

# 血清 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶对高血压无症状性亚临床靶器官损害早期检出的意义\*

罗鹏<sup>1</sup> 夏华松<sup>1</sup> 刘恋<sup>1</sup> 刘越<sup>1</sup> 吴延庆<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:旨在探究血清  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶水平与高血压无症状性亚临床靶器官损害的联系。方法:纳入 2017-09-2018-09 于南昌大学第二附属医院心内科住院的高血压患者 501 例,依据  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶水平四分位点分为 4 组。检测血生化、尿蛋白指标,进行心脏超声、颈动脉超声、眼底照相、颅脑磁共振等检查,比较各组靶器官损害的发生率,分析高血压靶器官损害危险因素。结果:各组间颈动脉、眼底靶器官损害结果无显著差异。与第 4 组比较,第 1 组的颅脑(85.8% : 64.7%,  $P < 0.001$ )、心脏(45.6% : 26.2%,  $P = 0.001$ )、肾脏(32.0% : 13.5%,  $P < 0.001$ )靶器官损害比例更低,第 2 组心脏(85.8% : 32.0%,  $P = 0.027$ )、肾脏(32.0% : 12.0%,  $P < 0.001$ )靶器官损害比例更低,第 3 组肾脏(32.0% : 18.4%,  $P = 0.013$ )靶器官损害比例更低。线性趋势检验显示患者靶器官损害数量与  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶水平呈线性相关(总变异:  $\chi^2 = 22.522$ ,  $P = 0.032$ ;线性趋势检验:  $\chi^2 = 13.634$ ,  $P < 0.001$ )。多元 logistic 回归显示,高  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶血症( $>50$  U/L)增加 2 个及以上靶器官损害的风险[比值比(OR): 2.876(1.298~6.373)]。结论:高血压患者中高  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶水平的患者发生靶器官损害的风险增加。血清  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶水平对高血压无症状性亚临床靶器官损害早期检出的临床价值颇为可观。

**【关键词】**  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶;高血压;靶器官损害;亚临床

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.014

[中图分类号] R544.1 [文献标志码] A

## Significance of serum $\gamma$ -glutamyl transpeptidase levels for early detection of asymptomatic subclinical target organ damage in hypertension

LUO Peng XIA Huasong LIU Lian LIU Yue WU Yanqing

(Department of Cardiology, Second affiliated hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, 330006, China)

Corresponding author: WU Yanqing, E-mail: wuyanqing01@sina.com.cn

**Abstract Objective:** To explore the association between serum  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase levels and asymptomatic subclinical target organ damage in hypertension. **Method:** A total of 501 hypertensive patients, who admitted to the Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University from September 2017 to September 2018, were included in this study. They were divided into 4 groups according to the  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase level quartile. Blood biochemistry echocardiography, carotid ultrasound, fundus photography, and brain magnetic resonance imaging were performed and urine protein was measured. The incidence of target organ damage in each group was compared, and the risk factors of target organ damage in hypertension were analyzed. **Result:** There was no significant difference in carotid artery and fundus target organ damage between the groups. Compared with group 4, group 1 had a lower brain (85.8% vs 64.7%,  $P < 0.001$ ), heart (45.6% vs 26.2%,  $P = 0.001$ ), and renal (32.0% vs 13.5%,  $P < 0.001$ ) target organ damage ratio, group 2 had a lower heart (85.8% vs 32.0%,  $P = 0.027$ ), renal (32.0% vs 12.0%,  $P < 0.001$ ) target organ damage ratio, group 3 had a lower renal (32.0% vs 18.4%,  $P = 0.013$ ) target organ damage ratio. Linear trend tests showed a linear correlation between the number of target organ damage and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase levels (total variation:  $\chi^2 = 22.522$ ,  $P = 0.032$ ; linear trend test:  $\chi^2 = 13.634$ ,  $P < 0.001$ ). Multivariate logistic regression showed that high  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase levels ( $>50$  U/L) increased the risk of damage to 2 or more target organs, OR: 2.876(1.298-6.373). **Conclusion:** Hypertensive patients with high  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase levels have an increased risk of target organ damage. The clinical value of serum  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase level in the early detection of asymptomatic subclinical target organ damage in hypertension is considerable.

**Key words**  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase; hypertension; target organ damage; subclinical

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:8166020210)

<sup>1</sup>南昌大学第二附属医院心内科(南昌,330006)

通信作者:吴延庆, E-mail: wuyanqing01@sina.com.cn

2018年修订的《中国高血压防治指南》<sup>[1]</sup>数据显示,2012~2015年我国成年人高血压的患病率约为27.9%,且呈增高趋势。以心脏、肾脏、大血管、眼底和颅脑为主的高血压靶器官损害成为危害我国居民生命健康的重要因素。若能早期检出并及时治疗,高血压靶器官损害是可以逆转的。《中国高血压防治指南(2018年修订版)》强调,对无症状性亚临床靶器官损害的检出应作为高血压诊断评估的重要内容。

$\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GT)的活性水平是一项反映肝损伤的敏感性而非特异性的指标,在临床上被广泛应用。近年来,大量研究发现,血清 $\gamma$ -GT水平升高与心血管疾病风险增加有关,如高血压<sup>[2]</sup>、冠心病<sup>[3]</sup>、脑卒中<sup>[4]</sup>。 $\gamma$ -GT是一种位于细胞表面的酶,其最重要的生理作用是裂解谷胱甘肽,是谷胱甘肽转运进入细胞内的关键酶<sup>[5]</sup>。谷胱甘肽具有深远的细胞功能,包括保护细胞免受氧化应激,氧化还原信号的传递等<sup>[6]</sup>。因此 $\gamma$ -GT活性水平的升高被认为是机体氧化应激增加的标志。而高血压靶器官损害的一项重要机制就是机体氧化应激的增加,特别是在无症状的早期。因此推测, $\gamma$ -GT水平的升高与早期高血压靶器官损害的发生相关,血清 $\gamma$ -GT水平可作为一项提示高血压无症状性亚临床靶器官损害的指标。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究纳入2017-09—2018-09于南昌大学第二附属医院心内科住院的高血压患者共501例。并依据患者 $\gamma$ -GT水平四分位点分为4组:A组( $\leq 17.07$  U/L)126例、B组(17.08~22.99 U/L)125例、C组(23.00~35.71 U/L)125例和D组( $\geq 35.71$  U/L)125例。入选标准:根据《中国高血压防治指南2018年修订版》,高血压的诊断标准为:在未使用降压药物情况下,非同日3次测量诊室血压,收缩压 $\geq 140$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压 $\geq 90$  mmHg;或既往高血压病史,服用降压药物。排除标准:①明确病因的继发性高血压;②心脏瓣膜病、原发性心肌病变及急性冠脉综合征;③肝炎、肝硬化等严重的肝脏疾病;④严重的肾功能不全;⑤免疫性疾病;⑥恶性肿瘤。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 靶器官损害的评估** 依据《中国高血压防治指南2018年修订版》靶器官损害标准评估心脏、肾脏、大血管、眼底和颅脑等靶器官。

心脏:主要评估指标为左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)。采用左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)评价LVH。心脏靶器官损害定义:LVMI男性 $\geq 115$  g/m<sup>2</sup>,女

性 $\geq 95$  g/m<sup>2</sup>。采用心脏彩色超声测得左心室舒张末径(left ventricular internal diameter end-diastolic, LVIDd)、室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)与左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)。左心室质量(left ventricular mass, LVM)计算采用Devereux校正公式: $LVM(g) = 0.8 \times \{1.04 \times [(IVST + LVPWT + LVIDd)^3 - LVIDd^3]\} + 0.6$ ;体表面积计算采用许文生氏公式,体表面积(m<sup>2</sup>)= $0.0061 \times$ 身高(cm)+ $0.0128 \times$ 体质量(kg)- $0.1529$ 。LVMI(g/m<sup>2</sup>)=LVM/体表面积。

肾脏:肾脏靶器官损害的定义为微量白蛋白尿 $\geq 30$  mg/24 h或尿白蛋白/尿肌酐比 $\geq 30$  mg/g(3.5 mg/mmol)。

大血管:主要评估颈动脉靶器官损害,采用颈动脉超声心动图检查。颈动脉靶器官损害定义为颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT) $\geq 0.9$  mm或动脉粥样斑块。

眼底:采用眼底照相评估。按Keith-Wagener四级分类法,将II期及以上定义为眼底靶器官损害。

颅脑:采用颅脑磁共振检查评估。将脑腔隙性病灶、脑血管病变、脑白质损害、缺血性脑卒中、脑出血等定义为脑靶器官损害。

**1.2.2 一般情况及实验室检查** 收集501例患者的基本情况,包括年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟状况、是否患有糖尿病、高血压病程。使用欧姆龙臂式电子血压计(OMRON HEM-7200)测量患者入院时血压。清晨空腹采血,使用全自动生化分析仪检测 $\gamma$ -GT、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。采用免疫酶联吸附法检测尿微量白蛋白、尿白蛋白、肌酐。

### 1.3 统计学处理

统计分析应用SPSS 18.0软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用构成比或率表示。多组间比较,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用单因素方差分析(One-way ANOVA)。单因素分析采用Spearman相关性分析。多因素分析采用逐步多元logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料的比较

4组间性别、吸烟、血脂、入院血压比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ ), $\gamma$ -GT水平较高的组男性比例、吸烟比例、TC、LDL-C、收缩压及舒张压更高。各组间年龄、糖尿病患病情况、高血压病程、BMI、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)比较均差异无统计学意义。见表1。

表 1 3组一般资料比较

Table 1 General data

例(%),  $\bar{x} \pm s$

项目	A组(126例)	B组(125例)	C组(125例)	D组(125例)	总计	P
女性	64(50.8)	78(62.4)	59(47.2)	43(34.4)	244(48.7)	<0.001
$\gamma$ -GT/(U·L <sup>-1</sup> )	14.22±2.16	20.22±1.79	28.47±3.53	62.28±35.51	31.26±25.77	<0.001
年龄/岁	60.46±14.37	60.22±12.90	58.54±12.90	56.79±12.90	59.00±13.33	0.105
糖尿病	11(8.7)	19(15.2)	15(12.0)	17(13.6)	62(12.4)	0.448
吸烟	12(9.5)	11(8.8)	28(22.4)	31(24.8)	82(16.4)	<0.001
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.40±0.96	4.53±1.00	4.87±1.08	5.09±0.99	4.72±1.04	<0.001
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.71±0.82	2.81±0.79	3.07±0.90	3.14±0.80	2.93±0.84	<0.001
高血压病程/年	7.70±17.96	7.92±8.69	7.59±7.74	6.19±6.93	7.35±11.27	0.617
BMI	24.58±3.52	26.08±14.97	25.64±3.56	26.39±11.10	25.67±9.62	0.467
收缩压/mmHg	147.07±24.77	144.51±22.32	149.62±22.52	154.85±22.85	149.01±23.38	0.004
舒张压/mmHg	82.97±15.96	81.10±15.45	84.51±17.01	93.13±18.25	85.42±17.28	<0.001
IMT/mm	0.84±0.17	0.87±0.18	0.83±0.19	0.84±0.17	0.84±0.18	0.209
LVEF/%	64.86±5.92	64.02±5.92	63.25±8.83	63.49±7.03	63.91±7.03	0.275

2.2 不同  $\gamma$ -GT 水平靶器官损害比较

501例患者中完成颅脑评估的452例,完成颈动脉评估的484例,完成眼底评估的235例,所有患者均完成心脏、肾脏评估,4组间完成各项评估的比例无统计学差异。各组间颈动脉靶器官损害、眼底靶器官损害无显著差异。颅脑、心脏靶器官损害

比例随着  $\gamma$ -GT 水平的升高而增高,D组患者颅脑靶器官损害比例显著高于A组( $P<0.001$ );心脏靶器官损害比例显著高于A组( $P=0.001$ )和B组( $P=0.027$ ),肾脏靶器官损害比例显著高于A组( $P<0.001$ )、B组( $P<0.001$ )和C组( $P=0.013$ )。见表2。

表 2 各组间靶器官损害比较

Table 2 The target organ damage in each group

例(%)

组别	颅脑(452例)	颈动脉(484例)	心脏(501例)	肾脏(501例)	眼底(235例)
A组	67(64.4) <sup>2)</sup>	83(68.0)	33(26.2) <sup>2)</sup>	17(13.5) <sup>2)</sup>	49(92.5)
B组	88(77.9)	92(74.2)	40(32.0) <sup>1)</sup>	15(12.0) <sup>2)</sup>	47(92.2)
C组	91(79.1)	81(66.9)	44(35.2)	23(18.4) <sup>1)</sup>	59(93.7)
D组	103(85.8)	85(72.6)	57(45.6)	40(32.0)	65(95.6)
总计	349(77.2)	341(70.5)	174(34.7)	94(19.0)	220(93.6)
P	0.002	0.539	0.012	<0.001	0.863

与D组比较,<sup>1)</sup>  $P<0.05$ ;<sup>2)</sup>  $P<0.01$ 。

2.3  $\gamma$ -GT 水平与靶器官损害程度的关系

以患者的靶器官损害数量评估靶器官损害程度,4组中0~1个靶器官损害的构成比随  $\gamma$ -GT 水平的升高呈下降趋势, $\geq 3$ 个靶器官损害的构成比随  $\gamma$ -GT 水平的升高呈上升趋势(线性趋势检验显示:总变异: $\chi^2=22.522$ , $P=0.032$ ;线性趋势检验:

$\chi^2=13.634$ , $P<0.001$ )。见表3。

2.4 单因素相关性分析

Spearman 相关性分析显示, $\gamma$ -GT 活性水平与TC、LDL-C、尿微量白蛋白、IVST、左室舒张末径、LVMI、BMI、吸烟均呈正相关,与女性呈负相关。而与年龄、IMT、LVEF、糖尿病无明显相关性。见表4。

表 3  $\gamma$ -GT 水平与高血压靶器官损害程度的线性趋势检验

Table 3 Linear trend test of  $\gamma$ -GT levels and degree of target organ damage

例(%)

组别	靶器官数量/个				
	0	1	2	3	$\geq 4$
A组	13(10.3)	28(22.2)	45(35.7)	30(23.8)	10(7.9)
B组	7(5.6)	30(24.0)	40(32.0)	37(29.6)	11(8.8)
C组	8(6.4)	26(20.8)	42(33.6)	28(36.4)	21(16.8)
D组	6(4.8)	21(16.8)	33(26.4)	36(28.8)	29(23.2)
总计	34(6.8)	105(21.0)	160(31.9)	131(26.1)	71(14.2)

表 4  $\gamma$ -GT 活性水平与各变量的相关性

Table 4 Correlation between  $\gamma$ -GT levels and variables

变量	<i>r</i>	例(%)	
		<i>P</i>	
年龄	-0.070	0.119	
TC	0.260	<0.001	
LDL-C	0.193	<0.001	
尿微量白蛋白	0.158	<0.001	
左室舒张末径	0.135	0.002	
IVST	0.175	<0.001	
LVMi	0.161	<0.001	
IMT	-0.009	0.839	
LVEF	-0.085	0.057	
高血压病程	-0.021	0.640	
BMI	0.144	0.001	
糖尿病	0.033	0.461	
女性	-0.158	<0.001	
吸烟	0.17	<0.001	

*r*:Spearman 相关性系数。

此外,Spearman 相关性分析显示,高血压病程与年龄( $r=0.353, P<0.001$ )、IMT( $r=0.203, P<0.001$ )、IVST( $r=0.124, P=0.006$ )、左室后壁厚度( $r=0.107, P=0.018$ )、糖尿病( $r=0.090, P=0.047$ )呈正相关。

### 2.5 靶器官损害的多因素分析

以 0~1 个和 2 个及以上靶器官损害定义为靶器官损害程度轻和重的二分类变量。依据《中国高血压防治指南 2018 年修订版》,将男性>55 岁或女性>65 岁定义为老龄;依据《中国成人血脂异常防治指南》<sup>[7]</sup> 高血压患者危险分层,将 LDL-C>4.1 mmol/L 或 TC>6.2 mmol/L 定义为高胆固醇血症;依据参考值范围将血清  $\gamma$ -GT 水平>50 U/L 定义为高  $\gamma$ -GT 血症。以靶器官损害程度二分类变量为因变量,肥胖、老龄、性别、血压未控制、吸烟、糖尿病、高血压病程、高  $\gamma$ -GT 血症、高胆固醇血症为自变量进行逐步 logistic 回归,结果显示相较于 0~1 个靶器官损害组,高  $\gamma$ -GT 血症可增加  $\geq 2$  个靶器官损害的风险。见表 5。

### 3 讨论

近年来,大量的研究发现了  $\gamma$ -GT 水平升高与高血压等心血管疾病风险增加的关系<sup>[2-3,8-9]</sup>,但目

前尚未有研究对  $\gamma$ -GT 水平与高血压引起的靶器官损害之间的联系进行探索。本研究首次观察到在高血压人群中升高的  $\gamma$ -GT 水平与心脏、肾脏、大血管、眼底及颅脑等无症状性亚临床靶器官损害增加的风险相关。本研究中血清  $\gamma$ -GT 水平最高的四分位点区间的高血压患者,心脏、肾脏、颅脑靶器官损害比例显著高于较低的  $\gamma$ -GT 水平的分组,而患者的靶器官损害数量也与  $\gamma$ -GT 水平呈线性相关。多元 logistic 回归校正混杂因素后显示高  $\gamma$ -GT 血症与 2 个及以上靶器官损害独立相关。

血清  $\gamma$ -GT 水平与高血压靶器官损害相关的机制目前尚不明确。有基础研究发现, $\gamma$ -GT 可通过促进细胞外谷胱甘肽的裂解和氨基酸的转运,维持细胞质谷胱甘肽的生理浓度和抗氧化应激的细胞防御功能<sup>[6,10]</sup>。另有研究显示,高  $\gamma$ -GT 水平人群具有更高的高敏 C 反应蛋白水平和较低的对氧磷酶活性,后者是反应机体抗氧化系统的指标<sup>[11]</sup>。因此,血清  $\gamma$ -GT 水平升高被视为机体氧化应激及炎症反应负荷增加和抗氧化系统受损的标志,这可能是高  $\gamma$ -GT 水平反映患者靶器官损害增加的机制之一。血清  $\gamma$ -GT 水平升高可反映肝脏脂肪变性的发生和进展,而胰岛素抵抗在其中起重要的作用<sup>[12]</sup>,而胰岛素抵抗被证明为导致高血压靶器官损害的重要因素<sup>[13]</sup>,这可能也是  $\gamma$ -GT 水平与高血压靶器官损害联系的机制之一。此外,更多的研究发现,升高的  $\gamma$ -GT 水平与非勺形血压<sup>[14]</sup>、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征<sup>[15]</sup>、血压晨峰(morning blood-pressure surge, MBPS)<sup>[16]</sup>、高血清同型半胱氨酸<sup>[17]</sup>、慢性肾脏病风险<sup>[18]</sup>、颈动脉斑块形成<sup>[19]</sup>相关,笔者的研究也发现, $\gamma$ -GT 水平与 LDL-C 水平呈正相关,而上述的因素均与高血压靶器官损害风险增加有关。因此, $\gamma$ -GT 水平与高血压靶器官损害联系的机制可能是多元、复杂的,仍需要更多的研究去探索。

既往的研究显示了血清  $\gamma$ -GT 水平升高与高血压患病风险增加有关,笔者的研究进一步观察到,在已确诊的高血压患者中高  $\gamma$ -GT 水平者发生靶器官损害的风险增加。尤其对于高于生理参考范围 50 U/L 的患者,发生 2 个及以上靶器官损害的风险约为正常范围内患者的 2.876 倍(95% CI:

表 5 靶器官损害危险因素的多元 logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis

变量	B	SE	Wald	P	OR	例(%)	
						95%CI	
						下限	上限
老龄	1.101	0.223	24.308	<0.001	3.007	1.941	4.659
高 $\gamma$ -GT 血症	1.057	0.406	6.776	0.009	2.876	1.298	6.373
高胆固醇血症	0.827	0.403	4.220	0.040	2.287	1.039	5.033

1.298~6.373)。而正常  $\gamma$ -GT 水平的高血压患者发生无症状性亚临床靶器官损害的风险亦随着  $\gamma$ -GT 水平升高而增加。提示在临床工作中应特别注意筛查出血清  $\gamma$ -GT 水平较高的高血压患者的靶器官损害情况。

2018 年修订的《中国高血压防治指南》<sup>[1]</sup> 强调了早期检出无症状性亚临床靶器官损害的重要性, 血清  $\gamma$ -GT 水平作为一项基本的血生化指标在临床中广泛应用, 具有简便、费效比高、易于推广的优势。特别是对于拒绝完善更多检查以评估靶器官损害的患者, 血清  $\gamma$ -GT 水平对高血压无症状性亚临床靶器官损害早期检出的临床价值颇为可观。

已确诊的高血压患者高  $\gamma$ -GT 水平表示发生靶器官损害的风险增加。在临床工作中, 应特别注意筛查出血清  $\gamma$ -GT 水平较高的高血压患者的靶器官损害情况。特别是对于拒绝完善更多检查以评估靶器官损害的患者, 血清  $\gamma$ -GT 水平对高血压无症状性亚临床靶器官损害早期检出的临床价值颇为可观。

#### 参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[C]. 第 27 届国际高血压学会科学会议, 北京. 2018.
- [2] Ren J, Sun J, Ning F, et al. Gender differences in the association of hypertension with gamma-glutamyltransferase and alanine aminotransferase levels in Chinese adults in Qingdao, China[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(12): 951-958.
- [3] Ndrepepa G, Colleran R, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 476: 130-138.
- [4] Zhang XW, Li M, Hou WS, 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.
- [5] Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(24): 481.
- [6] Foyer CH, Noctor G. Redox homeostasis and antioxidant signaling: a metabolic interface between stress perception and physiological responses[J]. *Plant Cell*, 2005, 17(7): 1866-1875.
- [7] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953.
- [8] Yi S, Lee S, Hwang H, et al. Gamma-glutamyltransferase and cardiovascular mortality in Korean adults: A cohort study[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 265: 102-109.
- [9] Kunutsor S K, Apekey TA, Cheung BM. Gamma-glutamyltransferase and risk of hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective evidence[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(12): 2373-2381.
- [10] Meister A. On the enzymology of amino acid transport [J]. *Science*, 1973, 180(4081): 33-39.
- [11] Gözükarar MY, Börekçi A, Gür M, et al. Gamma Glutamyl Transferase Activity is Associated With Both Paraoxonase Activity and Aortic Stiffness in Hypertensive Patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2015, 29(5): 390-396.
- [12] Ikai E, Ishizaki M, Suzuki Y, et al. Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperinsulinaemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people[J]. *J Hum Hypertens*, 1995, 9(2): 101-105.
- [13] Petrie JR, Malik MO, Balkau B, et al. Euglycemic clamp insulin sensitivity and longitudinal systolic blood pressure: role of sex[J]. *Hypertension*, 2013, 62(2): 404-409.
- [14] Ermis N, Yagmur J, Acikgoz N, et al. Serum gamma-glutamyl transferase (GGT) levels and inflammatory activity in patients with non-dipper hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2012, 34(5): 311-315.
- [15] Fulsen B. Gamma-Glutamyl Transferase Activity as a Predictive Marker for Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Concomitant Hypertension? [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(5): 1964-1973.
- [16] Elsurur R, Afsar B. Morning blood pressure surge is associated with serum gamma-glutamyltransferase activity in essential hypertensive patients [J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29(5): 331-336.
- [17] Li WX, Li W, Cao JQ, et al. Folate Deficiency Was Associated with Increased Alanine Aminotransferase and Glutamyl Transpeptidase Concentrations in a Chinese Hypertensive Population: A Cross-Sectional Study[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2016, 62(4): 265-271.
- [18] Shen Z, Xing J, Wang Q, et al. Association between serum  $\gamma$ -glutamyltransferase and chronic kidney disease in urban Han Chinese: a prospective cohort study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(2): 303-312.
- [19] Toshikuni N, Asaji T, Nakanishi Y, et al. Elevated Serum Gamma-glutamyl Transpeptidase Levels and Fatty Liver Strongly Predict the Presence of Carotid Plaque[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(10): 1051-1060.

(收稿日期: 2018-11-24)