

Current status of atherosclerotic plaque stability and GLR

Yun Liu Zheng Ma* Zuying Jin Zichu Li Huizhen Li

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Atherosclerosis is one of the most important pathogenic mechanisms in cardiovascular diseases, and its main pathogenesis contains multiple theories, with the progression of the disease, the formation of atherosclerotic plaques, and the rupture of vulnerable plaques is considered to be an important cause of the thromboembolic time. Recent studies have shown that the ratio of γ -glutamyltransferase to lymphocyte count shows clinical promise as a potential biomarker in the pathogenesis of atherosclerosis and the assessment of its plaque stability. The aim of this article is to review the recent progress in the study of GGT and LY in the nature of atherosclerotic plaques, and to discuss their clinical application value and future research direction, with a view to providing new ideas for the early diagnosis and personalized treatment of cardiovascular diseases.

Keywords

Atherosclerosis; γ -glutamyltransferase; lymphocyte count; Plaque Characteristics; Plaque Stability

动脉粥样硬化斑块稳定性及 GLR 的研究现状

柳韵 马征* 靳祖英 李子初 李慧真

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis AS) 是心血管疾病中最主要的致病机制之一, 其主要发病机制含多种学说, 随着病程的进展, 形成动脉粥样硬化斑块, 易损斑块的破裂被认为血栓栓塞时间的重要原因。近年研究表明, γ -谷氨酰转移酶 (GGT) 与淋巴细胞计数 (LY) 的比值作为潜在的生物标志物, 在动脉粥样硬化的发病机制及其斑块的稳定性评估中显示临床应用前景。本文旨在综述 GGT 与 LY 在动脉粥样硬化斑块性质研究中的最新进展, 探讨其在临床中的应用价值及未来的研究方向, 以期为中心血管疾病的早期诊断和个性化治疗提供新的思路。

关键词

动脉粥样硬化; γ -谷氨酰转移酶; 淋巴细胞计数; 斑块性质; 斑块稳定性

1 概述

随着我国人口老龄化的逐渐增加, 动脉粥样硬化成为诱发致死、致残疾病的慢性疾病病理基础之一。依据国家心血管病中心发布的《中国心血管健康与疾病报告 2023 概要》显示, 我国心血管病现患人数约有 3.3 亿, 心血管疾病危险人群数量庞大^[1]。而心血管疾病之中, 动脉粥样硬化 (Atherosclerosis AS) 是其主要的致病机制之一, 其常导致的动脉粥样硬化性心血管疾病、脑卒中等致死致残性疾病的发生。动脉粥样硬化的病理过程, 是从动脉内中膜增厚, 形成粥样硬化斑块, 到斑块体积逐渐增大, 血管狭窄甚至闭

塞。而动脉硬化粥样硬化斑块目前多被分为易损斑块和稳定斑块两大类, 其中易损斑块又称不稳定斑块, 或者“罪犯斑块”, 大多研究认为易损斑块破裂是血栓栓塞事件形成的重要原因。而针对动脉粥样硬化的发病机制, 目前多倾向于炎症、脂质浸润、氧化应激、内皮损伤等学说^[2]。近年来, 研究发现 γ -谷氨酰转移酶 (GGT) 与淋巴细胞计数 (LY) 的比值作为潜在的生物标志物, 在动脉粥样硬化的发病机制及其斑块的稳定性评估中显示临床应用前景。然而, 目前关于 GGT 和在斑块性质研究中的具体机制及其相互关系的理解仍显不足, 相关研究多集中于单一标志物的作用, 而对于二者的联合应用研究相对较少。本文旨在综述 GGT 与 LY 在动脉粥样硬化斑块性质研究中的最新进展, 探讨其在临床中的应用价值及未来的研究方向, 以期为中心血管疾病的早期诊断和个性化治疗提供新的思路。

【作者简介】柳韵 (1998-), 女, 中国四川成都人, 在读硕士, 从事脑血管病相关研究。

【通讯作者】马征 (1980-), 女, 满族, 中国河北承德人, 在读博士, 副主任医师, 从事神经重症、脑血管病相关研究。

2 γ -谷氨酰转移酶 (GGT) 与动脉粥样硬化斑块性质的关系

2.1 GGT 的生物学功能

γ -谷氨酰转移酶 (γ -GT) 的指标在临床上多被认为是一种反映肝脏损伤程度的酶学检查。 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT) 是一种位于细胞外膜上的酶,其主要生理作用是运输谷胱甘肽和氨基酸进入细胞,以及影响谷胱甘肽代谢作用,维持细胞内抗氧化剂谷胱甘肽的水平。主要表现为 GGT 水解细胞外谷胱甘肽 (GSH) 并为细胞提供半胱氨酸的回收,这是细胞内 GSH 和蛋白质生物合成所必需的材料,在控制氧化还原稳态中起到了关键作用,因此 GGT 的上调给予细胞针对氧化应激更强的抵抗力和快速生长优势。

2.2 GGT 与动脉粥样硬化的关系

2.2.1 GGT 与氧化应激

氧化应激是指体内氧化剂和抗氧化剂之间的不平衡,导致细胞损伤和功能障碍。GGT 在氧化应激中的作用主要体现在其对谷胱甘肽的代谢调控上。研究表明,GGT 的活性与细胞内的谷胱甘肽水平呈正相关,GGT 的升高可以增强细胞对氧化应激的抵抗。此外,GGT 的升高也与多种疾病状态相关,如心血管疾病、糖尿病等,这些疾病均与氧化应激密切相关^[4]。因此,GGT 不仅是肝脏损伤的标志物,也是氧化应激的指示剂,反映了机体的氧化还原状态。

2.2.2 GGT 与脂质代谢

GGT 的升高常常出现在肝脏疾病患者中,尤其是非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 和肝硬化等病症中,这表明 GGT 可能作为肝脏损伤的早期标志物。研究发现,GGT 与肝脏的脂质代谢密切相关,其水平的升高可能反映了肝脏脂肪沉积的程度。同时也有研究表明,血清中 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是常见的 A S 形成的危险因素^{[5][6]}。

2.2.3 GGT 与炎症反应

慢性炎症在目前也被认为是 A S 形成的重要机制之一,其贯穿了 A S 发展的全过程。近年来,越来越多的研究关注 GGT 作为炎症标志物的作用,GGT 的升高常常与慢性炎症疾病的状态相关联,尤其是代谢综合征、肥胖和糖尿病等疾病。有研究发现,GGT 与 C 反应蛋白之间存在相关性,在心血管疾病发生的过程中仍持续存在,这可能也是 GGT 导致动脉粥样硬化的原因之一^[7]。

2.3 GGT 与动脉粥样硬化斑块稳定性的关系

GGT 与动脉粥样硬化发生机制存在密切关系。有研究发现,GGT 水平的升高与斑块破裂风险显著相关,尤其是在上述的 2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝、肥胖和代谢综合征等具有高风险因素的患者中。有研究表明,GGT 被发现与斑块内的钙化程度和炎症标志物的水平密切相关,这些因素均与斑块的脆弱性和破裂风险相关^[8]。有研究表明,在急性

冠状动脉粥样硬化患者中,GGT 水平的升高参与细胞内的促氧行为,引发了斑块内的钙化以及异常的胶原沉积,增加了动脉粥样硬化斑块的不稳定性,增加了斑块的破裂风险^[9]。GLR 作为免疫系统的比值指标,可能与斑块的大小和组成有关。研究显示,免疫系统的失衡可能影响颈动脉粥样硬化斑块的脆弱性,特别是当先天免疫系统标志物(如粒细胞)水平较高时,斑块更大,而适应性免疫系统标志物(如淋巴细胞)水平较高时,斑块较小且更稳定^[21]。由此证明,GGT 的升高可能与斑块破裂发生密切相关。

3 淋巴细胞计数 (LY) 与动脉粥样硬化斑块的性质

3.1 淋巴细胞的生物学功能

淋巴细胞存在于动脉粥样硬化病变周围的外膜中早已为人所知,但我们对其组织及其在动脉粥样硬化进展中的作用的了解只是最近才开始。淋巴细胞的聚集和有组织结构形成主要依赖于周围的外表皮细胞,这些细胞协调了这一过程。小鼠研究表明,在动脉粥样硬化病变附近的外膜中存在白细胞,由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、滤泡树突状细胞和可刺激的体巨噬细胞组成(主要存在于生发中心)。

3.2 淋巴细胞与动脉粥样硬化的关系

在动脉粥样硬化发生的过程中,整个过程中都贯穿慢性炎症反应。中性粒细胞的计数,反应着体内炎症反应的持续性,而淋巴细胞代表体内免疫反应。有研究表明,淋巴细胞减少与动脉粥样硬化的发生呈反比,其原因可能为在动脉粥样硬化发展的过程中,单核细胞与淋巴细胞渗入到斑块中,从而导致淋巴细胞减少^[10]。

4 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT) 与淋巴细胞计数 (LY) 的比值与动脉粥样硬化

γ -谷氨酰转肽酶和淋巴细胞计数比值 (gamma-glutamyl transpeptidase to lymphocyte ratio, GLR) 作为一个新型复合指标^{[13][14]},结合炎症反应和氧化应激机制等多个途径,作为临床简单可获得的炎症相关指数,它可以反应机体的炎性活动,可能为动脉粥样硬化斑块的性质提供预测。该指标目前已被证实与多种疾病的炎症反应和氧化应激密切相关^[12]。GLR 目前多被报道与肝细胞癌根治性切除术后的预后密切相关^[19],目前已有临床研究表明 GLR 与急性冠状动脉综合征患者的冠状动脉病变严重程度及预后相关。

5 联合指标在斑块性质评估中的优势

在斑块性质评估中,目前存在的多种联合指标已展示出显著优势。联合指标多结合氧化应激、炎症反应等多个致动脉粥样硬化机制,相较于一个全新检测指标而言,具有易收集、可获得、稳定性更高等优势,在可预见的未来,GLR 作为一个相对稳定的复合炎症因子在人类心脑血管疾病中的应用仍是一个颇具临床价值的研究领域。

参考文献

- [1] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告2023》概要(心血管疾病流行及介入诊疗状况)[J].中国介入心脏病病学杂志,2024,32(10):541-550.
- [2] 王玲玲,谢慧仪,陈绮玲,等.动脉粥样硬化发病机制与治疗药物的研究进展[J].广东医科大学学报,2023,41(05):589-594.
- [3] 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(05):651-653. DOI:10.19381/j.issn.1001-7585.2019.05.010.
- [4] Mitrić A, Castellano I. Targeting gamma-glutamyl transpeptidase: A pleiotropic enzyme involved in glutathione metabolism and in the control of redox homeostasis. *Free Radic Biol Med.* 2023 Nov 1;208:672-683
- [5] 曹海明,李昌平,张珂璿,等.GLR、RDW/SC对急性胰腺炎严重程度的预测价值[J].西部医学,2024,36(02):291-297.
- [6] Kozakova M, Palombo C, Eng MP, Dekker J, Flyvbjerg A, Mitrakou A, Gastaldelli A, Ferrannini E; RISC Investigators. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatology.* 2012 May;55(5):1406-15.
- [7] 吴璇,唐乙月,陈明星. γ -谷氨酰转氨酶与动脉粥样硬化相关性研究进展[J].现代医药卫生,2023,39(21):3714-3718+3724.
- [8] Zheng K, Li X, Rong Y, Wang X, Hou L, Gu W, Hou X, Guan Y, Liu L, Geng J, Song G. Serum Gamma Glutamyltransferase: A Biomarker for Identifying Postprandial Hypertriglyceridemia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024 Jun 6;17:2273-2281. doi: 10.2147/DMSO.S461876. PMID: 38859995; PMCID: PMC11164083.
- [9] Huang X, Zhang S, Fu W, Wang L, Liu Z, Tang Y, Gao W, Tang B. In Situ Imaging of GGT and HOB-Triggered Atherosclerotic Plaque Rupture via Activating the RunX2/Col IV Signaling Pathway. *Anal Chem.* 2024 Mar 12;96(10):4138-4145.
- [10] 张娟,张春梅,陈伟男.急性脑梗死患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与颈动脉易损斑块的关系[J].中国现代医学杂志,2021,31(02):67-71.
- [11] Agarwal R, Aurora RG, Siswanto BB, Muliawan HS. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio across all stages of coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2022 Mar 1;33(2):137-143.
- [12] Gong S, Gan S, Zhang Y, Zhou H, Zhou Q. Gamma-glutamyl transferase to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a more powerful marker than TyG index for predicting metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Oct 3;14:1248614
- [13] Zhou B, Zhan C, Wu J, Liu J, Zhou J, Zheng S. Prognostic significance of preoperative gamma-glutamyl transferase to lymphocyte ratio index in nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors after curative resection. *Sci Rep.* 2017 Oct 17;7(1):13372. doi: 10.1038/s41598-017-13847-6. PMID: 29042631; PMCID: PMC5645308.
- [14] Wang JJ, Li H, Li JX, Xu L, Wu H, Zeng Y. Preoperative gamma-glutamyl transferase to lymphocyte ratio predicts long-term outcomes in intrahepatic cholangiocarcinoma patients following hepatic resection. *World J Gastroenterol.* 2020 Apr 7;26(13):1501-1512. doi: 10.3748/wjg.v26.i13.1501. PMID: 32308350; PMCID: PMC7152516.
- [15] Sesti, T.V. Fiorentino, M.L. Hribal, A. Sciacqua, F. Perticone, Association of hepatic insulin resistance indexes to nonalcoholic fatty liver disease and related biomarkers, *Nutr.Metab. Cardiovasc. Dis.* 23 (2013) 1182–1187.
- [16] 黄琴,彭晓明,梅丽萍,等.PIVKA-II、GGT、GPR、GLR、PLR对乙型肝炎相关性原发性肝癌的诊断价值研究[J].中西医结合肝病杂志,2024,34(04):327-330.
- [17] 曹海明,李昌平,张珂璿,等.GLR、RDW/SC对急性胰腺炎严重程度的预测价值[J].西部医学,2024,36(02):291-297.
- [18] M. Kozakova, C. Palombo, M.P. Eng, J. Dekker, A. Flyvbjerg, A. Mitrakou, et al., Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques, *Hepatology* 55 (2012)1406–1415.
- [19] 强光辉,曹胤,张广等.肝癌微血管侵犯对预后的影响及基于 γ -谷氨酰转氨酶-淋巴细胞比值预测评分模型的建立[J].中国临床研究,2021,34(09):1164-1170
- [20] 葛强,徐政昊,袁蔚等.易损斑块相关生物标志物的研究进展[J].中国现代医生,2023,61(05):106-110.
- [21] Fani L, van Dam-Nolen DHK, Vernooij M, Kavousi M, van der Lugt A, Bos D. Circulatory markers of immunity and carotid atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis.* 2021 May;325:69-74