

• 论 著 •

血清谷胱甘肽还原酶活性水平评估乙型肝炎肝损伤患者的临床价值^{*}

李淑丽¹, 陆善词², 王 军¹, 杨海辉¹, 何 娟¹, 梁连辉¹, 高文军³

(广东省中山市第二人民医院: 1. 检验科; 2. 医教科; 3. 肝病科, 广东中山 528447)

摘 要:目的 探讨血清谷胱甘肽还原酶(GR)活性水平与乙型肝炎(简称乙肝)肝损伤的相关性及其临床应用价值。**方法** 收集 430 例表观健康标本(对照组)和 606 例乙肝患者标本(肝损伤组),检测血清 GR 活性水平及其他肝功能标志物水平。采用组内和组间单因素分析、多重线性回归分析和二分类 Logistic 回归分析评估 GR 活性水平与乙肝肝损伤的相关性。**结果** 组间比较,肝损伤组总体 GR 活性水平、男性和女性 GR 活性水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$);组内比较,对照组男性 GR 活性水平明显高于女性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素线性回归分析结果显示,肝损伤患者 GR 活性水平与年龄、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和碱性磷酸酶(ALP)均呈正相关($r = 0.095, 0.331, 0.113, 0.319, P < 0.001, < 0.001, = 0.009, < 0.001$)。多因素二分类 Logistic 回归分析结果显示,GR 活性水平升高是肝损伤的独立因子($OR = 1.086, P < 0.001$)。受试者工作特征曲线分析结果显示,血清 GR 活性水平对乙肝患者肝损伤的诊断界值为 59.5 U/L,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.899(95% CI 0.881~0.918, $P < 0.001$),灵敏度为 82.7%,特异度为 85.3%。不同因子间 AUC 比较,GR 的诊断效能次于 ALT 和 AST,但优于总胆红素和 ALP。**结论** 血清 GR 活性水平升高是肝损伤的独立危险因子,可作为临床诊断、评估肝损伤的辅助指标。

关键词:谷胱甘肽还原酶; 肝损伤; 乙型肝炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.012

中图法分类号:R512.62

文章编号:1673-4130(2020)15-1844-05

文献标识码:A

The clinical value of serum glutathione reductase activity in the evaluation of hepatitis B patients with liver injury^{*}

LI Shuli¹, LU Shanci², WANG Jun¹, YANG Haihui¹, HE Juan¹, LIANG Lianhui¹, GAO Wenjun³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Medical Education;

3. Department of Hepatology, Guangdong Zhongshan Second People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528447, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum activity levels of glutathione reductase (GR) and hepatic damage induced by hepatitis B, and its potential of clinical applications. **Methods** A total of 430 apparently healthy subjects (control group) and 606 patients with hepatitis B (hepatic damage group) were enrolled in the study. The serum activity levels of GR and the levels of other hepatic biomarkers were determined. The relationship between GR and hepatic damage induced by hepatitis B was analyzed by intra- and inter-group univariate analysis, multivariate linear regression analysis and multivariate binary Logistic analysis. **Results** Inter-group comparison showed that the overall activity levels of GR and male and female activity levels of GR were significantly higher in hepatic damage group than those in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.001$). Intra-group comparison showed that the activity levels of GR of males were significantly higher than those of females in control group, and the difference was statistically significant. Multivariate linear regression analysis showed that the activity levels of GR in patients with hepatic damage was positively correlated with age, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) ($r = 0.095, 0.331, 0.113, 0.319, P < 0.001, < 0.001, = 0.009,$

^{*} 基金项目:广东省中山市医学科研项目(2018A020345)。

作者简介:李淑丽,女,主管技师,主要从事临床生化检验方面的研究。

本文引用格式:李淑丽,陆善词,王军,等.血清谷胱甘肽还原酶活性水平评估乙型肝炎肝损伤患者的临床价值[J].国际检验医学杂志, 2020, 41(15):1844-1848.

<0.001). Multivariate binary Logistic analysis showed that the increasing of activity level of GR was an independent indicator for the occurrence of hepatic damage ($OR=1.086, P<0.001$). The optimal cut-off value of serum activity level of GR for predicting hepatic damage in patients with hepatitis B was found as 59.5 U/L in receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, which yielded an area under curve value of 0.899 (95% $CI:0.881-0.918, P<0.001$) and demonstrated a sensitivity of 82.7% and a specificity of 85.3%. Compared among AUCs of different indicators, the diagnostic potent of GR was second to those of ALT and AST, but stronger than those of total bilirubin and ALP. **Conclusion** The increase of serum activity level of GR is an independent indicator for the occurrence of hepatic damage, which can be clinically applied for diagnosing and evaluating hepatic damage.

Key words: glutathione reductase; hepatic damage; hepatitis B

肝脏疾病包括甲型肝炎、乙型肝炎(简称乙肝)、丙型肝炎(简称丙肝)、肝硬化、脂肪肝、肝癌、酒精肝等多种形式^[1],是一种常见的危害性极大的疾病,肝损伤是这类疾病的主要临床表现之一^[2]。谷胱甘肽是一种细胞内关键的抗氧化剂,在代谢清除亲电异源性物质的生理活动中起重要作用^[3]。谷胱甘肽还原酶(GR)可催化氧化型谷胱甘肽(GSSG)转变成还原型谷胱甘肽(GSH),保持机体内 GSH 处于高水平,维持体内适当还原态环境^[4-7]。有研究表明,在多种肝脏疾病中,尤其是传染性肝病、急性肝炎的初始阶段、肝硬化及涉及肝脏转移的恶性病变中,患者血清 GR 活性水平明显升高^[8-9]。此外,在不同临床环境中,GR 与其他肝源型酶蛋白,如丙氨酸氨基转移酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP)等,在体内的水平有明显差异。动物模型和临床试验均证实,GSH 对肝损伤有保护和修复作用^[10-11]。因此,GR 可作为肝损伤程度的评估指标,检测血清中 GR 活性水平有助于辅助诊断、治疗各类肝病,评估肝损伤程度,监测治疗效果,为现有常规肝功能检测指标提供补充。本研究以临床确诊的乙肝患者为肝损伤模型,以自建检测体系调查血清 GR 活性水平在表观健康人群与肝损伤个体中的变化趋势及其与其他常规肝功能检测项目的关联性和差异性,为临床应用 GR 辅助诊断、治疗各类肝病,评估肝损伤程度提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2019 年 4 月在本院确诊的 606 例乙肝患者作为肝损伤组,其中男 472 例,女 134 例,年龄 18~83 岁。另选取同期本院体检中心表观健康人群 430 例作为对照组,其中男 205 例,女 225 例,年龄 18~83 岁。所有研究对象均自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 对照组纳入标准 所有入选者年龄均大于或等于 18 岁;肝功能检测无异常,结果处于正常参考区间内,ALT:5~40 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶

(AST):0~40 U/L,总胆红素(TBIL):1.7~26.0 $\mu\text{mol/L}$,ALP:40~150 U/L;乙肝 5 项检查结果中乙肝表面抗原(HBsAg)为阴性;丙肝病毒抗体(HCV-IgG)检测结果为阴性。

1.2.2 肝损伤组纳入标准 所有入选者年龄均大于或等于 18 岁;乙肝 5 项检查结果中 HBsAg 为阳性,其他 4 项不作要求。HCV-IgG 检测结果为阴性。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采集所有研究对象空腹静脉血 3 mL,2 h 内离心并分离血清,24 h 内进行检测的标本可冷藏(2~8 $^{\circ}\text{C}$)保存。24 h 内无法测定的标本需冷冻(-20 $^{\circ}\text{C}$ 或以下)保存,不能反复冻融,冷冻保存的标本最多保存 6 个月。血清标本体积不少于 1 mL。

1.3.2 生化指标检测 血清 GR 活性水平采用 GSSG 底物法检测,试剂盒由上海润鸿生物科技有限公司提供,检测仪器为 HITACHI 7180 全自动生化分析仪(日本日立公司)。ALT、AST、TBIL 和 ALP 试剂盒由上海执诚生化科技有限公司提供,检测仪器为日立 7180 全自动生化分析仪(日本日立公司)或 SIE-MENS ADVIA1800 全自动生化分析仪(德国西门子公司)。乙肝 5 项采用 cobas e411 全自动电化学发光分析仪(瑞士罗氏公司)及配套试剂检测。HCV-IgG 采用酶联免疫吸附试验检测,试剂盒购自北京万泰生物药业股份有限公司,检测仪器为 BioTek ELX80 酶标仪(美国宝特公司)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,相关性采用 Pearson 相关分析。非正态分布的计量资料以[中位数(M)四分位间距($P_{25} \sim P_{75}$)]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。利用多重线性回归分析说明不同因子间的相互关系。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析鉴别模型中的独立危险因素。采用受试者工作特征曲

线(ROC 曲线)确定 GR 活性水平对乙肝患者肝损伤的诊断界值。以 ROC 曲线下面积(AUC)表示诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与肝损伤组各项生化指标测定结果比较 见表 1。对照组和肝损伤组(总体和不同性别分组)研究对象年龄、ALT、AST、TBIL、ALP 和 GR 检测结果均呈非正态分布。对照组与肝损伤组总体比较,肝损伤组研究对象年龄中位数为 38.0 岁,高于对照组的 35.0 岁,差异有统计学意义($P<0.05$)。肝损伤组各项生化指标检测结果均高于对照组,差异均有

统计学意义($P<0.001$),其中肝损伤组总体血清 GR 活性水平为 74.0(62.8~99.0)U/L,明显高于对照组的 52.0(47.0~56.0)U/L(图 1)。对照组男性 ALT、AST、TBIL、ALP 和 GR 的检测结果显示与女性比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中男性 GR 活性水平中位数为 53.0 U/L,高于女性的 51.0 U/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。肝损伤组男性仅 TBIL 和 ALP 检测结果与女性差异有统计学意义($P<0.001$),其他检测结果差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 对照组与肝损伤组各项生化指标测定结果比较[M($P_{25} \sim P_{75}$)]

组别	n	年龄(岁)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALP(U/L)	GR(U/L)
对照组	总体	430	35.0(28.0~49.0)	19.0(16.8~23.0)	9.9(7.6~13.1)	69.0(56.0~84.0)	52.0(47.0~56.0)
	男性	205	34.0(28.0~50.5)	23.0(17.0~29.5)	10.7(7.8~14.1)	80.0(65.0~97.0)	53.0(47.0~58.0)
	女性	225	35.0(29.0~46.0)	15.0(13.0~22.0) [#]	9.4(7.5~12.7) [#]	61.0(51.0~74.0) [#]	51.0(46.0~55.0) [#]
肝损伤组	总体	606	38.0(31.0~47.0) [*]	97.0(51.0~261.3) [*]	73.0(41.8~158.5) [*]	17.8(11.2~43.6) [*]	106.0(84.0~138.0) [*]
	男性	472	38.0(31.0~47.0)	104.5(51.0~275.0) [*]	72.5(38.0~168.8) [*]	19.9(11.7~55.6) [*]	110.0(87.0~146.0) [*]
	女性	134	37.5(30.0~51.0)	82.0(53.0~192.3) [*]	73.0(46.0~143.0) [*]	12.8(9.4~24.0) ^{*#}	93.0(73.0~120.5) ^{*#}

注:与对照组同类别比较,^{*} $P<0.05$;与本组男性比较,[#] $P<0.05$ 。

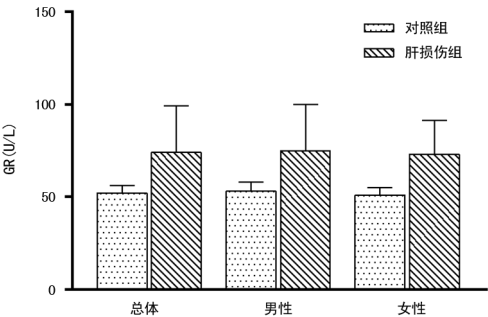


图 1 两组 GR 活性水平比较

2.2 GR 活性水平与其他肝源性生物标志物相关性分析 以 1 036 例研究对象血清 GR 活性水平为因变量,年龄、ALT、AST、TBIL 和 ALP 为自变量进行多重线性回归分析,构建线性回归方程为: $Y = 33.267X + 0.306 \times \text{年龄} + 0.038 \times \text{ALT} + 0.017 \times \text{AST} + 0.004 \times \text{TBIL} + 0.186 \times \text{ALP}$ (表 2),相关系数 $r^2 = 0.383$ 。Durbin-Watson 检验值为 1.820,说明数据间相互独立。ANOVA 分析模型差异有统计学意义($F = 127.923, P < 0.001$)。由表 2 可见,ALT 和 ALP 的标准化回归系数分别为 0.331 和 0.319,说明 ALT 和 ALP 对 GR 活性水平的影响最大;年龄和 AST 对 GR 活性水平的影响较小;而 TBIL 的回归系数差异无统计学意义($P = 0.119$),说明 TBIL 水平对 GR 的活性水平无影响,二者不相关。

2.3 肝损伤个体中独立危险因子的单因素和多因素二分类 Logistic 回归分析 以乙肝临床诊断为因变

量,年龄、ALT、AST、TBIL、ALP 和 GR 为自变量进行单因素二分类 Logistic 回归分析显示,除年龄外,ALT、AST、TBIL、ALP 和 GR 均为肝损伤的独立危险因子。选取除年龄外的其他自变量进一步进行多因素二分类 Logistic 回归分析可见,ALT 水平升高,比值比(OR) = 1.449,95% 置信区间(CI): 1.306 ~ 1.609($P < 0.001$);AST 水平升高($OR = 1.220, 95\% CI: 1.102 \sim 1.351, P < 0.001$);TBIL 水平升高($OR = 1.473, 95\% CI: 1.302 \sim 1.666, P < 0.001$);GR 活性水平升高($OR = 1.086, 95\% CI: 1.041 \sim 1.134, P < 0.001$)。ALT、AST、TBIL、GR 均为由乙肝引起的肝损伤的独立危险因子(表 3)。

表 2 多重线性分析结果

项目	未标准化系数		标准化系数	
	B	标准误	β	P
常量	33.267	3.456	—	<0.001
年龄	0.306	0.081	0.095	<0.001
ALT	0.038	0.005	0.331	<0.001
AST	0.017	0.007	0.113	0.009
TBIL	0.004	0.003	0.039	0.119
ALP	0.186	0.015	0.319	<0.001

注:—表示无数据。

2.4 GR 活性水平的 ROC 曲线分析及比较 对 ALT、AST、TBIL、ALP 和 GR 进行 ROC 曲线分析可知,血清 GR 活性水平对乙肝患者肝损伤的诊断界值

为 59.5 U/L, AUC 为 0.899 (95% CI: 0.881~0.918, $P<0.001$), 灵敏度为 82.7%, 特异度为 85.3%(图 2)。对不同因子的 ROC 曲线进行比较, ALT 和 AST 的 AUC 最大, 分别为 0.984 和 0.977, 诊断效能最大, 二者间差异无统计学意义($P>0.05$)。

TBIL 和 ALP 的 AUC 分别为 0.783 和 0.818, 二者间差异无统计学意义($P>0.05$)。GR 与其他因子的 AUC 比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 诊断效能次于 ALT 和 AST, 但优于 TBIL 和 ALP(表 4)。

表 3 单因素和多因素回归分析

项目	单因素			多因素		
	β	OR(95% CI)	P	β	OR(95% CI)	P
年龄	0.006	1.006(0.996~1.016)	0.212			
ALT	0.216	1.242(1.202~1.283)	<0.001	0.371	1.449(1.306~1.609)	<0.001
AST	0.303	1.354(1.291~1.421)	<0.001	0.199	1.220(1.102~1.351)	<0.001
TBIL	0.142	1.153(1.122~1.184)	<0.001	0.387	1.473(1.302~1.666)	<0.001
ALP	0.043	1.044(1.038~1.051)	<0.001	0.004	1.004(0.983~1.026)	0.708
GR	0.146	1.157(1.134~1.180)	<0.001	0.083	1.086(1.041~1.134)	<0.001
常量	—	—	—	-26.639	<0.001	<0.001

注:—表示无数据。

表 4 不同因子的 AUC 比较

因子	AUC	95% CI	诊断界值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
ALT	0.984	0.977~0.990	40.5 U/L	91.3	100.0	<0.001
AST	0.977	0.970~0.984	28.5 U/L	91.7	92.8	<0.001
TBIL	0.783*#	0.756~0.810	16.2 μ mol/L	54.1	89.3	<0.001
ALP	0.818*#	0.792~0.843	84.5 U/L	74.4	76.7	<0.001
GR	0.899*# Δ $\blacktriangledown$	0.881~0.918	59.5 U/L	82.7	85.3	<0.001

注:与 ALT 比较, * $P<0.001$;与 AST 比较, # $P<0.001$;与 TBIL 比较, Δ $P<0.001$;与 ALP 比较, $\blacktriangledown$ $P<0.001$ 。

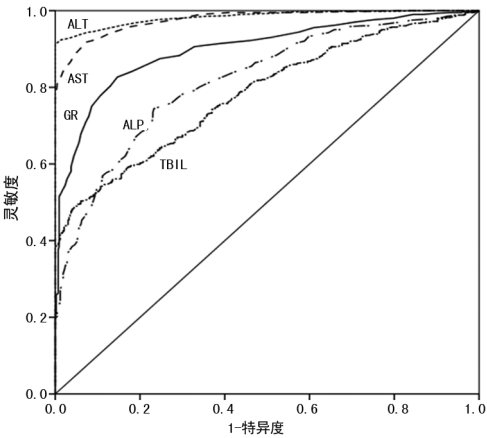


图 2 不同因子的 ROC 曲线

3 讨 论

肝脏在有机体的代谢和排毒过程中起关键作用。药物、内源性或异源性物质等多种因素均会引起氧化应激反应,产生自由基,导致肝损伤^[12]。GSH 在肝脏的亲电物质转运系统中起重要作用,而谷胱甘肽过氧化酶(GPx)和 GR 参与调节和维持 GSH 微循环,清除自由基和过氧化物,抵御各类疾病、内源性和外源性侵入^[13]。有研究表明,肝损伤患者血清和肝脏中

GR 活性水平均明显升高,且上升早于血清 ALP,其生理过程可能为:肝损伤时,细胞膜的渗透能力发生变化,导致 GR 随 ALT 等其他肝源性酶一同从这些组织内释放至血液中^[9]。进一步研究确认,肝损伤过程中的氧化应激反应导致血清中 GR 活性水平上升^[12]。在由四氯化碳诱导的肝损伤动物模型中,氧化应激反应促使细胞产生自由基,损害肝脏;而机体自身的抗氧化保护系统被激活以消除自由基带来的损伤,在该系统中,GPx 借助 GSH 传递电子消除有机物或无机过氧化物生成 GSSG,而 GR 则将 GSSG 还原为 GSH 循环利用^[14],机体自身通过增加 GPx 和 GR 活性水平改善体内的氧化还原环境,从而消除有害环境的影响。

本研究结果显示:(1)在由乙肝诱导的肝损伤个体中,血清 GR 活性水平明显高于表观健康人群,差异有统计学意义($P<0.001$)。按性别统计,肝损伤组男性与女性血清 GR 活性水平均高于对照组。前期本研究组已报道,在表观健康人群中,男性血清 GR 活性水平明显高于女性,分别为 39~72 U/L 和 41~65 U/L^[15]。本研究中肝损伤组男、女性不存在差异,

这可能是由于在临床实践中,男性肝炎患者数量明显多于女性,导致女性研究对象占比较少(22.1%),未体现出差异。(2)ALT 主要存在于肝细胞细胞质中,当肝损伤时,只要 1%的肝细胞发生坏死,血清 ALT 水平急剧升高,是最敏感的肝源性生物标志物。ALP 主要存在于肝细胞血窦侧肝窦状隙表面,在急、慢性肝炎时血清 ALP 水平呈轻度或中度上升。通过多因素线性回归分析可知,GR 与 ALT 和 ALP 的标准化回归系数分别为 0.331 和 0.319,说明 ALT 和 ALP 与 GR 均呈正相关,且对 GR 活性水平影响较大。该研究结果间接说明,GR 与 ALT 一样,在肝损伤初期,细胞膜通透性增强时,自肝细胞释放至血清中。同时,与 ALT 和 ALP 的强相关性也可说明,血清 GR 活性水平升高是由肝损伤导致的。GR 与 AST 呈弱相关($r=0.113$),与 TBIL 无相关性,说明 GR 具有独立性,可为现有常规肝功能检测指标提供补充,且不受年龄影响。(3)二分类 Logistic 回归分析结果显示,血清 ALT、AST 和 GR 活性水平升高在单因素和多因素回归分析中均是由乙肝引起的肝损伤独立危险因子,其中血清 GR 活性水平每增加 1 U/L,肝损伤的风险升高 1.086 倍。而 ALP 水平升高在多因素回归分析中不是独立的危险因子,这可能是由于 ALP 的代谢释放机制不同,ALP 经胆管排泄,肝损伤时,肝细胞对其摄取发生功能异常,从而使 ALP 在脂膜上渗透进入血液循环。(4)ROC 曲线分析结果显示,血清 GR 活性水平对乙肝患者肝损伤的诊断界值为 59.5 U/L,与近年报道的参考区间有重叠^[15],在临床实践中应结合其他生物标志物综合考量,并在后续研究中进一步优化。血清 GR 活性水平的 AUC 为 0.899,灵敏度为 82.7%,特异度为 85.3%,诊断效能次于 ALT 和 AST,但优于 TBIL 和 ALP。

4 结 论

本研究证实,血清 GR 活性水平升高与乙肝引起的肝损伤明显相关,检测血清 GR 活性水平可作为辅助诊断、治疗各类肝病,评估肝损伤程度的方法。但需要指出的是,本研究仅采用了常见的由乙肝引起的肝损伤个体作为研究对象,未考虑其他肝脏疾病类型,需在后续研究中进一步验证其临床价值。

参考文献

[1] XIAO J, WANG F, WONG N, et al. Global liver disease burdens and research trends: analysis from a Chinese perspective[J]. J Hepatol, 2019, 71(1): 212-221.

[2] HOU X, YE F, LI X, et al. Immune response involved in liver damage and the activation of hepatic progenitor cells during liver tumorigenesis[J]. Cell Immunol, 2018, 326

(1): 52-59.

[3] DEPONTE M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(5): 3217-3266.

[4] COUTO N, WOOD J, BARBER J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network[J]. Free Radical Bio Med, 2016, 95(1): 27-42.

[5] POPRAC P, JOMOVA K, SIMUNKOVA M, et al. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases[J]. Trends Pharmacol Sci, 2017, 38(7): 592-607.

[6] DI MEO S, VENDITTI P. Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 9829176.

[7] WANG X, SHI C, CHEN G, et al. Characterization of recombinant glutathione reductase from antarctic yeast rhodotorula mucilaginosa[J]. Polar Biol, 2019, 42(11): 2249-2258.

[8] HUO H Z, WANG B, LIANG Y K, et al. Hepatoprotective and antioxidant effects of licorice extract against CCl4-induced oxidative damage in rats[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(10): 6529-6543.

[9] DJORDJEVIC J, DJORDJEVIC A, ADZIC M, et al. Fluroxetine affects antioxidant system and promotes apoptotic signaling in Wistar rat liver[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 659(1): 61-66.

[10] KORUK M, TAYSI S, SAVAS M C, et al. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Ann Clin Lab Sci, 2004, 34(1): 57-62.

[11] ISKUSNYKH I Y, POPOVA T N, AGARKOV A A, et al. Expression of glutathione peroxidase and glutathione reductase and level of free radical processes under toxic hepatitis in rats[J]. J Toxicol, 2013, 2013: 870628.

[12] IVANOV A V, BARTOSCH B, SMIRNOVA OA, et al. HCV and oxidative stress in the liver[J]. Viruses, 2013, 5(2): 439-469.

[13] ZHU Z, DU S, DU Y, et al. Glutathione reductase mediates drug resistance in glioblastoma cells by regulating redox homeostasis[J]. J Neurochem, 2017, 144(1): 93-104.

[14] PASHKOV A N, POPOV S S, SEMENIKHINA A V, et al. Glutathione system state and activity of some NADPH-producing enzymes in rats liver under melatonin action at norm and toxic hepatitis[J]. Bull Exp Biol Med, 2005, 139(5): 520-524.

[15] 李淑丽, 陆善词, 王军, 等. 表观健康成人血清谷胱甘肽还原酶参考区间的建立[J]. 检验医学, 2019, 34(10): 908-912.