血管部位组织器官会逐渐出现不同程度的急、慢性缺血、缺氧性损伤,并最终导致组织细胞坏死。AS 相关疾病已成为人类最大的健康威胁。

目前普遍认为 AS 的危险因素包括年龄、性别、血脂异常、高血压、糖尿病、糖耐量异常、吸烟、肥胖、A 型性格、口服避孕药、不良饮食习惯(高热量、高胆固醇、高糖饮食等)及遗传因素等。γ-谷氨酰转移酶(GGT)是肝功能检测酶之一,常作为肝胆疾病及酒精

蓄积的检测指标。GGT 是慢性乙型肝炎病毒感染患者肝纤维化和肝硬化的典型预测指标,对肝脏占位性病变的诊断也具有重要价值<sup>[2-4]</sup>。GGT 在恶性肿瘤区域的表达显著上调,使 GGT 相关研究也可用于恶性肿瘤的诊疗过程中,GGT 在恶性肿瘤组织中的表达与肿瘤细胞的耐药性相关,GGT 抑制剂正被开发用于临床使恶性肿瘤对化疗更敏感,加强肿瘤细胞杀伤率,减少正常细胞受损,同时,GGT 还被用于肿瘤荧光成像引导光热治疗及作为靶向探针检测抑制癌症细胞<sup>[4]</sup>。此外,国内外大量研究表明,GGT 活性水平升高与氧化应激反应、代谢综合征、全身炎症反应相关,高 GGT 患者常合并对患者预后产生负面影响的各种共病,如慢性肾脏病、肝功能异常等。GGT 还与各种急、慢性心血管疾病(如冠心病、心力衰竭等)、脑卒中及代谢综合征等疾病存在相关性<sup>[5-10]</sup>。病理学研究表明,粥样斑块核心内可见大量活性 GGT 聚积,且其与氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)为共定位关

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82100429);江苏省卫生健康委员会面上项目(M2021040)。

△ 通信作者, E-mail: chenmx0919@163.com。

系,与 AS 形成过程相关,提示 GGT 可能是检测 AS 严重程度的血清学标志物之一<sup>[11-12]</sup>。近年来,GGT 正在成为评估心血管疾病风险标志物之一,2013 年的一项囊括 7 项研究共 273 141 例参与者的 meta 分析结果显示,在排除了酒精摄入这一影响因素后,GGT 与心血管疾病的发生及其全因死亡率仍存在关联<sup>[13]</sup>。GGT 有望进一步用于除肝胆疾病以外的心血管相关疾病风险评估指标,以及创伤性诊疗支持指标等,从而减少不良心血管事件发生率、死亡率。现将近年来相关研究进展及对 GGT 与 AS 的相关性综述如下。

## 1 GGT 代谢过程及生理作用

GGT 在健康人群中主要起源于肝脏,其广泛存在于肾、脑、心肌等组织中,也有学者提出部分 GGT 可能来源于 AS 斑块。GGT 是一种 N-末端亲核试剂水解酶,存在于多种细胞膜表面,作为谷氨酰胺循环的关键酶,GGT 在细胞外对谷胱甘肽(GSH)和  $\gamma$ -谷氨酰化合物(GSH 缀合物或其他  $\gamma$ -谷氨酰底物)进行切割,参与抗氧化剂 GSH 及其他  $\gamma$ -谷氨酰化合物的代谢,因此,血浆 GGT 活性能反映体内 GSH 代谢水平。GGT 能将 GSH 催化水解为谷氨酸和半胱氨酰甘氨酸,随后催化使得其谷氨酰基向其他氨基酸转移<sup>[14]</sup>。GSH 是人体内重要的抗氧化剂,其生理功能主要有延缓慢性炎症反应、减少 LDL 氧化等,GGT 异常升高会抑制 GSH 的这些正常功能,GGT 已成为最新的评估氧化应激的生物血清学标志物之一。此外,GGT 与炎症因子白三烯的代谢,以及外源性物质、神经递质( $\gamma$ -谷氨酰牛磺酸转化为牛磺酸)和一氧化氮的信号调节相关<sup>[14]</sup>。GGT 参与人体内诸多病理过程,如缺血再灌注损伤、哮喘气道高反应性、药物肾毒性,以及抗肿瘤药物耐药性等。

## 2 GGT 致 AS 机制

病理学家早在 20 世纪就发现 AS 斑块中存在 GGT,且这种物质在薄帽型纤维粥样斑块中活性更高,高 GGT 患者发生心血管事件时具有更大的坏死区、更高的胆固醇水平和更多的巨噬细胞浸润,表明其直接参与了 AS 的病理生理学及其相关临床事件<sup>[15]</sup>。国内外研究已证实,GGT 与心脑血管疾病间存在相关性,在对传统已知心血管危险因素进行校正后,GGT 水平仍与心脑血管疾病风险增加呈正相关。目前,普遍认为,GGT 与 AS 同样存在联系,但 GGT 致 AS 的确切机制仍未被清楚阐明,可能的机制如下。

**2.1 氧化应激机制** 有充分的证据表明,GGT 表达基因在动物和人类中的表达受氧化还原机制和响应氧化应激从而激活信号通路的控制<sup>[16]</sup>。GGT 能在水解 GSH 的过程中产生大量超氧离子,这些超氧离子会促进机体内的各种氧化还原反应进程,参与各类包

括超氧化物和过氧化物在内的活性物质及其他自由基的形成。当 GGT 异常升高至机体活性氧与抗氧化防御失衡时活性氧在体内大量蓄积,此时机体抗氧化能力明显减弱,大量超氧阴离子转变为活性氧,通过激活上游激活蛋白、细胞外调节蛋白激酶、p38 丝裂原活化蛋白激酶、磷酸肌醇-3 激酶等信号通路对细胞造成损伤<sup>[17]</sup>。此外,斑块核心中的 GGT 对氧自由基的细胞损伤具有促进作用,使斑块破裂风险和继发血栓形成风险增高。GGT 作为抗氧化酶,是机体抗氧化的重要组成部分,其水平升高可能提示活性氧增加,一方面导致细胞直接损伤,另一方面引发脂质代谢紊乱与机体慢性炎症的形成。

**2.2 脂质代谢紊乱机制** 有学者指出,血清 GGT 水平与血脂检测中的甘油三酯呈正相关,与高密度脂蛋白呈负相关,而高甘油三酯与低高密度脂蛋白血症是常见的 AS 形成的危险因素<sup>[18]</sup>。GGT 可经 LDL 运送至受损的血管内皮位置,GGT 催化水解 GSH 产生半胱氨酰-甘氨酸,其在铁离子存在的条件下可使 LDL 氧化,LDL 胆固醇大量氧化生成 ox-LDL,LDL 的氧化修饰是 AS 开始的关键步骤,ox-LDL 大量堆积在机体及细胞内,导致血管内皮细胞功能障碍,加速基质金属蛋白酶的表达,血液中的脂质和单核细胞等缓慢被吸收进入受损的血管内膜下,进一步加重血管内皮损伤、促进泡沫细胞及脂质条纹的形成等,最终转化为粥样斑块<sup>[19]</sup>。因此,GGT 主要通过介导 GSH 降解导致 LDL 氧化,使 ox-LDL 堆积,致使 AS 形成。

**2.3 慢性炎症反应机制** 慢性炎症是 AS 形成的重要机制,其贯穿了 AS 发展的全过程。有研究证实,GGT 与慢性炎症的形成存在关联<sup>[20]</sup>。一项横断面研究分析了 GGT 与高敏 C 反应蛋白的相关性,结果显示,在患者心血管疾病发生、发展的全过程中这种相关性均连续存在,在校正了传统危险因素后这种相关性仍持续存在<sup>[21]</sup>。有研究发现,溃疡性结肠炎及慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 GGT 水平均明显升高,且患者 GGT 水平与降钙素原、白细胞介素-6 等炎症因子均呈正相关<sup>[22-23]</sup>。在炎症过程中 GGT 上调并增加抗氧化能力,可能导致白三烯诱导的炎症<sup>[24]</sup>。一项针对侵袭性曲霉病的研究表明,GGT 与血小板比值是其独立预测因子,侵袭性曲霉病在炎症诊断方面 GGT/血小板是最佳血清学指标<sup>[25]</sup>。一项有关 AS 研究发现,研究对象在平均 15 年的随访中 GGT 和炎症因子的增高呈相关性。提示 GGT 能作为反映慢性炎症状态的血清学标志物。其可能的机制是高 GGT 患者处于强氧化应激状态,这会使炎症细胞在局部聚集,同时促进炎症因子的表达。

**2.4 其他机制** 有研究发现,GGT 水平升高与传统血管危险因素间也存在联系,包括吸烟、缺乏运动、血压及心率升高、胰岛素抵抗、代谢综合征、高尿酸血症、C 反应蛋白升高,以及女性、更年期、避孕药物的使用等<sup>[26-27]</sup>。GGT 在致病机制中的作用与学者公认的 AS 危险因素是互补和具有协同作用的。GGT 通过介导氧化应激等酶促反映促进 LDL 的氧化修饰及慢性炎症的演变进程,从而启动、加速动脉硬化的发生、发展。

### 3 GGT 与主要的心脑血管疾病

**3.1 GGT 与冠心病** GGT 与冠心病相关的直接证据是有学者利用免疫组织化学技术在被外科手术切除的冠状动脉粥样斑块中直接观察到斑块内部有大量 GGT 的存在,因而提出冠心病与冠状动脉粥样斑块形成可能与 GGT 相关。之后有学者陆续在脑血管、颈动脉及冠状动脉斑块中观察到有 GGT 的存在<sup>[8]</sup>。英国一项对 7 613 例中年男性进行长达 11.5 年的前瞻性研究结果显示,876 例死亡中年男性中 449 例(51%)归因于心血管疾病,其中与冠心病相关的死亡占 80%,在对一系列心血管危险因素和酒精摄入量进行全面调整后,GGT 与全因死亡率和冠心病相关死亡率仍存在显著关联(风险比=1.22、1.42),当 GGT>24 U/L 时两种风险估计值均升高,在已有冠心病的观察对象中冠心病死亡率的风险明显升高,GGT 每上升 1 U/L,冠心病死亡风险增加 1.67 倍,特别是有明确既往心肌梗死的男性风险值更高<sup>[28]</sup>。Framingham 心脏研究调查了在平均 19 年的随访期内 3 451 例参与者循环 GGT 水平与新发代谢综合征、偶发心血管疾病、死亡风险的关系,结果显示,GGT 水平在第 4 分位的观察对象中心血管疾病发生率从 10.5%增加至 23.8%,新发代谢综合征、偶发心血管疾病或死亡的调整后危险比分别增加了 26%、13%和 26%,该研究强调了 GGT 作为代谢和心血管风险标志物的作用<sup>[29]</sup>。一项回顾性队列研究结果也表明,GGT/血小板是全新的预测冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后不良结局的因子,该指标越高患者预后越差<sup>[30]</sup>。一项囊括 28 838 例成年对象的研究发现,血清 GGT 水平与冠心病密切相关,这一结论在年龄小于 60 岁及 2 型糖尿病人群中尤为显著<sup>[31]</sup>。通常认为 GGT 水平升高与酒精摄入相关,但一项针对饮酒率非常低的日本女性研究结果显示,GGT 与心血管疾病死亡率呈强烈正相关,提示这一过程与酒精摄入无关<sup>[32]</sup>。AKSAKAL 等<sup>[33]</sup>通过冠心病 SYNTAX 评分和长期(中位随访时间为 363 d)心血管事件发生率评估了 GGT 水平与冠状动脉病变严重程度的关系,结果显示,血清 GGT、糖尿病、高密度脂蛋白、肾

小球滤过率估计值、射血分数是高 SYNTAX 评分的预测因子,提示冠心病患者血清 GGT 水平与其冠状动脉病变严重程度及其死亡率均呈独立相关。有研究还发现,GGT 不仅与冠心病血管狭窄程度相关,且还与斑块稳定性有关,GGT 水平越高提示斑块越脆弱,更容易发生继发破裂和局部血栓形成<sup>[34]</sup>。国内一项探讨冠心病患者 GGT 水平与 Gensini 评分的相关程度研究结果显示<sup>[35]</sup>,GGT 水平与 Gensini 评分呈正相关,表明 GGT 活性升高与冠心病发病风险和冠心病相关死亡率之间关联的证据很强。

**3.2 GGT 与脑卒中** KORANTZOPOULOS 等<sup>[36]</sup>调查了 163 例年龄大于 70 岁且首次出现急性脑卒中的老年人,对照组为 166 例既往无心血管疾病的老年人,结果显示,急性脑卒中老年人 GGT 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。WEIKERT 等<sup>[37]</sup>为研究生物标志物与脑卒中风险的关系展开一项包括 27 548 例中年受试者、平均随访(8.2±2.2)年的病例队列研究,对 353 例中风患者和 2 110 例无心血管事件患者血浆 GGT 进行了测定,同时,使用 Cox 比例风险模型评估了 GGT 与中风风险的相关性,结果显示,GGT 增加 1 个单位,中风风险增加 1.20 倍(95%可信区间:1.03~1.40)。肖淑萍等<sup>[38]</sup>通过临床病例对照研究比较了 328 例急性脑梗死患者和 240 例健康对照者的颈动脉内中膜厚度(cIMT)、斑块数量、颈动脉粥样硬化(CAS)发生率与 GGT 水平,结果显示,脑卒中组患者 cIMT 较厚,斑块数量较多,CAS 发生率更高,GGT 水平也更高,回归分析数据显示,随着 GGT 水平增高 CAS 发生率逐渐升高。一项囊括 8 项欧洲研究及 2 项亚洲研究共 5 707 例患者和 926 497 例观察者的 meta 分析结果显示,GGT 水平越高越容易发生缺血性脑卒中,但在按人口特征(性别、种族)分层的亚组中这种相关的异质性显著降低,表明高 GGT 与中风风险的关系可能存在性别和种族差异<sup>[39]</sup>。

### 4 干预措施

饮食方面,肉类中含有的血红素铁和水果中含有的微量营养素均可能会影响 GGT 代谢,随着酒精和肉类摄入的增加和水果摄入的减少,血清 GGT 活性增加。生活方式的改变(如戒烟、减肥、适当运动锻炼)等在一定程度上可降低 GGT 水平。部分学者指出,部分抗氧化剂,如  $\beta$ -胡萝卜素、维生素类(维生素 C、E)、己酮可可碱、水飞蓟素、泛酮类药物辅酶 Q10 等均可降低血清 GGT 水平。

有学者为明确噻唑烷二酮对肝功能的影响而进行的研究发现,应用曲格列酮和吡格列酮 1~3 个月可使血清 GGT 水平较基线值明显降低,当停用噻唑

烷二酮类药物约 1 个月,患者血清 GGT 水平恢复至未用药时基线水平,提示噻唑烷二酮类降糖药可在一定程度上降低 GGT 水平<sup>[40]</sup>。此外有研究表明,他汀类药物可显著降低主动脉粥样斑块中 GGT 的表达,但其仅限于动物模型中<sup>[41]</sup>。尽管有研究表明,改变生活方式、应用抗氧化剂或噻唑烷二酮类均能降低血清 GGT 水平,但其疗效仍有待于大规模循证医学进一步验证。

## 5 展 望

随着研究的深入,GGT 与酗酒、肝胆疾病、恶性肿瘤靶向诊疗,以及各项动脉硬化相关疾病的相关性日益明确。在临床实践中若患者血清 GGT 水平升高应注意追问其饮酒史及肝胆疾病史,若无上述病史则应考虑该患者合并无症状的隐匿性 AS 性疾病可能。GGT 作为血清学标志物可预测 AS 和心脑血管疾病。在临床诊疗过程中应该对此类患者进行宣教,促使其改善不良生活方式,同时,采取更为积极的诊疗处理措施。然而,目前 GGT 的致病机制尚未阐释清楚,降低 GGT 水平对降低相关疾病的发病率和致死率是否有利、对改善患者预后是否有利暂无统一论,故而有关 GGT 相关研究仍需大规模临床研究及实验室基础研究证据支持。此外,尽管有强 GGT 抑制剂可用,但大多数对人类使用具有剧毒。在可预见的未来,阐明 GGT 在人类健康中的作用,特别是在心血管疾病中的作用仍是一个颇具临床价值的研究领域。

## 参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2016》概要[J]. 中国循环杂志,2017,32(6):521-530.
- [2] HA Y, CHON Y E, KIM M N, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase dynamics as a biomarker for advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(8):1624-1632.
- [3] LUO J, DU Z, LIANG D, et al. Gamma-Glutamyl Transpeptidase-to-Platelet ratio predicts liver fibrosis in patients with concomitant chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(8): e24596.
- [4] CALVOPINA D A, LEWINDON P J, RAMM L E, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio as a biomarker of liver disease and hepatic fibrosis severity in paediatric cystic fibrosis[J]. J Cyst Fibros, 2022, 21(2):236-242.
- [5] ZHOU F, YANG S, ZHAO C, et al.  $\gamma$ -Glutamyl transpeptidase-activatable near-infrared nanoassembly for tumor fluorescence imaging-guided photothermal therapy[J]. Theranostics, 2021, 11(14):7045-7056.
- [6] BRENNAN P N, DILLON J F, TAPPER E B. Gamma-glutamyl transferase ( $\gamma$ -GT): An old dog with new tricks? [J]. Liver Int, 2022, 42(1):9-15.
- [7] XIE W, LIU B, TANG Y, et al. Gamma-glutamyl transferase to high-density lipoprotein cholesterol ratio: A valuable predictor of type 2 diabetes mellitus incidence[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2022, 13:1026791.
- [8] LEE Y B, HAN K, PARK S, et al. Gamma-glutamyl transferase variability and risk of dementia: A nationwide study[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2020, 35(10):1105-1114.
- [9] HONG S, LEE J S, KIM J A, et al. Gamma-glutamyl transferase variability and the risk of hospitalisation for heart failure [J]. Heart, 2020, 106(14):1080-1086.
- [10] PARK J Y, HAN K, KIM H S, et al. Cumulative exposure to high  $\gamma$ -glutamyl transferase level and risk of diabetes: A nationwide population-based study[J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2022, 37(2):272-280.
- [11] YANG W, KIM C K, KIM D Y, et al. Gamma-glutamyl transferase predicts future stroke: A Korean nationwide study [J]. Ann Neurol, 2018, 83(2):375-386.
- [12] SHANKAR A, LI J, KLEIN B E K, et al. Serum gamma-glutamyltransferase level and peripheral arterial disease [J]. Atherosclerosis, 2008, 199(1):102-109.
- [13] DU G, SONG Z, ZHANG Q. Gamma-glutamyl-transferase is associated with cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Prev Med, 2013, 57(1):31-37.
- [14] TERZYAN S S, BURGETT A W G, HEROUX A, et al. Human  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase 1: Structures of the free enzyme, inhibitor-bound tetrahedral transition states, and glutamate-bound enzyme reveal novel movement within the active site during catalysis[J]. J Biol Chem,

- 2015,290(28):17576-17586.
- [15] WICKHAM S, WEST M B, COOK P F, et al. Gamma-glutamyl compounds: substrate specificity of gamma-glutamyl transpeptidase enzymes[J]. *Anal Biochem*, 2011, 414(2): 208-214.
- [16] PUCCI A, FRANZINI M, MATTEUCCI M, et al. b-Gamma-glutamyltransferase activity in human vulnerable carotid plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 307-313.
- [17] NEUMAN M G, MALNICK S, CHERTIN L. Gamma glutamyl transferase: An underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2020, 23(1): 65-74.
- [18] LABAYEN I, RUIZ J R, ORTEGA F B, et al. Liver enzymes and clustering cardiometabolic risk factors in European adolescents: The HELENA study [J]. *Pediatr Obes*, 2015, 10(5): 361-370.
- [19] CORTI A, BELCASTRO E, DOMINICI S, et al. The dark side of gamma-glutamyltransferase(GGT): Pathogenic effects of an 'antioxidant' enzyme[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 807-819.
- [20] 乔杰, 宋艳红. 谷氨酰转肽酶的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(5): 651-653.
- [21] ALI S S, ONI E T, BLAHA M J, et al. Elevated gamma-glutamyl transferase is associated with subclinical inflammation independent of cardiometabolic risk factors in an asymptomatic population: A cross-sectional study[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2016, 13: 37.
- [22] 朱格. 溃疡性结肠炎患者血清中  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶水平及其与 C 反应蛋白、白介素-6 的相关性研究[J]. *中国肛肠病杂志*, 2022, 42(4): 40-41.
- [23] 李睿, 陈传国, 朱茂治. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清 GGT 水平与炎症因子及肺功能的关系[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(27): 175-178.
- [24] MISTRY D, STOCKLEY R A. Gamma-glutamyl transferase: The silent partner? [J]. *COPD*, 2010, 7(4): 285-290.
- [25] ÇAKIR N, KOC A N. Gamma-glutamyl transpeptidase-platelet ratio, systemic immune inflammation index, and system inflammation response index in invasive Aspergillosis[J]. *Rev Assoc Med Bras*(1992), 2021, 67(7): 1021-1025.
- [26] 刘云龙, 景丽玲, 谭美春. 慢性阻塞性肺疾病患者氧化应激和抗氧化治疗的研究进展[J]. *转化医学杂志*, 2019, 8(5): 318-321.
- [27] NDREPEPA G, COLLERAN R, KASTRATI A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 130-138.
- [28] WANNAMETHEE G, EBRAHIM S, GERALD S A. Gamma-glutamyltransferase: Determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes[J]. *Am J Epidemiol*, 1995, 142(7): 699-708.
- [29] LEE D S, EVANS J C, ROBINS S J, 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.
- [30] ZHENG Y Y, WU T T, CHEN Y, et al. Gamma-glutamyl transferase-to-platelet ratio as a novel predictor of long-term adverse outcomes in patients after undergoing percutaneous coronary intervention: A retrospective cohort study [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(6): 1021-1030.
- [31] LEE D H, SILVENTOINEN K, HU G, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28 838 middle-aged men and women [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(18): 2170-2176.
- [32] HOZAWA A, OKAMURA T, KADOWAKI T, et al.  $\gamma$ -Glutamyltransferase predicts cardiovascular death among Japanese women [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(2): 498-504.
- [33] AKSAKAL E, TANBOGA I H, KUET 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.
- [34] CELIK O, CAKMAK H A, SATILMIS S, et al. The relationship between gamma-glutamyl transferase levels and coronary(下转第 3724 页)

- IT protects tumors from immune cell attack [J]. *Immunity*, 2015, 42(2):344-355.
- [46] ZOU W, WOLCHOK J D, CHEN L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(328):328rv4.
- [47] CHAUVIN J M, PAGLIANO O, FOURCADE J, et al. TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells in melanoma patients[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5):2046-2058.
- [48] YANG Z Z, KIM H J, WU H, et al. TIGIT expression is associated with T-cell suppression and exhaustion and predicts clinical outcome and anti-PD-1 response in follicular lymphoma TIGIT in follicular lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(19):5217-5231.
- [49] LI X, WU L, ZHENG Z, et al. Tegaserod maleate inhibits breast cancer progression and enhances the sensitivity of immunotherapy[J]. *J Oncol*, 2022, 2022:5320421.
- [50] MA L, GAI J, QIAO P, et al. A novel bispecific nanobody with PD-L1/TIGIT dual immune checkpoint blockade[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(2):144-151.
- [51] DING Q Q, CHAUVIN J M, ZAROOUR H M. Targeting novel inhibitory receptors in cancer immunotherapy[J]. *Semin Immunol*, 2020, 49:101436.
- [52] FATHI M, BAHMANPOUR S, BARSHIDI A, et al. Simultaneous blockade of TIGIT and HIF-1 $\alpha$  induces synergistic anti-tumor effect and decreases the growth and development of cancer cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A):108288.
- [53] ROTTE A, SAHASRANAMAN S, BUDHA N. Targeting TIGIT for immunotherapy of cancer: Update on clinical development[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9):1277.
- [54] HOWARD F M, VILLAMAR D, HE G, et al. The emerging role of immune checkpoint inhibitors for the treatment of breast cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(6):531-548.
- (收稿日期:2023-02-16 修回日期:2023-08-11)
- 
- (上接第 3718 页)
- plaque burdens and plaque structures in young adults with coronary atherosclerosis [J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(9):552-557.
- [35] 张放, 安浩君, 李霞, 等. 冠心病患者血清  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶水平与 Gensini 评分的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(35):4166-4169.
- [36] 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.
- [37] WEIKERT C, DROGAN D, GIUSEPPE R, et al. Liver enzymes and stroke risk in middle-aged German adults[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2):508-514.
- [38] 肖淑萍, 马英文, 朱海英, 等. 急性缺血性脑卒中患者  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(29):3315-3317.
- [39] ZHANG X W, LI M, HOU W S, 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.
- [40] ONO M, IKEGAMI H, FUJISAWA T, et al. Improvement of liver function parameters in patients with type 2 diabetes treated with thiazolidinediones[J]. *Metabolism*, 2005, 54(4):529-532.
- [41] LI G, WU X, LU W, et al. Effect of atorvastatin on the expression of gamma-glutamyl transferase in aortic atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-knockout mice[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:145.
- (收稿日期:2023-03-02 修回日期:2023-08-10)