

·综述·

γ -谷氨酰转肽酶在骨质破坏相关疾病中的研究进展

毛燕 师绍敏 王旭 胡焕荣 刘亚玲

【摘要】 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)是谷胱甘肽代谢过程中的重要酶类。多年来,GGT最常用于肝胆疾病的诊断或治疗评价。研究表明,GGT的酶活性是调节细胞及其周围环境氧化还原平衡的关键因素。GGT催化GSH分解反应过程产生的大量氧自由基增加了内源性活性氧含量,从而参与氧化应激与炎症反应过程。因此,近年来对GGT的关注重点逐渐拓展到骨质破坏,包括骨质疏松、骨营养不良、骨性关节炎等方面。被认为是患病风险评估、病情活动度判断及预后评价的重要参考。本文综述了GGT的自身特性及其在骨质破坏相关疾病发生发展中的意义,为临床实践提供借鉴。

【关键词】 γ -谷氨酰转肽酶; 骨质破坏; 氧化应激; 脂质过氧化

Advances in research of Gamma-glutamyl transpeptidase and bone destruction related diseases Mao Yan, Shi Shaomin, Wang Xu, Hu Huanrong, Liu Yaling. The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijia Zhuang 050000, China

Corresponding author: Liu Yaling, Email: yzling_liu1214@126.com

【Abstract】 Gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) is an essential enzyme in glutathione metabolism, which is mainly produced by the liver, excreted through the biliary tract and widely distributed in many tissues and organs throughout the body. For many years, GGT has been used as diagnosis and treatment evaluation in extensive diseases. Studies have shown that GGT is a key factor in regulating the oxidation-reduction balance of cells and their surrounding environment. The large amount of oxygen free radicals generated in the GSH decomposition reaction catalyzed by GGT increased the content of endogenous reactive oxygen species, thus participated in the process of oxidative stress and inflammation. In recent years, research about GGT has gradually expanded to bone destruction related diseases, including osteoporosis, bone malnutrition, osteoarthritis and other aspects. Also included cardiovascular, respiratory, metabolic, tumor, immune and other diseases, which is considered as an important reference for risk assessment, disease activity judgment and prognosis evaluation. The role of GGT in the body is more complex than our current cognition, and the pathways involved in different diseases may not be limited to oxidative stress or metabolic abnormalities, which still need more in-depth research. GGT is easy detect clinically and can be used as a reference for evaluation and prognosis of specific diseases. GGT inhibitors significantly reduced the number of osteoclasts in vitro and the degree of bone erosion in arthritic mice. These results suggest that GGT inhibitors or antagonists may be a novel therapeutic agent for alleviating PsA joint symptoms. This paper reviews the characteristics of GGT and its significance in the occurrence and development of various diseases, providing reference for clinical practice.

【Key words】 Gamma-glutamyl transpeptidase; Bone destruction; Oxidative stress; Lipid peroxidation

γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltransferase, GGT)是参与细胞外谷胱甘肽(glutathione, GSH)代谢的重要酶类,可催化游离的谷氨酰残基转移到谷胱甘肽等一系列受体化合物上^[1-2]。GGT广泛分布于人体、动植物乃至微生物中,人类GGT是一种分子量为68 KDa的糖蛋白,由46 KDa的大亚基和22 KDa的小亚基组成^[3]。目前已有至少8个GGT基因被

鉴定出来,但只有GGT1和GGT5可以产生功能蛋白^[4]。GGT主要由肝脏产生,经胆道排泄而广泛分布于肾近端小管、肝胆系统、毛细血管内皮细胞以及组织巨噬细胞等全身多处组织器官中^[5]。自20世纪60年代开始,GGT被用作实验室检验指标引入临床^[6],近年来,研究发现GGT在骨质破坏相关疾病的研究中逐渐增多。本文就GGT基本生物学特性、GGT介导的骨质破坏相关疾病进行综述。

一、GGT对GSH代谢的调节作用

GSH是一种维持细胞内外氧化还原平衡的主要物质,可在体内几乎所有的细胞中发挥作用。自1888年第一次发现

以来,迄今已有超过130年的历史。经过不断的学习探索,我们对这一重要分子的各种功能和代谢情况有了深入了解。GSH被认为由 γ -谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸组成,是各种细胞中硫醇含量最丰富的物质。硫醇(也叫巯基,-SH),在维持细胞内的氧化还原平衡中发挥重要作用,两个GSH分子可以通过半胱氨酸侧链之间的二硫键,共价连接在一起形成一个硫原子。GSH存在于几乎所有的真核生物以及许多原核生物中,但GSH合成仅限于动植物和真菌的细胞质。GSH在细胞中发挥着许多不可替代的功能,如维持细胞抗氧化系统稳态、参与氧化还原平衡,介导细胞间信号转导、调节个别基因的表达以及细胞分化与增殖,甚至在有些含毒电子试剂和重金属离子的解毒中也发挥了关键作用^[7-8]。

GGT通过水解 γ -谷氨酰键,参与到GSH的循环中。GGT作为细胞外GSH降解的第一步,分解释放的甘氨酸和半胱氨酸又可穿过质膜用于细胞内GSH的重新合成^[9]。对实验动物注射GGT抑制剂会导致血液中GSH水平的显著升高,当超过机体GSH肾阈值时便会出现谷胱甘肽尿^[10]。在GGT缺陷型小鼠以及先天性GGT缺陷的患者中也观察到了类似情况,说明GGT对保持机体GSH平衡、防止GSH从体内过度流失中起到十分关键的作用^[11-12]。另一方面,GGT介导的细胞外GSH水解反应会产生大量超氧阴离子和过氧化氢,增加内源性活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量。来源于超氧化氧自由基的ROS,其主要通过NADPH氧化酶(NOXs)形成,可导致低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化及其他氧化事件的发生。

氧化应激(oxidative stress, OS)的概念最早是在1985年被提出,并引入到氧化还原生物学和医学的研究中。OS被认为是在内外环境有害刺激下,通过体内产生的ROS以及活性氮自由基(nitrogen-radical, RNS)引起的细胞和组织的生理以及病理反应。处于应激状态的典型特征是机体的氧化还原平衡被破坏,体内氧自由基的产生速率超过了体内抗氧化系统的清除速率,导致氧自由基大量积累,从而诱发氧化应激。OS可直接或间接诱导多种疾病的发生发展,如肿瘤、脂肪肝、哮喘、心脑血管疾病、神经退行性病变(老年痴呆)、糖尿病等^[13]。研究发现GGT水平不仅与总氧化剂状态和氧化应激指标正相关^[14],增加的GGT还可通过AKT、p38、MAPK和MEK1依赖的途径参与Ras的激活^[15],在维持氧化还原平衡中发挥重要作用。

二、GGT参与金属阳离子的还原及脂质过氧化

GGT介导的GSH水解过程同样对细胞外微环境有突出影响。GGT介导的 γ -谷氨酰循环代谢过程中产生的半胱氨酸甘氨酸和谷氨酸残基可更有效地使 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+} ,诱导氧化还原过程,促进超氧自由基的产生^[16]。另一方面,GGT水解GSH的产物半胱氨酸甘氨酸富含硫醇,是还原铜的关键。铜反过来又可还原铁,并产生超氧化物、过氧化氢和羟基自由基等参与氧化应激的发生,增进脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)过程^[17]。有大量证据表明,LPO过程主要通过两种途径实现,分别是酶氧化(enzymatic)或非酶氧化(non-enzymatic oxidation)^[18]。LPO在各种疾病的发展中发

挥着非常重要的作用,一个高度进化的复杂的抗氧化系统常常被用来保护细胞免受氧化损伤。LPO可使自由基物质如氧自由基、过氧自由基和羟基自由基从脂质中去除电子并产生反应中间体。也可作为细胞死亡信号,直接破坏磷脂,诱导细胞程序性死亡。而氧化磷脂作为产物也可以在许多炎症性疾病中起到重要作用,从而介导炎症反应^[19]。研究发现化学诱导GGT高表达的大鼠肝脏肿瘤、肝微粒体和肝细胞,以及分离的人LDL中发现了LPO产物^[9]。可见,LPO是ROS与生物膜相关的,由多不饱和酸侧链及核酸等大分子物质相互作用,外加铁的氧化还原循环过程促进,依赖GGT/GSH参与的促氧化效应^[20]。该过程往往还伴随着炎症反应(图1)。

炎症反应,取自拉丁语“to burn, (de oliveira)”,寓意为炎症反应像火焰燃烧。炎症反应是动物细胞抵御某些内外刺激的重要过程之一,是组织对有害物质反应的一个关键表现。炎症反应的机制代表了一系列有组织的、动态的反应过程。这些途径涉及改变炎症部位的炎性细胞水平(如单核细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞)、以及炎症趋化因子的表达等。在炎症过程中,这些细胞可释放出特殊的物质参与炎症反应,包括血管活性胺和肽(vasoactive amines and peptides)、类花生酸类物质(eicosanoids)、促炎细胞因子(proinflammatory cytokines)和急性期蛋白(acute-phase proteins)等^[21]。炎症反应可分为急性炎症或慢性炎症,慢性炎症是致炎因子的持续存在,引起了组织、器官的功能损伤。

目前认为炎症反应可以引起氧化应激,而氧化应激也可引起炎症反应。无论是氧化应激还是炎症反应,当机体受到损伤后都可能引起局部或全身的感染、以及组织或器官的功能改变。此外,长期的慢性炎症过程已被证明是导致许多慢性疾病发生的主要因素,并由此引发一系列问题,导致严重后果。因此,有必要提高认知,积极寻找与炎症反应及氧化应激有关的重要环节,来预防、干预疾病的发生与发展。

三、GGT在人类疾病发病机制中的作用

血清GGT水平的升高存在于几乎所有类型的肝损伤中,几十年来被广泛认为是一种肝胆疾病标志物。流行病学研究表明,GGT可作为一项强有力的死亡率预测因子,而不受包括肝病和酗酒等传统因素的影响^[22]。尽管这种关联背后的病理生理学机制尚不完全清楚,但实验研究一致表明,

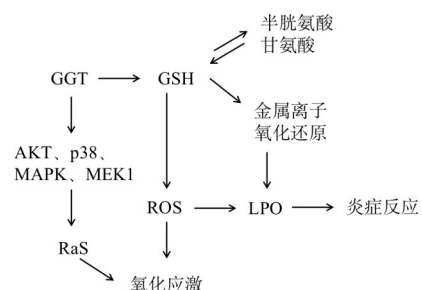


图1 GGT最经典的反应是GSH循环,借此参与氧化应激与炎症反应,还可单独通过激活RaS系统激发氧化应激的过程

血清GGT是氧化应激反应的重要参与分子。近年来关于GGT的研究已从心血管系统疾病、内分泌与代谢疾病、肿瘤、呼吸疾病及神经系统炎症等拓展到骨质疏松、骨营养不良、骨性关节炎等多种骨质破坏相关的疾病中(图2)。下面逐一展开叙述。

(一)骨质破坏相关疾病

1.骨质疏松:骨质疏松是由机体骨重塑过程失衡导致的

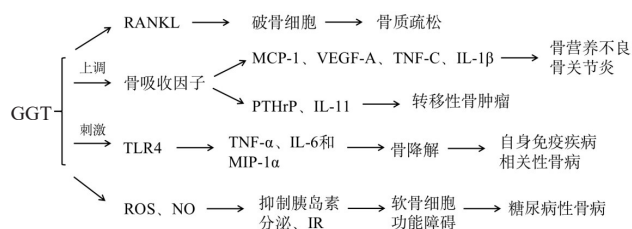


图2 GGT与骨质破坏相关疾病关系简图,GGT可通过直接作用于破骨细胞前体、上调骨吸收因子表达、激活氧化应激反应物等途径,参与骨质破坏相关的疾病。其中:RANKL:核因子kappaB受体激活物配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand);MCP-1:单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1);VEGF-A:血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A);TNF-C:肿瘤坏死因子C(tumor necrosis factor C, TNF-C);IL-1β:白细胞介素1β(interleukin-1 β);TLR4:Toll样受体4(Toll-like receptors 4);PTHrP:甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein);IL-11:白细胞介素11(interleukin-11);ROS:内源性活性氧(reactive oxygen species);NO:一氧化氮(nitric oxide)

慢性全身性骨病,通常表现为骨量降低、骨脆性增加和骨微结构损坏^[23]。目前骨质疏松认为与年龄、激素水平等多种因素相关。在年龄大于55岁的女性和65岁男性的人群中高发,是老年人发病和死亡的主要原因^[24]。在美国、加拿大等国的研究中发现,每年用于治疗与骨质疏松相关的骨折费用已大大超过心肌梗死、乳腺癌、脑血管意外、以及其他严重慢性疾病的开销^[25]。由此看来,骨质疏松不仅影响了患者的生活质量,增加老年患者死亡率,还对社会经济产生极大负担。有研究认为GGT在转基因小鼠中的过表达可诱发类似于骨质疏松症的表现。Niida等^[26]将纯化的GGT蛋白添加到体外培养的小鼠骨髓细胞中,发现GGT有效地诱导了破骨细胞的表达。事实上,天然的和灭活的GGT均能诱导核因子kappaB受体激活物配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL)在细胞中的表达,RANKL是诱导成骨细胞向破骨细胞分化的主要信号。破骨细胞活性的增加被证实与绝经后骨质疏松症、Paget病进行性骨质流失的发生有关^[26]。该实验中GGT刺激的骨髓细胞RANKLmRNA升高是通过作用于骨髓贴壁细胞(ST2-cell)来实现的。研究发现GGT在肝脏疾病和慢性酒精中毒中表达升高,与之伴随的是骨质减少和骨质疏松。通过破骨细胞抑制因子骨保护素(osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG)抑制

破骨细胞的形成,可防止乙醇介导的骨丢失,起到预防骨质疏松发生的作用。

2.骨营养不良:在多种原因诱发的骨营养不良疾病中,肝性骨营养不良(Hepatic osteodystrophy, HOD)是一种与原发胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎等慢性肝脏疾病相关的代谢性骨病。影响全球超过8.44亿人群,几乎75%的HOD患者表现出关节疼痛、活动受限、骨软化、骨质减少、骨质疏松等症状^[27]。这表明肝脏和骨骼之间的稳态已被破坏,需要及时治疗以减少骨折、骨创伤等不良事件的发生。以胆管结扎的方式制造大鼠慢性胆汁淤积型肝病(cholestatic liver diseases, CLD)模型,采用双能x线吸收仪(DEXA, DPX-alpha, 小动物全身模式)对大鼠股骨远端干骺端区域进行骨密度评估以及骨强度分析,联合计算机断层扫描和组织形态评价,以及酶活性、细胞趋化因子的测定。发现血清GGT水平的升高与骨量减少有关,表现为骨密度、骨量百分比和成骨细胞数量的显著降低,而破骨细胞数量则明显增加。GGT的表达上调了骨吸收因子MCP-1、VEGF-A、LIX、TNF-C、IL-1β的表达,从而参与了骨降解过程。给予腹腔注射GGT抗体AGT3,可显著改善CLD诱导的小鼠骨密度降低、骨皮质减少和破骨细胞数量的增加^[28]。

3.骨关节炎:是由多种因素引起的慢性、退行性关节炎,慢性疼痛和高残疾率是其主要临床表现。在全球范围内,60岁及以上的人群中,男性骨关节炎患者占9.6%,女性占18.0%。在我国,骨关节炎的发病年龄趋于年轻化,45岁以上人群的发病率约为12%。骨关节炎在影响患者生活质量的同时,增加了抑郁、焦虑等疾病的患病风险。此外,由于人口老龄化的不断加剧,骨关节炎可能将成为世界上第4大致残性疾病^[29]。采用胶原蛋白诱导小鼠关节炎模型(collagen-induced arthritis, CIA),进行免疫组化和RT-PCR方法分析,发现在炎症聚集部位的淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞以及毛细血管内皮细胞中,均已检测到高表达的GGT。并推断GGT对破骨细胞的刺激主要是促进破骨前体细胞中RANK-mRNA的瞬时表达,从而发挥作用。另外,通过对关节炎小鼠腹腔注射重组人GGT(GGT-mAbs)的抗体,统计小鼠骨关节炎发生率、关节炎骨侵蚀程度、评分以及组织病理学改变。发现GGT抑制剂可显著降低CIA小鼠破骨细胞的数量,并减轻关节破坏的严重程度^[30]。此外,与炎症相关的骨质破坏还在牙周炎和种植体周围炎,以及骨内修复体的松动等多种临床相关疾病中有所表现。不仅如此,在其他系统性疾病继发的骨质破坏中,GGT也表现出了十分重要的意义。

(二)糖尿病与骨损害

随着生活方式的改变,全球范围内与内分泌及代谢相关的疾病,包括糖尿病(diabetes mellitus, DM)、高血压、高血脂等患病人数正在逐年增加。不仅如此,DM还与骨代谢表现出了一定联系,糖尿病患者常合并骨质疏松症、骨折以及骨折后的不愈合。就糖尿病骨质疏松(diabetic osteoporosis, DOP)而言,其发生率高达20%~60%。其发病机制复杂,主要考虑是由于DM患者胰岛素缺乏,导致机体内糖、脂及钙代谢紊乱,进而引起骨细胞的功能、活性及骨转化水平下降,

诱导骨质疏松的形成。此外,DM患者因饮食的限制以及长期存在的高葡萄糖毒性,共同导致其骨生长所需要的营养物质及多种微量元素缺乏。进一步诱发渗透性利尿,刺激甲状旁腺素分泌增加,增强溶骨作用,形成骨质破坏,表现出与骨代谢异常相关的问题^[31]。另一方面,体外研究表明,骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)激活可增加破骨细胞的生成,已成为沟通糖尿病、肥胖与骨代谢的桥梁^[32]。现已有报道指出,GGT水平的升高与男性特发性肺动脉高压症(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)患者骨形成蛋白受体2(bone morphogenetic protein receptor type 2, BMPR2)的突变相关,且血清GGT水平可作为病情不良预后的提示^[33]。值得思考的是,GGT在糖尿病与骨代谢中是否通过BMP产生联系,并对疾病的治疗有着指导意义,这需要更深入的研究给予解释。

Fraser等^[34]对13项前瞻性研究汇总分析,得出GGT与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)风险之间存在正向且独立的联系。而后有学者指出,GGT水平在9~35 U/L时,T2DM风险增加更加显著^[35]。GGT水平的升高使大量氧自由基损害红细胞膜后释放毒性金属离子(如 Fe^{2+} 、 Cu^{2+}),引起氧化反应。并导致下游DNA、细胞和组织氧化,产生一氧化氮(nitric oxide, NO)和ROS,进而影响与胰岛素分泌有关的信号通路。此外,GGT还可通过影响脂肪因子瘦素、脂联素的分泌,导致高胰岛素血症和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的发生。胰岛素抵抗有助于糖基化终产物的合成,进一步导致氧自由基的形成增加,从而使得软骨细胞发生功能障碍,并诱导骨关节炎中的软骨破坏^[36]。

(三)恶性肿瘤的骨转移

早在1972年,就有学者提出GGT与癌症存在一定关系。GGT表达的增加在实质性肿瘤、血液学肿瘤以及转移瘤中都有发现,包括前列腺癌、乳腺癌、肝癌等^[37]。对喂食黄樟素诱导的小鼠肝肿瘤模型进行免疫组化分析,发现GGT活性明显升高^[38]。相较于GGT阴性的肿瘤,GGT阳性的肿瘤生长速率更快^[39]。一种解释为存在于肿瘤细胞表面的GGT,为肿瘤生长提供了半胱氨酸和胱氨酸,使得肿瘤细胞内有较高的谷胱甘肽水平,增强了它们对促氧化治疗的抵抗力^[40]。另一种解释是作为GGT副产物产生的过氧化氢,被认为是细胞的一种生命信号,通过上调聚ADP-核糖聚合酶(Poly ADP-ribose polymerase, PARP)活性,保护肿瘤细胞增殖、防止凋亡^[41]。此外,癌细胞中GGT表达可促进DNA氧化损伤,破坏癌基因组的稳定性^[42]。已有研究发现前列腺癌骨转移患者血清GGT表达高于前列腺增生患者,考虑与GGT促进转移到骨的肿瘤细胞分泌骨吸收因子,如甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP),白细胞介素11(interleukin-11, IL-11)等来诱导破骨细胞的生成有关,但具体发病机制有待进一步探索^[26,43]。

(四)自身免疫性疾病的骨降解

GGT作为一种内源性激活剂,参与了多种免疫系统疾

病的发生。研究表明GGT水平与类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)关系密切,被认为与关节症状的活动度(包括压痛关节计数、红细胞沉降率等)之间存在正相关性^[9]。Moriwaki等^[44]通过用重组人GGT1蛋白刺激骨髓源性巨噬细胞,发现Toll样受体4(Toll-like receptors 4, TLR4)可识别GGT,进而上调TNF- α 、IL-6和MIP-1 α 等炎症因子表达。激活炎症相关蛋白,使得破骨细胞生成因子过度产生,导致病理性骨降解。此外,TNF- α 、IL-6等作为一种上游细胞因子,可以激活传统的树突细胞(dendritic cells, DC)^[45]。而DC被认为是银屑病、关节病型银屑病(也称银屑病性关节炎, psoriatic arthritis, PsA)的驱动因素。由此猜测GGT可能作为炎症反应机制中的一员,参与到PsA的骨关节损害中。目前关于GGT在PsA中的发病机制缺乏研究报道,我们认为在接下来的临床工作中,可尝试先通过比较分析临床PsA患者血清GGT水平与受累关节计数、关节活动度标志物等临床检验指标的关系作为着手点。依据研究结果进一步通过体外实验加以证实,从而揭示GGT在免疫介导的全身炎症反应中的骨质破坏性作用。

(五)骨感染相关疾病

骨和关节感染是临床面临的重要难题,感染发病迅速、原因不明、治疗效果欠佳常常是骨感染相关疾病死亡率增加的主要原因。鲍曼不动杆菌是院内感染中常见的一种,会引起创伤性骨髓炎、菌血症,肺炎,脑膜炎,腹膜炎,心内膜炎,以及泌尿系和皮肤感染等全身多系统炎症反应。Elhossieny等^[46]认为GGT作为一种新的毒力因子,通过II型分泌系统(type II secretion system, T2SS),在鲍曼不动杆菌的致病中发挥了重要作用,导致更严重的炎症反应与免疫应答。鉴于抗生素广泛耐药现象的普遍存在、加之药物骨穿透能力弱,副作用多等问题,考虑GGT阻断剂或拮抗剂或可为临床提供高效且靶向性强的治疗方法。

(六)其他疾病

GGT除了与骨质破坏相关疾病有着密切关系外,还参与了其他系统疾病的发生与发展。在肺实质中,GSH通常以高浓度的形式存在于肺泡上皮内衬液(epithelial lining fluids, ELF)中,是血浆中的140倍^[47]。细胞外GSH可清除中性粒细胞产生的次氯酸和脂质过氧化产生的自由基,对气道上皮细胞形成保护,使其免受IL-13诱导的炎症病理改变^[48-49]。在肺炎、肺囊性纤维化、乃至新型冠状病毒肺炎患者中都表现出血清GGT水平的升高。研究还明确指出,32.7%的新冠患者血清GGT水平出现了升高,22.5%的患者血清CRP升高,且GGT的升高与CRP升高显著相关^[50-51]。

有研究证实,在大鼠肾脏缺血再灌注的实验中,短期缺血可引起肾小管细胞的肿胀以及形态损伤,并伴随GGT活性增加、组织GSH浓度降低和膜脂过氧化^[9]。GGT表达于动脉血管内皮,特别是在脑血管床中^[52]。通过催化NO运输载体内源性 γ -谷氨酰基化合物亚硝基谷胱甘肽(S-Nitrosoglutathione, GSNO)的分解^[53],抑制血管舒张作用^[54]。此外,还通

过参与GSH代谢触发氧化应激介导的酪氨酸激酶信号通路反式激活,导致K⁺通道活性表达上调^[55]。综合以上因素,引起高血压、动脉粥样硬化、心衰等多种心脑血管疾病。

除此以外,GGT参与的氧化应激还是诱导神经退行性变的重要原因。Mendiola等^[56]对小鼠中枢神经系统炎症模型以及人类多发性硬化症病变组织进行转录谱分析,发现与GSH代谢途径有关的基因包括GGT1、GGT5、Gstt-2等。进一步通过对临床药物和生物活性分子库的高通量筛选(high-throughput screening, HTS),发现已知的GGT抑制剂acivicin和GGsTop在很大程度上逆转了自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)动物的氧化应激和神经退行性变。另外,血清GGT与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)之间线性且独立的关联被认为与代谢异常密切相关^[57]。

正如前文提及,基于小鼠模型研究的GGT抗体可减少破骨细胞的数量、缓解骨质破坏的程度。而后有学者进一步研究发现从长柄草(*herpetospermum pedunculatum*, HPEAE)种子中提取的木酚素,可减轻大鼠的胆汁淤积性肝损伤,降低血清GGT水平^[58]。但还需深入验证,该植物提取物是否用于关节炎模型以及我们期盼的临床治疗之中。

综上所述,GGT是介导GSH水解反应的关键酶,通过增加体内ROS介导氧化应激反应。现已证实GGT参与了骨质破坏,介导骨破坏相关疾病,而代谢性疾病、免疫系统疾病、肿瘤等多种疾病又可进一步加重骨损伤的发生。这意味着GGT在机体内的作用比我们目前的认知更加复杂,参与不同疾病的途径可能不局限于炎症反应、氧化应激或代谢异常,但这仍需更多深入研究来证实我们的猜想。GGT在临床上检测方便,可以作为特定疾病的病情评估及预后判断的参考。此外,已有学者着手研究阻断GGT表达用于疾病治疗的可行性。或许在不远的将来,GGT能够成为疾病治疗的一个切入点。

参考文献

- 1 Grillo MP. Drug-S-acyl-glutathione thioesters: synthesis, bioanalytical properties, chemical reactivity, biological formation and degradation [J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(3): 229-244.
- 2 Mayatepek E, Okun JG, Meissner T, et al. Synthesis and metabolism of leukotrienes in gamma-glutamyl transpeptidase deficiency [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(5): 900-904.
- 3 Bulusu S, Sharma M. What does serum γ -glutamyltransferase tell us as a cardiometabolic risk marker? [J]. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53(Pt 3): 312-332.
- 4 Heisterkamp N, Groffen J, Warburton D, et al. The human gamma-glutamyltransferase gene family [J]. *Hum Genet*, 2008, 123(4): 321-332.
- 5 Vergneault H, Vandebeuque E, Codullo V, et al. Disease activity score in 28 joints using GGT permits a dual evaluation of joint activity and cardiovascular risk [J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(12): 1738-1745.
- 6 Kunutsor SK. Gamma-glutamyltransferase-friend or foe within? [J]. *Liver International*, 2016, 36(12): 1723-1734.
- 7 Aoyama K. Glutathione in the Brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9).
- 8 Oestreicher J, Morgan B. Glutathione: subcellular distribution and membrane transport (1)[J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(3): 270-289.
- 9 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.
- 10 Anderson ME, Meister A. Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase and induction of glutathionuria by gamma-glutamyl amino acids [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986, 83(14): 5029-5032.
- 11 Lieberman MW, Wiseman AL, Shi ZZ, et al. Growth retardation and cysteine deficiency in gamma-glutamyl transpeptidase-deficient mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(15): 7923-7926.
- 12 Harding CO, Williams P, Wagner E, et al. Mice with genetic gamma-glutamyl transpeptidase deficiency exhibit glutathionuria, severe growth failure, reduced life spans, and infertility [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(19): 12560-12567.
- 13 Cho AR, Kwon YJ, Lim HJ, et al. Oxidative balance score and serum γ -glutamyltransferase level among Korean adults: a nationwide population-based study [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(3): 1237-1244.
- 14 Uçar H, Gür M, Gözükar MY, et al. Gamma glutamyl transferase activity is independently associated with oxidative stress rather than SYNTAX score [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75(1): 7-12.
- 15 Pandur S, Pankiv S, Johannessen M, et al. Gamma-glutamyltransferase is upregulated after oxidative stress through the Ras signal transduction pathway in rat colon carcinoma cells [J]. *Free Radic Res*, 2007, 41(12): 1376-1384.
- 16 Spear N, Aust SD. Thiol-mediated NTA-Fe(III) reduction and lipid peroxidation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1994, 312(1): 198-202.
- 17 Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2001, 38(4): 263-355.
- 18 Jaganjac M, Cindrić M, Jakovčević A, et al. Lipid peroxidation in brain tumors [J]. *Neurochem Int*, 2021, 149: 105118.
- 19 Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive Oxygen Species-Induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 5080843.
- 20 Minotti G. Sources and role of Iron in lipid peroxidation [J]. *Chem Res Toxicol*, 1993, 6(2): 134-146.
- 21 L. A. Abdulkhaleq I, 2, M. A. Assi 3, 4, Rasedee Abdullah. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World* [J]. 2018, 11(5): 627-635.
- 22 Spoto B, D'arrigo G, Tripepi G, et al. Serum gamma-glutamyltransferase, oxidized LDL and mortality in the elderly [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33(5): 1393-1397.
- 23 张书勤, 张群, 谢登辉. 柠檬酸在骨质疏松疾病中作用的研究进展 [J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2021, 7(4): 245-251.
- 24 文学, 孙红, 王洪, 等. PTHrP类似物阿巴洛肽在骨质疏松症中的研究进展 [J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2021, 7(2): 117-121.
- 25 Miller PD. Management of severe osteoporosis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(4): 473-488.
- 26 Niida S, Kawahara M, Ishizuka Y, et al. Gamma-glutamyltranspeptidase stimulates receptor activator of nuclear factor- κ B ligand expression independent of its enzymatic activity and serves as a pathological bone-resorbing factor [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(7): 5752-5756.
- 27 Ke Lu, Tian-Shu Shi, Si-Yu Shen, et al. Defects in a liver-bone axis contribute to hepatic osteodystrophy disease progression [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(3): 441-577.
- 28 Kawazoe Y, Miyauchi M, Nagasaki A, et al. Osteodystrophy in chole-

- static liver diseases is attenuated by Anti- γ -Glutamyl transpeptidase antibody [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0139620.
- 29 郑义, 康凯, 王智杰, 等. 中枢敏化及其对膝关节骨关节炎临床治疗的影响 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2020, 6(4): 243-247.
 - 30 Ishizuka Y, Moriwaki S, Kawahara-Hanaoka M, et al. Treatment with anti-gamma-glutamyl transpeptidase antibody attenuates osteolysis in collagen-induced arthritis mice [J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(12): 1933-1942.
 - 31 杨利, 李强, 阚志芸, 等. 阿仑磷酸钠对糖尿病骨质疏松症患者骨代谢的影响 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2020, 6(6): 351-356.
 - 32 Chen Y, Ma B, Wang X, et al. Potential functions of the BMP family in bone, obesity, and glucose metabolism [J]. J Diabetes Res, 2021: 6707464.
 - 33 Lu GH, Gong SG, Li C, et al. Prognostic value of Gamma-Glutamyltransferase in male patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7: 580908.
 - 34 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.
 - 35 Kunutsor SK, Abbasi A, Adler AI. Gamma-glutamyl transferase and risk of type II diabetes: an updated systematic review and dose-response meta-analysis [J]. Ann Epidemiol, 2014, 24(11): 809-816.
 - 36 Khukhlina OS, Liakhovych OD, Kaniovskaya LV, et al. Features of some anthropometric indices and indices of insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis on the background of obesity and osteoarthritis [J]. Wiad Lek, 2020, 73(4): 746-750.
 - 37 Hanigan MH, Frierson HF Jr, Swanson PE, et al. Altered expression of gamma-glutamyl transpeptidase in human tumors [J]. Hum Pathol, 1999, 30(3): 300-305.
 - 38 Lipsky MM, Hinton D, Klaunig JE, et al. Gamma glutamyl transpeptidase in safrrole-induced, presumptive premalignant mouse hepatocytes [J]. Carcinogenesis, 1980, 1(2): 151-156.
 - 39 Hanigan MH, Gallagher BC, Townsend DM, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase accelerates tumor growth and increases the resistance of tumors to cisplatin in vivo [J]. Carcinogenesis, 1999, 20(4): 553-559.
 - 40 Hanigan MH. Gamma-glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistance [J]. Adv Cancer Res, 2014, 122: 103-141.
 - 41 Del Bello B, Paolicchi A, Comporti M, et al. Hydrogen peroxide produced during gamma-glutamyl transpeptidase activity is involved in prevention of apoptosis and maintenance of proliferation in U937 cells [J]. FASEB J, 1999, 13(1): 69-79.
 - 42 Corti A, Duarte TL, Giommarelli C, et al. Membrane gamma-glutamyl transferase activity promotes iron-dependent oxidative DNA damage in melanoma cells [J]. Mutat Res, 2009, 669(1/2): 112-121.
 - 43 Kawakami K, Fujita Y, Matsuda Y, et al. Gamma-glutamyltransferase activity in exosomes as a potential marker for prostate cancer [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 316.
 - 44 Moriwaki S, Into T, Suzuki K, et al. γ -Glutamyltranspeptidase is an endogenous activator of toll-like receptor 4-mediated osteoclastogenesis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 35930.
 - 45 Wang A, Bai Y. Dendritic cells: The driver of psoriasis [J]. J Dermatol, 2020, 47(2): 104-113.
 - 46 Elhousseiny NM, Elhezawy NB, Sayed RM, et al. γ -Glutamyltransferase as a novel virulence factor of acinetobacter baumannii inducing alveolar wall destruction and renal damage in systemic disease [J]. J Infect Dis, 2020, 222(5): 871-879.
 - 47 Cantin AM, North SL, Hubbard RC, et al. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione [J]. J Appl Physiol (1985), 1987, 63(1): 152-157.
 - 48 Carr AC, Winterbourn CC. Oxidation of neutrophil glutathione and protein thiols by myeloperoxidase-derived hypochlorous acid [J]. Biochem J, 1997, 327 (Pt 1)(Pt 1): 275-281.
 - 49 Lowry MH, McAllister BP, Jean JC, et al. Lung lining fluid glutathione attenuates IL-13-induced asthma [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2008, 38(5): 509-516.
 - 50 Corti A, Franzini M, Cianchetti S, et al. Contribution by polymorphonuclear granulocytes to elevated gamma-glutamyltransferase in cystic fibrosis sputum [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34772.
 - 51 Shao T, Tong Y, Lu S, et al. γ -Glutamyltransferase elevations are frequent in patients with COVID-19: A clinical epidemiologic study [J]. Hepatol Commun, 2020, 4(12): 1744-1750.
 - 52 Maguin GK, Lartaud I, Giummelly P, et al. Accurate measurement of reduced glutathione in gamma-glutamyltransferase-rich brain microvessel fractions [J]. Brain Res, 2011, 1369: 95-102.
 - 53 Hogg N, Singh RJ, Konorev E, et al. S-Nitrosoglutathione as a substrate for gamma-glutamyl transpeptidase [J]. Biochem J, 1997, 323 (Pt 2)(Pt 2): 477-481.
 - 54 Dahboul F, Leroy P, Maguin GK, et al. Endothelial gamma-glutamyltransferase contributes to the vasorelaxant effect of S-nitrosoglutathione in rat aorta [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e43190.
 - 55 Zheng MQ, Tang K, Zimmerman MC, et al. Role of gamma-glutamyl transpeptidase in redox regulation of K⁺ Channel remodeling in postmyocardial infarction rat hearts [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2009, 297(2): C253-C262.
 - 56 Mendiola AS, Ryu JK, Bardhele S, et al. Transcriptional profiling and therapeutic targeting of oxidative stress in neuroinflammation [J]. Nat Immunol, 2020, 21(5): 513-524.
 - 57 Kivimäki M, Luukkonen R, Batty GD, et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(5): 601-609.
 - 58 Wei X, Fan X, Feng Z, et al. Ethyl acetate extract of herpetospermum pedunculatum alleviates α -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis by activating the farnesoid X receptor and suppressing oxidative stress and inflammation in rats [J]. Phytomedicine, 2020, 76: 153257.

(收稿日期: 2022-04-07)

(本文编辑: 吕红芝)

毛燕, 师绍敏, 王旭, 等. γ -谷氨酰转肽酶在骨质破坏相关疾病中的研究进展 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2022, 8(2): 123-128.