

## β 2-微球蛋白与脑血管疾病的相关性研究进展

张璇 丰宏林

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 丰宏林, Email: Fenghonglin567@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.016

**【摘要】** 目前脑血管疾病的发病率不断增长, 虽然在治疗方面已经取得了很大的突破, 但其病死率及致残率仍然非常高。研究表明, 血清 β 2-微球蛋白与脑血管疾病有显著的相关性, 现结合文献对该相关性的研究进展作一综述。

**【关键词】** 脑血管疾病; β 2-微球蛋白; 综述

**Correlation between β 2-microglobulin and cerebrovascular diseases** Zhang Xuan, Feng Honglin  
Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China  
Corresponding author: Feng Honglin, Email: Fenghonglin567@sina.com

**【Abstract】** At present, the incidence of cerebrovascular diseases is constantly increasing. Although cerebrovascular diseases have made great breakthroughs in the treatment, their mortality and disability rates are still very high. Studies have shown that serum β 2-microglobulin and cerebrovascular disease have a significant correlation. This paper is to review the research progress on the relationship between serum β 2-microglobulin and cerebrovascular disease with literature.

**【Key words】** Cerebrovascular disease; β 2-microglobulin; Review

如今我国脑血管疾病的发病率越来越高, 其发生机制及危险因素已逐渐成为医学研究的重点。目前已被证实的危险因素包括高血压病、糖尿病、高脂血症及高同型半胱氨酸血症等。鉴于脑血管疾病高发病率及死亡率的风险, 寻找和识别更多的危险因素就具有了重要意义。近年一些新的脑血管疾病危险因素陆续得到发现, 一个潜在的风险标志就是 β 2-微球蛋白(β 2-MG)。血清 β 2-MG 之前一

直作为评估肾小球滤过率的指标而广泛应用于临床, 其在肾损伤早期即可出现比肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)更为敏感的变化。最近研究发现 β 2-MG 与心血管疾病或冠心病死亡率之间存在关联, 然而关于 β 2-MG 与脑血管疾病或脑血管疾病亚型之间的关联知之甚少。β 2-MG 与脑血管疾病间存在相关性的机制可能是参与了动脉粥样硬化的发生发展过程及肾功能的损伤。另外推测, β 2-MG 还能反映其

- 
- [23] Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, et al. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2012, 24(3): 349-353. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11110325.
- [24] Winward C, Sackley C, Metha Z, et al. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke[J]. Stroke, 2009, 40(3): 757-761. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.527101.
- [25] Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue[J]. Cerebrovasc Dis, 2001, 12(2): 75-81. DOI: 10.1159/000047685.
- [26] Chestnut TJ. Fatigue in stroke rehabilitation patients: a pilot study[J]. Physiother Res Int, 2011, 16(3): 151-158. DOI: 10.1002/pri.476.
- [27] Kutlubaev MA, Duncan FH, Mead GE. Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review[J]. Acta Neurol Scand, 2012, 125(4): 219-227. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01618.x.
- [28] De Doncker W, Dantzer R, Ormstad H, et al. Mechanisms of poststroke fatigue[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(3): 287-293. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316007.
- [29] Ormstad H, Aass HC, Amthor KF, et al. Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients[J]. J Neurol, 2011, 258(4): 670-676. DOI: 10.1007/s00415-011-5962-8.

(收稿日期: 2017-12-14)

(本文编辑: 赵静姝)

他危险因素的持续时间和严重程度。现就  $\beta 2$ -MG 参与脑血管疾病发生、发展的相关研究作以综述。

### 一、 $\beta 2$ -MG 的概述

$\beta 2$ -MG 是由瑞典人 Berggard 于 1968 年首次发现的,该蛋白是将肾小管蛋白尿在体外分离纯化所得到<sup>[1]</sup>。它的基因编码位于人第 15 号染色体上,因其蛋白分子量较小(相对分子质量为 11 700),电泳显带于  $\beta 2$  区而得名。

$\beta 2$ -MG 是一种非糖基化多肽,是主要组织相容性复合物的一部分,其在所有有核的人类细胞和血小板上均有发现。在代谢的过程中,它会逐渐与细胞表面的人类淋巴细胞抗原分离,然后释放入血,另外,在人体的尿液、唾液等其他体液当中也能检测到  $\beta 2$ -MG。95% 的  $\beta 2$ -MG 会被肾小球滤过,99.9% 是在肾小管近端以胞饮的方式被重吸收,然后被溶酶体降解,不再回流到血液,从而在尿液中只有 0.3% 过滤的  $\beta 2$ -MG 被发现。特定的肾脏损伤和疾病导致高分子量蛋白质由肾小球泄漏,这导致肾小管中的出现高蛋白负荷,其与管状  $\beta 2$ -MG 摄取竞争并增加其排泄, $\beta 2$ -MG 浓度升高数百倍。因此通过  $\beta 2$ -MG 的变化可反映肾小球的滤过的功能是否受损或负荷是否增加的情况。目前监测肾功能的标准如血 BUN 或 SCr 是肾损伤的晚期指标,在肾功能损害早期对血  $\beta 2$ -MG 进行检测的敏感性相对更高。血  $\beta 2$ -MG 一般用于估计肾小球滤过率,肾小球滤过率的下降可能表明与亚临床血管疾病及心血管疾病事件相关,所以  $\beta 2$ -MG 可作为评估心血管疾病风险的标志物。

血浆中  $\beta 2$ -MG 水平昼夜变化幅度小,相对恒定。有研究指出, $\beta 2$ -MG 水平在不同性别组间比较差异无统计学意义,但其与年龄呈正相关,多项研究指出血  $\beta 2$ -MG 水平随年龄水平逐渐升高<sup>[2]</sup>,在老年人群中的水平明显增高,可以将其作为预测总死亡率的独立因素。所以,在不同年龄组的人群, $\beta 2$ -MG 的参考值范围应有所不同。此外, $\beta 2$ -MG 浓度会受甲状腺激素水平的影响,血清中  $\beta 2$ -MG 浓度与甲状腺激素的水平呈正相关<sup>[3]</sup>。

### 二、 $\beta 2$ -MG 与脑血管疾病

1. 动脉粥样硬化:有研究<sup>[4]</sup>显示  $\beta 2$ -MG 与高密度脂蛋白(HDL-C)水平呈负相关,与动脉硬化独立危险因素脂蛋白(a)呈正相关,验证了其于动脉粥样硬化潜在风险的相关性。可能的机制:在动脉粥样硬化的发生及发展过程中,局部炎症的存在始终是最为关键的因素。以往的研究显示动脉粥样硬

化患者的炎症调节剂 C-反应蛋白会增加,其他血管疾病的生物标志物包括促炎性细胞因子(如 IL-6)和可溶性黏附分子(如细胞间黏附分子-1,血管黏附分子-1 和 E-选择素)。血清  $\beta 2$ -MG 在炎症启动阶段发挥重要作用,可能为炎症的始动作用因子,因而参与到动脉粥样硬化的发生、发展过程中<sup>[5-6]</sup>,并通过参与血管壁中的淀粉样蛋白形成而损伤血管<sup>[7-8]</sup>。在动脉粥样硬化发生、发展过程中,局部炎症反应始终存在,导致血管内皮细胞下大量的激活的 T 淋巴细胞聚集,因此,局部细胞  $\beta 2$ -MG 合成增加,血清中的  $\beta 2$ -MG 浓度就会升高。随着动脉硬化危险分级的增加,血清  $\beta 2$ -MG 的浓度增加。研究表明,血清  $\beta 2$ -MG 水平在脑动脉粥样硬化的患者体内明显升高,对脑动脉硬化的诊断具有一定的临床意义<sup>[9]</sup>。另有研究显示,血清  $\beta 2$ -MG 参与冠状动脉粥样硬化形成过程,并可反映病变的严重程度<sup>[10]</sup>。邢帅等<sup>[11]</sup>测定具有外周动脉硬化患者体内的血清  $\beta 2$ -MG 水平,发现其明显升高。

2. 脑梗死:国外有一项关于妇女健康计划数据的研究<sup>[12]</sup>表明, $\beta 2$ -MG 增加 30%,总卒中风险增加 18%,但是这项研究没有探讨肾功能是否改变了这种关联。还有一项包含男性和女性的社区动脉粥样硬化风险研究<sup>[13]</sup>中发现,无论有无慢性肾脏疾病,较高的  $\beta 2$ -MG 水平与脑血管疾病和卒中的风险增加相关。近期有研究<sup>[14]</sup>显示  $\beta 2$ -MG 水平升高会增加中年女性缺血性卒中事件风险。另有研究<sup>[15]</sup>提示血清  $\beta 2$ -MG 浓度可作为脑梗死近期预后的影响因素, $\beta 2$ -MG 浓度高的脑梗死患者预后较差。

其可能机制为脑梗死患者体内血清  $\beta 2$ -MG 水平的增高,考虑可能与患者体内存在炎症反应的激活、免疫状态的变化及应激状态等因素有关<sup>[16]</sup>。中枢神经系统的免疫反应与中枢神经系统以外的全身免疫反应并无紧密的依赖关系,但免疫活性细胞和单核巨噬细胞可以进入脑内,脑部有病变时星形细胞和少突细胞可被激活,并激活单核细胞和巨噬细胞的功能,星形细胞对来自巨噬细胞和 T 细胞的各种因子起反应。之前有一项横断面研究观察到,较高的  $\beta 2$ -MG 水平与较高的超敏 C-反应蛋白水平之间存在关联,提示炎症可解释  $\beta 2$ -MG 与缺血性卒中风险之间的关联。此外,较高的  $\beta 2$ -MG 水平与偶发性的外周动脉疾病和外周动脉疾病的严重程度有关,提示  $\beta 2$ -MG 可能通过动脉粥样硬化发挥作用。 $\beta 2$ -MG 水平与血栓源性缺血性卒中相关,但与栓塞性无关,可进一步支持  $\beta 2$ -MG 水平受动脉粥

样硬化的影响<sup>[14]</sup>。

此外,急性脑梗死患者体内往往存在应激反应,导致下丘脑-垂体-肾上腺轴的分泌的抗利尿激素、肾素及血管紧张分泌增加,作用于肾脏入球及出球小动脉,使肾脏小血管收缩,肾脏血流量减少,导致肾小球滤过率下降,促使  $\beta$  2-MG 从肾脏的排除减少,血清  $\beta$  2-MG 浓度升高<sup>[17]</sup>。

3. 短暂性脑缺血发作(TIA): 张平等<sup>[18]</sup>根据血清  $\beta$  2-MG 水平将研究对象分为低危 TIA 组和高危 TIA 组,结果显示高危 TIA 组的患者血清  $\beta$  2-MG 水平要显著高于低危 TIA 组的患者,且血清  $\beta$  2-MG 水平可能与 TIA 患者预后有关。在对 TIA 进行诊断及其终点事件进行评估时,血清  $\beta$  2-MG 水平可作为参考指标。该研究考虑  $\beta$  2-MG 可能通过参与氧化应激损伤的机制从而导致了 TIA 的发生<sup>[19]</sup>。预计未来可以通过调节血清  $\beta$  2-MG 水平来对抗氧化应激损伤,从而降低患者由 TIA 发展为脑梗死的概率。

4. 脑小血管疾病: 脑小血管疾病指由于内源性小血管病变导致的一系列神经影像学、病理学和相关临床特征的综合征。主要的临床表现可以无任何特殊症状,也可以表现为局灶性神经功能异常,甚至是总体的神经功能障碍和痴呆<sup>[20-21]</sup>。有研究显示,与健康对照组相比,单发腔梗组及腔梗合并白质病变组  $\beta$  2-MG 的水平更高<sup>[22]</sup>。脑小血管病的主要血管病理改变为小动脉硬化,最常见的包括微粥样硬化斑、脂质玻璃样变性、纤维素样坏死及微动脉瘤<sup>[23-25]</sup>。脑与肾脏在血流动力学方面具有一定的相似性<sup>[26]</sup>,两者的血管床阻力均很低,对血压的波动比较敏感,因此在某些危险因素的作用下,小血管很容易发生痉挛甚至出现内皮损伤及脂质的透明样变性,因此认为肾脏的血管疾病可以反映脑部存在小血管病变。

5. 脑出血: 通过与健康对照组比较,宫殿荣等<sup>[27]</sup>研究发现发病一周内的脑出血患者的血清  $\beta$  2-MG 含量明显升高推测是由于脑组织发生了急性病变,脑部中枢神经系统对自主神经和内分泌的调节受到直接影响;在这种应激状态下,交感神经功能出现亢进,释放大量的肾素及血管紧张素- II,从而导致肾血流量减少,进一步出现肾小球的滤过率的下降,因此血清中的  $\beta$  2-MG 出现升高。

### 三、小结

综上所述,  $\beta$  2-MG 与脑血管疾病的发病有着密切联系,特别是对于脑梗死的患者来说,其血清  $\beta$  2-MG 的浓度会随着病情严重程度而增加。

$\beta$  2-MG 可通过促进动脉粥样硬化形成参与脑血管病的发生、发展,而且是脑血管疾病终点事件的重要预测指标。以往对脑血管疾病的诊断一般是依据临床症状、体征变化以及影像学特点,但往往无法及时对脑血管疾病的病情变化及进展过程进行预测判断,存在一定的时空滞后因素。因此对潜在的脑血管病患者及早进行  $\beta$  2-MG 检测,可以识别高危患者,对其及早进行综合治疗,从而有可能避免脑血管疾病进展的发生。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 资料收集、论文撰写为张璇,构思与设计、论文修订、审校为丰宏林

### 参 考 文 献

- [1] Berggård I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight beta-2-globulin occurring in human biological fluids[J]. J Biol Chem, 1968, 243(15): 4095-4103.
- [2] Dong XM, Cai R, Yang F, et al. Predictive value of plasma  $\beta$  2-microglobulin on human body function and senescence[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(11): 2350-2356.
- [3] 乔维洲, 宋晶. 甲状腺疾病患者  $\beta$  2 微球蛋白水平与甲状腺激素水平的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(20): 2684-2685. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.20.020. Qiao WZ, Song J. A relative analysis between serum  $\beta$  2-microglobulin and thyroid hormone in thyroid diseases[J]. Int J Lab Med, 2013, 34(20): 2684-2685.
- [4] 董灵敏, 张剑, 阳帆. 血清  $\beta$  2-微球蛋白检测价值分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(68): 7-11.
- [5] Xie J, Yi Q. Beta2-microglobulin as a potential initiator of inflammatory response[J]. Trends Immunol, 2003, 24(5): 228-230.
- [6] Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, et al. Relationship of beta2-microglobulin to arterial stiffness in Japanese subjects[J]. Hypertens Res, 2005, 28(6): 505-511. DOI: 10.1291/hypres.28.505.
- [7] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350(14): 1387-1397. DOI: 10.1056/NEJMoa032804.
- [8] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women[J]. N Engl J Med, 2000, 342(12): 836-843. DOI: 10.1056/NEJM200003233421202.
- [9] 邓珊, 余军红, 翁保慧, 等. 颈动脉粥样硬化斑块形成的相关因素分析[J]. 医学综述, 2011, 17(24): 3835-3836. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2011.24.056. Deng S, Yu JH, Weng BH, et al. The Study on the Factors of the Formation of Carotid Atherosclerotic Plaque[J]. Medical Recapitulate, 2011, 17(24): 3835-3836.
- [10] 任可可, 宿克昌. 血清胱抑素 C 及  $\beta$  2-微球蛋白检测与冠心病的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(5): 554-555.
- [11] 邢帅, 陈剑秋, 李艳奎. 血浆  $\beta$  2-MG 及 HCY 在下肢动脉粥样

- 硬化的风险分级和预后评估中的价值[J].中国普通外科杂志, 2012, 21(6): 670-675.
- Xing S, Chen JQ, Li YK. Values of plasma  $\beta$  2-microglobulin and homocysteine for risk rating and prognosis estimation in patients with lower extremity atherosclerotic disease[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2012, 21(6): 670-675.
- [ 12 ] Prentice RL, Zhao S, Johnson M, et al. Proteomic risk markers for coronary heart disease and stroke: validation and mediation of randomized trial hormone therapy effects on these diseases[J]. Genome Med, 2013, 5(12): 112. DOI: 10.1186/gm517.
- [ 13 ] Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, et al. Cardiac and kidney markers for cardiovascular prediction in individuals with chronic kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(8): 1770-1777. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303465.
- [ 14 ] Rist PM, Jiménez MC, Rexrode KM. Prospective association between  $\beta$  2-microglobulin levels and ischemic stroke risk among women[J]. Neurology, 2017, 88(23): 2176-2182. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004006.
- [ 15 ] 刘洋, 代瑞宁, 傅佳. 血清  $\beta$  2-微球蛋白与脑梗死神经功能缺损程度及近期预后关系的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(12): 1099-1101.
- Liu Y, Dai RN, Fu J. The relationship between the serum beta2-microglobulin and cerebral infarction and its severity and recent prognosis[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Disease, 2015, 32(12): 1099-1101.
- [ 16 ] 岑千红. 脑梗死患者血清 TNF-a、 $\beta$  2-MG 含量探讨[J]. 放射免疫学杂志, 2003, 16(2): 104.
- [ 17 ] Hasegawa A, Naruse M, Hitoshi S, et al. Regulation of glial development by cystatin C[J]. J Neurochem, 2007, 100(1): 12-22. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04169.x.
- [ 18 ] 张平, 易毅利, 曾丹.  $\beta$  2 微球蛋白对非致残性缺血性脑血管病氧化应激损伤机制研究[J]. 现代医学与健康研究, 2017, 1(4): 32-33.
- [ 19 ] Tsai NW, Chang YT, Huang CR, et al. Association between oxidative stress and outcome in different subtypes of acute ischemic stroke [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 256879. DOI: 10.1155/2014/256879.
- [ 20 ] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病诊治的专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10): 893-896. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.10.030.
- [ 21 ] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(5): 483-497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
- [ 22 ] 程娟, 刘晓敏, 韩丽珠, 等. 肾小球滤过率、尿微量蛋白在老年患者脑小血管病中的意义[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(3): 257-260. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2015.03.011.
- Cheng J, Liu XM, Han LZ, et al. Significance of GFR and microalbuminuria in elderly patients with cerebral vascular lesions [J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2015, 18(3): 257-260.
- [ 23 ] Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction [J]. Ann Neurol, 2009, 65: 194-202. DOI: 10.1002/ana.21549.
- [ 24 ] Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes [J]. Int J Stroke, 2012, 7(1): 36-46. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00725.x.
- [ 25 ] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(7): 689-701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- [ 26 ] Nissenson AR, Pereira BJ, Collins AJ, et al. Prevalence and characteristics of individuals with chronic kidney disease in a large health maintenance organization [J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(6): 1177-1183. DOI: 10.1053/ajkd.2001.24520.
- [ 27 ] 宫殿荣, 梁建华, 李守社, 等. 急性脑卒中血清、尿、脑脊液  $\beta$  2-微球蛋白的临床研究[J]. 泰山医学院学报, 2001, 22(1): 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2001.01.015.
- Gong DR, Liang JH, Li SS, et al. Study on  $\beta$  2-MG Levels in Serum, Urine, Cerebrospinal Fluid of the Patients with Acute Stroke [J]. Journal of Taishan Medical College, 2001, 22(1): 39-41.

(收稿日期: 2017-11-28)

(本文编辑: 赵静姝)