

γ-谷氨酰转移酶与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系

郭丹 赵冬雪

【摘要】 目的 探讨血清γ-谷氨酰转移酶(GGT)表达变化与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系。**方法** 根据颈动脉超声结果将1032例颈动脉斑块患者分为稳定型斑块组(511例)和不稳定型斑块组(521例),单因素和多因素前进法 Logistic 回归分析筛查不稳定型斑块危险因素。**结果** 与稳定型斑块组相比,不稳定型斑块组男性($P=0.000$)和吸烟史($P=0.000$)比例,以及血清甘油三酯(TG, $P=0.002$)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C, $P=0.008$)和GGT($P=0.000$)水平升高,年龄($P=0.002$)和血清高密度脂蛋白胆固醇($P=0.032$)水平降低。Logistic 回归分析显示,性别($OR=1.516$,95%CI:1.170~1.964; $P=0.002$)、吸烟史($OR=1.447$,95%CI:1.085~1.930; $P=0.012$),以及血清TG($OR=1.127$,95%CI:1.032~1.231; $P=0.008$)、LDL-C($OR=1.235$,95%CI:1.069~1.426; $P=0.004$)和GGT($OR=1.012$,95%CI:1.006~1.019; $P=0.000$)是颈动脉不稳定型斑块的独立危险因素。**结论** 血清GGT水平升高是颈动脉不稳定型斑块的危险因素。

【关键词】 动脉粥样硬化; 颈动脉疾病; γ-谷氨酰转移酶; 危险因素; 回归分析

Association between serum γ - glutamyltransferase and the stability of carotid atherosclerotic plaque

GUO Dan, ZHAO Dong-xue

Department of Neurology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning, China

Corresponding author: ZHAO Dong-xue (Email: doctorzhao80@sina.com)

【Abstract】 Objective To investigate the relation between the level of serum γ-glutamyltransferase (GGT) and the stability of carotid atherosclerotic plaque. **Methods** A total of 1032 patients with carotid atherosclerotic plaques were divided into stable plaque group (N = 511) and unstable plaque group (N = 521) according to the results of carotid artery Doppler ultrasound examination. Risk factors for unstable carotid plaques were screened by univariate and multivariate forward Logistic regression analysis. **Results** Compared with patients with stable plaques, percentage of males ($P=0.000$), proportion of smoking history ($P=0.000$), the serum levels of triglyceride (TG, $P=0.002$), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C, $P=0.008$) and GGT ($P=0.000$) increased significantly, while age ($P=0.000$) and serum high-density lipoprotein cholesterol level (HDL-C, $P=0.032$) decreased significantly in patients with unstable plaques. Univariate and multivariate forward Logistic regression analysis showed that sex ($OR=1.516$, 95%CI: 1.170-1.964; $P=0.002$), smoking history ($OR=1.447$, 95%CI: 1.085-1.930; $P=0.012$), serum TG ($OR=1.127$, 95%CI: 1.032-1.231; $P=0.008$), serum LDL-C ($OR=1.235$, 95%CI: 1.069-1.426; $P=0.004$) and serum GGT ($OR=1.012$, 95%CI: 1.006-1.019; $P=0.000$) were independent risk factors for the occurrence of unstable carotid plaques. **Conclusions** Elevation of serum GGT level is a risk factor for unstable carotid plaques.

【Key words】 Atherosclerosis; Carotid artery diseases; Gamma - glutamyltransferase; Risk factors; Regression analysis

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81301009).

颈动脉粥样硬化是缺血性卒中的主要病因,对

高危人群进行早期筛查,可以有效预防缺血性卒中。晚近研究显示,γ-谷氨酰转移酶(GGT)与颈动脉粥样硬化密切相关^[1]。GGT是一项反映肝胆疾病和乙醇摄入量的指标,与高血压^[2]、糖尿病^[3]、冠心病^[4-5]、高脂血症^[6]、代谢综合征^[5,7]、缺血性卒中^[8]等疾病均相关,尤其在易损颈动脉粥样硬化斑块中

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.03.011

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81301009)

作者单位:110000 沈阳,中国医科大学附属盛京医院神经内科

通讯作者:赵冬雪(Email:doctorzhao80@sina.com)

表达水平更高^[1]。亦有研究显示,血清 GGT 表达变化与颈动脉内-中膜厚度(IMT)无关联性^[9]。鉴于此,本研究测定颈动脉斑块患者血清 GGT 表达水平和颈动脉斑块情况,以探讨血清 GGT 表达变化与颈动脉斑块稳定性的关系。

对象与方法

一、研究对象

选择 2013 年 7 月-2014 年 12 月在中国医科大学附属盛京医院神经内科就诊的经颈动脉超声证实存在颈动脉斑块的患者共 1032 例,男性 553 例,女性 479 例;年龄 40~95 岁,平均(65.88±10.82)岁,其中 60 岁以上者 718 例(69.57%);体重 35~108 kg,平均(67.87±11.89) kg;既往患高血压 621 例(60.17%)、糖尿病 268 例(25.97%)、冠心病 161 例(15.60%),以及吸烟 289 例(28.00%)、饮酒 243 例(23.55%)。排除以下各种情况:(1)肝脏疾病,包括脂肪肝、病毒性肝炎、肝硬化、恶性肿瘤、自身免疫性肝病及其他肝脏疾病。(2)胆道疾病,包括胆囊炎、胆结石、胆囊息肉、胆道肿瘤及其他胆道疾病。(3)血清谷氨酸转氨酶(ALT)>80 U/L(0~40 U/L),天冬氨酸转氨酶(AST)>68 U/L(5~34 U/L),GGT>128 U/L(9~64 U/L)。(4)大量饮酒,乙醇摄入量男性>280 g/周,女性>140 g/周^[10]。(5)近 6 个月服用他汀类调脂药、肝功能保护药。(6)急性心肌梗死、肿瘤和严重感染。

二、研究方法

1. 临床资料采集 入院时记录患者心率、收缩压和舒张压,入院第 2 天禁食 12 h 后空腹采集静脉血 15 ml,测定血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、ALT、AST、GGT 和血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平。

2. 颈动脉超声检查 (1)检查方法:所有患者均于入院 48 h 内行颈动脉超声检查,采用日本 Aloka 公司生产的 SSD- α 10 型超声诊断仪,5412 型线阵探头,频率 5 Hz,由超声科医师操作。患者仰卧位,头向后仰,使颈部处于伸展状态,探查颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)和颈外动脉(ECA),测量各血管管径、内-中膜厚度,以及斑块大小、部位、形态、回声特点。(2)评价标准:根据斑块回声特点判断斑块稳定性^[11],低回声或混合回声斑块多为不稳定型斑块,其中低回声斑块形态结构疏松,似“沙丘”样

突入管腔,混合回声斑块表现多样,多见斑块内或表面强回声斑点附着;强回声斑块多为稳定型斑块,斑块后方可见声影。

三、统计分析方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验。呈正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行两独立样本的 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,采用秩和检验。颈动脉斑块稳定性相关影响因素筛查采用单因素和多因素前进法 Logistic 回归分析,选入变量的标准为 0.05,排除变量的标准为 0.10。以 *P*≤0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

一、临床资料的比较

根据颈动脉超声结果将患者分为稳定型斑块组(511 例)和不稳定型斑块组(521 例),两组患者体重,心率,高血压、糖尿病和冠心病病史,饮酒史,收缩压和舒张压,空腹血糖、HbA1c、TC、ALT、AST 和血浆 Hcy 水平比较,差异无统计学意义(均 *P*>0.05);与稳定型斑块组相比,不稳定型斑块组男性(*P*=0.000)和吸烟史(*P*=0.000)比例,以及血清 TG(*P*=0.002)、LDL-C(*P*=0.008)和 GGT(*P*=0.000)水平升高,而年龄(*P*=0.002)和血清 HDL-C 水平(*P*=0.032)降低(表 1)。

二、颈动脉不稳定型斑块危险因素筛查

对相关影响因素行单因素 Logistic 回归分析,二分类自变量的赋值为性别(女性=0,男性=1)、高血压(无=0,有=1)、糖尿病(无=0,有=1)、冠心病(无=0,有=1)、吸烟(无=0,有=1)、饮酒(无=0,有=1),结果显示,性别(*P*=0.000)、年龄(*P*=0.001)、吸烟史(*P*=0.000),以及血清 TG(*P*=0.003)、LDL-C(*P*=0.008)、HDL-C(*P*=0.045)和 GGT(*P*=0.000)水平均是颈动脉不稳定型斑块的危险因素(表 2)。进一步将上述各项自变量代入多因素 Logistic 回归模型,其结果显示,性别(*OR*=1.516, 95% CI: 1.170~1.964; *P*=0.002)、吸烟史(*OR*=1.447, 95% CI: 1.085~1.930; *P*=0.012),以及血清 TG(*OR*=1.127, 95% CI: 1.032~1.231; *P*=0.008)、LDL-C(*OR*=1.235, 95% CI: 1.069~1.426; *P*=0.004)和 GGT(*OR*=1.012, 95% CI: 1.006~1.019; *P*=0.000)是颈动脉不稳定型斑块的独立危险因素(表 3)。

表 1 稳定型斑块组与不稳定型斑块组患者临床资料的比较
Table 1. Comparison of clinical data between patients with stable and those with unstable carotid plaques

Item	Stable plaque (N = 511)	Unstable plaque (N = 521)	Statistical value	P value
Sex [case (%)]			17.827	0.000
Male	240 (46.97)	313 (60.08)		
Female	271 (53.03)	208 (39.92)		
Age [M (P ₂₅ , P ₇₅), year]	67.00 (59.00, 76.00)	64.00 (58.00, 73.00)	-3.113	0.002
Weight ($\bar{x} \pm s$, kg)	68.33 ± 12.16	67.42 ± 11.62	1.116	0.265
Heart rate [M (P ₂₅ , P ₇₅), times/min]	72.00 (70.00, 78.00)	72.00 (70.00, 78.00)	-0.584	0.559
Hypertension [case (%)]	318 (62.23)	303 (58.16)	1.786	0.181
Diabetes [case (%)]	142 (27.79)	126 (24.18)	1.743	0.187
Coronary disease [case (%)]	81 (15.85)	80 (15.36)	0.048	0.826
Smoking [case (%)]	117 (22.90)	172 (33.01)	13.097	0.000
Drinking [case (%)]	128 (25.05)	115 (22.07)	1.269	0.260
SBP [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmHg]	140.00 (130.00, 155.00)	140.00 (130.00, 160.00)	-0.577	0.564
DBP [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmHg]	80.00 (80.00, 90.00)	80.00 (80.00, 90.00)	-0.341	0.733
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.83 ± 1.11	4.78 ± 1.01	0.778	0.437
TG [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.34 (0.93, 1.87)	1.47 (1.06, 2.08)	-3.122	0.002
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.05 ± 0.85	3.20 ± 0.92	-2.654	0.008
HDL-C [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.11 (0.93, 1.33)	1.07 (0.90, 1.27)	-2.149	0.032
Glucose [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	5.61 (5.09, 6.58)	5.58 (5.10, 6.53)	-0.626	0.532
HbA1c [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	5.90 (5.50, 6.60)	5.80 (5.50, 6.40)	-0.647	0.518
ALT [M (P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	16.00 (12.00, 23.00)	16.00 (12.00, 22.00)	-0.193	0.847
AST [M (P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	17.00 (15.00, 22.00)	17.00 (15.00, 21.00)	-0.259	0.796
GGT [M (P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	21.00 (15.00, 32.00)	26.00 (17.00, 40.00)	-4.796	0.000
Hcy [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	14.30 (11.20, 18.50)	14.00 (11.00, 18.50)	-0.227	0.820

χ^2 test for comparison of sex, hypertension, diabetes, coronary disease, smoking and drinking; two independent sample *t* test for comparison of weight, TC and LDL-C; rank sum test for comparison of others. SBP, systolic blood pressure, 收缩压; DBP, diastolic blood pressure, 舒张压; TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; HbA1c, glycosylated hemoglobin, 糖化血红蛋白; ALT, alanine aminotransferase, 丙氨酸转氨酶; AST, aspartate aminotransferase, 天冬氨酸转氨酶; GGT, γ -glutamyltransferase, γ -谷氨酰转氨酶; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸

讨 论

缺血性卒中是神经科常见疾病,病残率和病死率均较高。颈动脉粥样硬化斑块特别是不稳定型斑块是缺血性卒中的主要病因之一。美国心脏协会(AHA)将颈动脉斑块分为 I ~ VIII 型,其中,III、

VII、VIII 型为稳定型斑块,IV、V、VI 型为不稳定型斑块^[12]。不稳定型斑块呈较大的坏死核心和丰富的炎性细胞浸润,主要由巨噬细胞构成^[13-15]。相反,稳定型斑块通常无炎性细胞浸润且不存在或仅存在较小坏死核心或无溃疡形成^[14-15]。迄今尚未完全阐明不稳定型斑块的形成机制,能够寻找到一种能够预测不稳定型斑块的生物学标志物是现代医学的挑战。

GGT 主要来自肝脏,少量由肾、胰、小肠产生,在体细胞微粒体中合成。其主要功能是参与体内蛋白质代谢,且广泛存在于人体各组织和器官中。GGT 属氧化还原酶,其主要功能是分解代谢抗氧化物谷胱甘肽(GSH),谷胱甘肽是参与细胞抗氧化的重要因子,起到抗氧化作用,且能够平衡细胞增殖和凋亡。有研究显示,GGT 作为一种氧化还原酶参与颈动脉斑块形成,GGT 与氧化应激反应、斑块进展、血管内膜损伤和纤维化有密切联系^[16]。尸体解剖结果显示,巨噬细胞分化过程中,GGT 在淋巴细胞表达上调且活性增强,推测斑块内 GGT 与巨噬细胞间的关系可能取决于活化巨噬细胞对 GGT 的释放^[17]。Pucci 等^[1]对颈动脉斑块进行病理学检查显示,斑块高表达 GGT 和氧化型 LDL-C,且二者在分布上具有一致性,认为 GGT 参与动脉粥样硬化的机制可能是 GGT 与氧化型 LDL-C 共同聚集于受损血管内膜,无论是血清氧化型 LDL-C 水平增加还是巨噬细胞浸润,均可能导致血管内皮损伤,促进血清 GGT 进入斑块。因此,斑块内的 GGT 可能来自血清 GGT 沉积,也可能来自炎症反应。GGT 在氧化应激反应过程中扮演重要角色^[18],其作用机制为分解谷胱甘肽使之生成半胱氨酰甘氨酸,后者具有较强的抑制铁离子转化为亚铁离子的能力,使活性氧生成增多,诱导脂质氧化^[19]和蛋白巯基氧化^[20]、改变正常蛋白质磷酸化模式^[21]和生物学效应,促进细胞凋亡,使斑块稳定性下降、斑块破裂。破裂斑块一方面可能通过血液循环引起远端血管堵塞,另一方面可激发血小板进一步聚集,加重斑块形成^[22]。同时,不稳定型斑块中活性巨噬细胞对 GGT 的释放增加,导致血清 GGT 水平增加,故血清 GGT 水平可间接反应颈动脉斑块稳定性。目前,尚缺乏血清 GGT 表达变化与颈动脉斑块稳定性关系的研究。本研究结果显示,与稳定型斑块组相比,不稳定型

表 2 颈动脉不稳定型斑块危险因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 2. Univariate Logistic regression analysis of risk factors for unstable carotid plaque

Variable	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> value	<i>OR</i> value	<i>OR</i> 95%CI
Sex	0.530	0.126	17.722	0.000	1.699	1.328-2.175
Age	-0.019	0.006	10.429	0.001	0.981	0.970-0.993
Weight	-0.006	0.006	1.244	0.265	0.994	0.982-1.005
Heart rate	0.003	0.008	0.124	0.725	1.003	0.987-1.019
Hypertension	-0.170	0.127	1.785	0.182	0.844	0.657-1.083
Diabetes	-0.188	0.142	0.741	0.187	0.829	0.627-1.095
Coronary disease	-0.038	0.172	0.048	0.826	0.963	0.688-1.348
Smoking	0.507	0.141	12.985	0.000	1.660	1.260-2.186
Drinking	-0.165	0.147	1.268	0.260	0.848	0.635-1.130
SBP	0.002	0.003	0.250	0.617	1.002	0.995-1.008
DBP	0.001	0.006	0.064	0.801	1.001	0.990-1.013
TC	-0.046	0.059	0.605	0.437	0.955	0.825-1.072
TG	0.144	0.048	8.951	0.003	1.155	1.051-1.269
LDL-C	0.187	0.071	6.953	0.008	1.206	1.049-1.386
HDL-C	-0.385	0.192	4.012	0.045	0.681	0.467-0.992
Glucose	-0.036	0.029	1.512	0.219	0.964	0.910-1.022
HbA1c	-0.015	0.032	0.215	0.643	0.985	0.925-1.050
ALT	0.001	0.005	0.011	0.918	1.001	0.990-1.011
AST	0.011	0.008	2.000	0.157	1.012	0.996-1.028
GGT	0.015	0.003	21.781	0.000	1.015	1.009-1.021
Hcy	0.003	0.006	-0.267	0.605	1.003	0.992-1.015

SBP, systolic blood pressure, 收缩压; DBP, diastolic blood pressure, 舒张压; TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; HbA1c, glycosylated hemoglobin, 糖化血红蛋白; ALT, alanine aminotransferase, 丙氨酸转氨酶; AST, aspartate aminotransferase, 天冬氨酸转氨酶; GGT, γ -glutamyltransferase, γ -谷氨酰转氨酶; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸

表 3 颈动脉不稳定型斑块危险因素的多因素前进步 Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for unstable carotid plaque

Variable	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> value	<i>OR</i> value	<i>OR</i> 95%CI
Sex	0.416	0.132	9.897	0.002	1.516	1.170-1.964
Smoking	0.369	0.147	6.311	0.012	1.447	1.085-1.930
TG	0.120	0.045	7.126	0.008	1.127	1.032-1.231
LDL-C	0.211	0.073	8.234	0.004	1.235	1.069-1.426
GGT	0.012	0.277	14.965	0.000	1.012	1.006-1.019
Constant	-1.545	0.277	31.114	0.000		

TG, triglyceride, 甘油三酯; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; GGT, γ -glutamyltransferase, γ -谷氨酰转氨酶

斑块组患者血清 GGT 水平升高; 单因素和多因素前进步 Logistic 回归分析显示, 血清 GGT 是颈动脉不

稳定型斑块的独立危险因素。本研究结果还显示, 与稳定型斑块组相比, 不稳定型斑块组患者男性和吸烟史比例, 以及血清 TG、LDL-C 水平升高, 而年龄和血清 HDL-C 水平降低。既往研究显示, 高脂血症、脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化的危险因素, 血清 HDL-C 升高是动脉粥样硬化的保护因素^[23]。在本研究中, 稳定型斑块组患者年龄高于不稳定型斑块组, 分析原因可能为氧化应激反应是影响颈动脉斑块稳定性的重要因素, 其中血清 GGT 直接与氧化应激反应有关, 男性血清 GGT 峰值水平 45~50 岁, 女性 55~60 岁, 此后均呈逐渐下降趋势^[24]。其中, 女性血清 GGT 表达变化可能与进入更年期后激素变化有关, 男性则与饮酒、职业等因素有关^[24]。本研究 60 岁以上患者占 69.57% (718/1032), 血清 GGT 水平呈下降趋势, 故导致颈动脉斑块趋于稳定。

综上所述, 血清 GGT 表达变化与颈动脉斑块稳定性有关, 血清 GGT 与性别、吸烟史、TG、LDL-C 共同构成颈动脉不稳定型斑块的独立危险因素。然而本研究仅为回顾性研究, 且缺乏对体重指数 (BMI)、血清超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 等影响 GGT 和颈动脉斑块稳定性的其他指标的分析, 因此尚待大样本前瞻性研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Pucci A, Franzini M, Matteucci M, Ceragioli S, Marconi M, Ferrari M, Passino C, Basolo F, Emdin M, Paolicchi A. b-Gamma-glutamyltransferase activity in human vulnerable carotid plaques. *Atherosclerosis*, 2014, 237:307-313.
- [2] Ermis N, Yagmur J, Acikgoz N, Cansel M, Cuglan B, Pekdemir H, Ozdemir R. Serum gamma-glutamyl transferase (GGT) levels and inflammatory activity in patients with non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 2012, 34:311-315.
- [3] Akehi Y, Tsutsumi Y, Tatsumoto A, Yoshida R, Ohkubo K, Takenoshita H, Kudo T, Ashida K, Anzai K, Yamashita T, Kawashima H, Ono J, Yanase T. Serum γ -glutamyltransferase, triglyceride and total cholesterol are possible prediabetic risk markers in young Japanese men. *Endocr J*, 2010, 57:981-989.
- [4] Emiroglu MY, Esen OB, Bulut M, Karapinar H, Kaya Z, Akcakoyun M, Kargin R, Aung SM, Alizade E, Pala S, Esen AM. GGT levels in type II diabetic patients with acute coronary syndrome (does diabetes have any effect on GGT levels in acute coronary syndrome?). *Acta Diabetol*, 2013, 50:21-25.
- [5] Yousefzadeh G, Shokoohi M, Yeganeh M, Najafipour H. 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). *Diabetes Metab Syndr*, 2012, 6:190-194.
- [6] Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Relationship between gamma-glutamyltransferase, lipids and lipoprotein(a) in the general population. *Clin Chim Acta*, 2007, 384(1/2):163-166.
- [7] Kong AP, Choi KC, Ho CS, Chan MH, Ozaki R, Chan CW, Chan

- JC. Associations of uric acid and gamma - glutamyltransferase (GGT) with obesity and components of metabolic syndrome in children and adolescents. *Pediatr Obes*, 2013, 8:351-357.
- [8] Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y, Okamura T. Association with serum gamma - glutamyltransferase levels and alcohol consumption on stroke and coronary artery disease: the Suita study. *Stroke*, 2011, 42:1764-1767.
- [9] Lee YH, Kweon SS, Choi JS, Nam HS, Jeong SK, Park KS, Choi SW, Ahn HR, Shin MH. Lack of association between serum gamma - glutamyltransferase and carotid atherosclerosis: the Namwon study. *Atherosclerosis*, 2014, 237:268-272.
- [10] Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD; Asia - Pacific Working Party on NAFLD. Guidelines for the assessment and management of non - alcoholic fatty liver disease in the Asia - Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22:775-777.
- [11] Xiao F, Li CQ. Ultrasound study on stability of carotid atherosclerotic plaque. *Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Xue Za Zhi*, 2011, 19:776-778. [肖飞, 李长清. 颈动脉硬化斑块稳定性的超声研究. *中国医学影像学杂志*, 2011, 19:776-778.]
- [12] Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20:1777-1778.
- [13] Mauriello A, Sangiorgi GM, Virmani R, Trimarchi S, Holmes DR Jr, Kolodgie FD, Piepgras DG, Piperno G, Liotti D, Narula J, Righini P, Ippoliti A, Spagnoli LG. A pathobiologic link between risk factors profile and morphological markers of carotid instability. *Atherosclerosis*, 2010, 208:572-580.
- [14] Pucci A, Brscic E, Tessitore E, Celeste A, Crudelini M, De Bernardi A, Alberti A, Biondi-Zoccai G, Sheiban I. C-reactive protein and coronary plaque composition in patients with percutaneous revascularization. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38:281-289.
- [15] Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation*, 2006, 113:2320-2328.
- [16] Janicki-Deverts D, Cohen S, Matthews KA, Gross MD, Jacobs DR Jr. Socioeconomic status, antioxidant micronutrients, and correlates of oxidative damage: the Coronary Arter Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Psychosom Med*, 2009, 71:541-548.
- [17] Corti A, Franzini M, Cianchetti S, Bergamini G, Lorenzini E, Melotti P, Paolicchi A, Paggiaro P, Pompella A. Contribution by polymorphonucleate granulocyte to elevated gamma - glutamyltransferase in cystic fibrosis sputum. *PLoS One*, 2012, 7: E34772.
- [18] Karp DR, Shimooku K, Lipsky PE. Expression of gamma-glutamyl transpeptidase protects ramos B cells from oxidation-induced cell death. *J Biol Chem*, 2001, 276:3798-3804.
- [19] Paolicchi A, Tongiani R, Tonarelli P, Comporti M, Pompella A. gamma-Glutamyl transpeptidase-dependent lipid peroxidation in isolated hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. *Free Radic Biol Med*, 1997, 22:853-860.
- [20] Dominici S, Valentini M, Maellaro E, Del Bello B, Paolicchi A, Lorenzini E, Tongiani R, Comporti M, Pompella A. Redox modulation of cell surface protein thiols in U937 lymphoma cells: the role of gamma - glutamyl transpeptidase - dependent H₂O₂ production and S-thiolation. *Free Radic Biol Med*, 1999, 27:623-635.
- [21] Pieri L, Dominici S, Del Bello B, Maellaro E, Comporti M, Paolicchi A, Pompella A. Redox modulation of protein kinase/phosphatase balance in melanoma cells: the role of endogenous and gamma - glutamyltransferase - dependent H₂O₂ production. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1621:76-83.
- [22] Paolicchi A, Emdin M, Passino C, Lorenzini E, Titta F, Marchi S, Malvaldi G, Pompella A. Beta-lipoprotein - and LDL-associated serum gamma - glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2006, 186:80-85.
- [23] Bi XW, Chen LY. Impact of low - density lipoprotein cholesterol to high - density lipoprotein cholesterol ratio on the risk factors for and outcome of ischemic stroke. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:902-905. [毕欣伟, 陈立云. 低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值对缺血性卒中相关危险因素及结局的影响. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:902-905.]
- [24] Feng L, Nian SY, Xu WB, Ye D, Luo ML. Analysis on the trend in the changes of gamma glutamyl transferase with age and sex. *Lin Chuang Hui Cui*, 2011, 26:615-617. [冯磊, 年士艳, 徐文波, 叶丹, 罗曼玲. γ -谷氨酰转移酶随年龄及性别变化趋势分析. *临床荟萃*, 2011, 26:615-617.]

(收稿日期:2016-02-05)

《中国现代神经疾病杂志》加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台

《中国现代神经疾病杂志》于2016年1月正式加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台。优先数字出版期刊是以印刷版期刊录用稿件为出版内容、先于印刷版期刊出版日期出版的数字期刊,可缩短出版周期,加快学术文献发表速度,提高作者学术成果的认可、传播和利用价值,并进一步提高期刊的学术影响力。《中国现代神经疾病杂志》自2016年第16卷第1期开始,于每月15日前将当期定稿文章优先在中国知网(www.cnki.net)通过互联网和手机发布,文章内容与印刷版相同,作者和读者可以通过相关检索途径在“中国知网”数据库检索。