

$\beta 2$ 微球蛋白与脑白质高信号严重程度的相关性及其预测价值

王 菲^{1,2}, 刘婷婷^{1,2}, 贺 军², 夏明武², 王嵘峰^{1,2}

摘要: 目的 探讨血清 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2M$)与脑白质高信号(WMHs)严重程度的相关性及其对WMHs严重程度的预测价值。方法 连续性收集2021年12月—2024年4月在合肥市第二人民医院住院且头部MRI符合WMHs影像学特征的患者。使用Fazekas量表评估脑室周围白质高信号(PWMHs)和深部白质高信号(DWMHs)严重程度。根据两部位评分之和,0~2分为无或轻度WMHs组,3~6分为中重度WMHs组;根据两部位评分之差 ≥ 1 分,将患者分为优势PWMHs(pred-PWMHs)和优势DWMHs(pred-DWMHs)亚组。各亚组进一步分为轻度(Fazekas评分1)及中重度组(Fazekas评分2~3)。采用单因素及多因素Logistic回归分析整体WMHs、PWMHs和DWMHs的独立危险因素。采用ROC曲线评价 $\beta 2M$ 对整体中重度WMHs的预测价值。结果 本研究共纳入346例患者。单因素分析显示,年龄、高血压、纤维蛋白原、同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素C、总胆固醇、LDL-C、肾小球滤过率(eGFR)、 $\beta 2M$ 与WMHs严重程度相关(P 均 < 0.05);多因素Logistic回归分析显示,年龄、高血压、 $\beta 2M$ 是中重度WMHs的独立危险因素(P 均 < 0.05)。ROC曲线分析显示, $\beta 2M$ 界值为2.295时,对中重度WMHs(AUC=0.673, $P<0.001$)有一定预测价值。在亚组分析中, $\beta 2M$ 也是中重度PWMHs的独立危险因素($P=0.048$),但和DWMHs的严重程度没有相关性。结论 血清 $\beta 2M$ 水平与WMHs及PWMHs的严重程度存在相关性,与DWMHs无关; $\beta 2M$ 对中重度WMHs有一定的预测价值。

关键词: 脑小血管病; 脑白质高信号; $\beta 2$ 微球蛋白; 磁共振成像

中图分类号:R743

文献标识码:A

Association between $\beta 2$ -microglobulin and the severity of white matter hyperintensities and the predictive value of $\beta 2$ -microglobulin WANG Fei, LIU Tingting, HE Jun, et al. (Department of Neurology, The Second People's Hospital of Hefei Affiliated to Bengbu Medical University, Hefei 230011, China)

Abstract: Objective To investigate the association between serum $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2M$) and the severity of white matter hyperintensities (WMHs) in patients with cerebral small vessel disease (CSVD), as well as the value of $\beta 2M$ in predicting the severity of WMHs. **Methods** This study was conducted among the patients who were consecutively admitted to The Second People's Hospital of Hefei from December 2021 to April 2024 and whose cranial MRI findings were consistent with the radiological features of WMHs. The Fazekas scale was used to assess the severity of periventricular white matter hyperintensities (PWMHs) and deep white matter hyperintensities (DWMHs). According to the sum of the scores of the above two regions, the patients with 0–2 points were enrolled as none or mild WMHs group, and those with 3–6 points were enrolled as moderate or severe WMHs group; according to a difference of ≥ 1 point between the scores of the two regions, the patients were divided into predominant PWMHs (pred-PWMHs) subgroup and predominant DWMHs (pred-DWMHs) subgroup, and each subgroup was further divided into mild group (with a Fazekas score of 1 point) and moderate or severe group (with a Fazekas score of 2–3 points). The univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify independent risk factors for overall WMHs, PWMHs, and DWMHs. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to assess the value of $\beta 2M$ in predicting moderate or severe overall WMHs. **Results** A total of 346 patients were enrolled in the study. The univariate analysis showed that age, hypertension, fibrinogen, homocysteine, cystatin C, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, eGFR, and $\beta 2M$ were associated with the severity of WMHs (all $P<0.05$), and the multivariate logistic regression analysis showed that age, hypertension, and $\beta 2M$ were independent risk factors for moderate or severe WMHs (all $P<0.05$). The ROC curve analysis showed that at the cut-off value of 2.295, $\beta 2M$ had a certain value in predicting moderate or severe WMHs, with an area under the ROC curve of 0.673 ($P<0.001$). In the subgroup analysis, $\beta 2M$ was also identified as an independent risk factor for moderate or severe PWMHs ($P=0.048$), while no association was observed between $\beta 2M$ and the severity of DWMHs. **Conclusion** The serum level of $\beta 2M$ is associated with the severity of WMHs and PWMHs, but it is not associated with DWMHs. Furthermore, $\beta 2M$ has a certain value in predicting moderate or severe WMHs.

Key words: Cerebral small vessel disease; White matter hyperintensities; $\beta 2$ -Microglobulin; Magnetic resonance imaging

脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)是老龄人群中最常见的脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)亚型。基于社区60岁以上人群的患病率调查发现,65%~96%的调查对象存在WMHs^[1]。WMHs是卒中、认知障碍明确的

收稿日期:2025-02-20;修订日期:2025-05-10

基金项目:合肥市卫生健康委员会应用医学研究项目(Hwk2022zd004)

作者单位:(1. 蚌埠医科大学附属合肥市第二人民医院神经内科,安徽合肥230011;2. 合肥市第二人民医院神经内科,安徽合肥230011)

通信作者:王嵘峰,E-mail:wrf1611@163.com

危险因素^[2,3],近期一项研究通过中介效应分析明确了高血压等常见的脑血管病危险因素对卒中和认知障碍的发生有26.3%是通过WMHs间接介导的^[4]。WMHs的形成可能与多种病理生理机制密切相关,诸如血管病变、炎症级联反应、血脑屏障破坏、神经变性及遗传易感性等因素的相互作用^[5,6]。因此,寻找不同机制背后潜在的生物学标志物可能对WMHs的分层,早期预防及干预手段的选择等具有重要意义。

CSVD和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)均是实质器官小血管或其附属屏障损伤导致的慢性进展性疾病,二者可能存在相似的病理生理背景。估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降被发现与WMHs严重程度相关^[7]。 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2M$)是近年来发现的一种新型内源性肾脏生物学标志物,研究表明,其血清水平的升高不仅能够敏感地反映肾小球滤过功能的异常,还能够作为近端肾小管功能障碍的早期指标。与eGFR相比, $\beta 2M$ 的变化往往早于血清肌酐的升高,提示其在肾功能损伤预测中的敏感性优于eGFR^[8]。血清 $\beta 2M$ 升高不仅在CKD透析患者中增加心血管事件和全因死亡风险^[9],也被发现与卒中等神经系统疾病相关^[10]。最近的研究表明, $\beta 2M$ 升高不仅与动脉粥样硬化有关^[9],也是缺血性卒中复发的独立预测因素^[11]。 $\beta 2M$ 能否作为可靠的生物学标志物反映脑小血管病变严重程度,值得进一步探讨。近期一项观察性研究初步证实了 $\beta 2M$ 对WMHs严重程度的预测价值,但未评估eGFR水平及其对 $\beta 2M$ 预测价值的影响^[12]。本研究以WMHs患者为研究对象,检测基线血 $\beta 2M$ 水平及eGFR等相关临床资料,分别探讨其与脑室周围白质高信号(PWMHs),深部白质高信号(DWMHs)和总体WMHs严重程度的相关性和预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 连续性收集2021年12月—2024年4月在合肥市第二人民医院神经内科住院,经头部MRI明确符合脑小血管病WMHs亚型的患者。

纳入标准:(1)入选者年龄 ≥ 40 岁;(2)WMHs头部MRI符合CSVD影像标准(Standards For Reporting Vascular Changes on Neuroimaging, STRIVE)中WMHs亚型表现^[13];(3)临床资料完整。排除标准:(1)排除急性缺血性脑卒中及脑积水患者;(2)排除有潜在心源性栓塞来源的患者;(3)排除有合并感染、肿瘤、血液系统疾病的患者;(4)排除可能是脑淀粉样血管病,遗传性、炎性及免疫介导性脑小血管病患者。

1.2 资料收集 详细收集所有入组患者的人

口学资料、脑血管危险因素(吸烟、饮酒史、高血压、糖尿病、脑卒中或TIA病史)、身体质量指数等。入院次日常规抽取静脉血行生化、凝血全套、糖化血红蛋白等检测,详细记录肌酐、尿素氮、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、胱抑素C、同型半胱氨酸、纤维蛋白原、糖化血红蛋白以及 $\beta 2M$ 。根据简化MDRD公式计算eGFR, $eGFR < 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 提示肾小球滤过功能受损。以放射免疫法检测 $\beta 2M$ 水平,正常参考值:1.3~2.7 mg/L。

1.3 影像学检查 采用德国西门子公司1.5T磁共振仪(型号:Avanto Iclass)进行头部MRI影像学评估,序列包括 T_1WI 、 T_2WI 、液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)和弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)。使用Annet医学影像管理系统分析患者MRI影像学表现,记录不同部位WMHs严重程度。WMHs定义为侧脑室周围或皮质下深部白质区域 T_2WI 和FLAIR高信号以及 T_1WI 等或低信号病变^[13]。根据Fazekas量表:评估脑室旁及深部白质高信号,两部位相加得到总分(Fazekas总分0~2分为无或轻度WMHs,3~6分为中重度WMHs)^[14]。鉴于脑室周围及深部WMHs常同时发生,为分别对PWMHs和DWMHs的危险因素进行探讨;根据脑室周围及深部Fazekas评分之差 ≥ 1 将患者分为优势脑室周围白质高信号(pred-PWMHs)亚组和优势深部白质高信号(pred-DWMHs)亚组,各亚组根据Fazekas量表进一步分为轻度(Fazekas评分1)及中重度组(Fazekas评分2~3)^[15]。MRI影像资料由2名神经内科副主任医师以上资质医师进行盲评,如结果不一致,则通过协商达成一致。

1.4 统计学方法 本研究使用SPSS 25.0软件进行统计分析;符合正态分布的定量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,不符合正态分布的定量资料用中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或Mann-Whitney U 秩和检验;定性资料用频数和百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验或Fisher精确概率法检验。单因素Logistic回归分析中 $P < 0.10$ 的变量纳入多因素Logistic回归模型,计算优势比(odds ratio, OR)和95%可信区间(confidence interval, CI)。对 $\beta 2M$ 进行受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析,并计算曲线下面积(area under curve, AUC)以及界值。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

共收集420例符合纳入标准的患者,排除2例重度脑积水、20例伴有潜在栓塞风险病因、23例合并肿瘤或血液系统疾病、7例可能是脑淀粉样血管病以及22例基线临床资料不全的患者,最终

346例患者纳入研究,平均年龄(68.7 ± 11.1)岁,其中男性170例,中重度WMHs占比47.1%。进入亚组间比较的PWMHs共99例,DWMHs共91例,其中中重度PWMHs、DWMHs占比分别为44.4%、64.8%。

2.1 不同严重程度的WMHs临床资料及单因素 Logistic 回归分析 本研究中共纳入无或轻度WMHs患者183例,中重度163例;组间比较及单因

素 Logistic 回归提示中重度WMHs组年龄($P < 0.001$),高血压($P < 0.001$)的患病率高于无或轻度WMHs组。中重度WMHs组血浆纤维蛋白原、Hcy、胱抑素C、 $\beta 2M$ 水平均高于无或轻度WMHs组(P 均 < 0.05)。中重度WMHs组基线总胆固醇($P = 0.025$)、LDL-C($P = 0.012$)水平低于无或轻度WMHs组。在中重度WMHs组中,eGFR < 90 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2)患者比例高于轻度WMHs组($P < 0.001$)(见表1)。

表1 不同严重程度的WMHs的临床资料及单因素 Logistic 回归分析

| 变量 | 无或轻度组($n=183$) | 中重度组($n=163$) | OR(95%CI) | P值 |
|------------------------------------------|------------------|------------------|---------------------|--------|
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 65.3 \pm 10.5 | 72.5 \pm 10.5 | 1.067(1.044~1.091) | <0.001 |
| 男性[$n(\%)$] | 93(50.8) | 77(47.2) | 0.866(0.567~1.322) | 0.506 |
| 吸烟史[$n(\%)$] | 51(27.9) | 31(19.0) | 0.608(0.366~1.010) | 0.054 |
| 饮酒史[$n(\%)$] | 35(19.1) | 20(12.3) | 0.591(0.326~1.073) | 0.084 |
| 高血压[$n(\%)$] | 116(60.7) | 125(80.6) | 2.405(1.487~3.890) | <0.001 |
| 糖尿病[$n(\%)$] | 48(26.2) | 57(35.0) | 1.512(0.954~2.397) | 0.078 |
| 脑梗病史[$n(\%)$] | 68(37.2) | 75(46.0) | 1.441(0.938~2.215) | 0.096 |
| 高脂血症[$n(\%)$] | 65(34.0) | 47(30.3) | 1.013(0.645~1.590) | 0.956 |
| BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m 2) | 24.30 \pm 3.30 | 24.10 \pm 3.50 | 0.984(0.925~1.048) | 0.617 |
| 纤维蛋白原($\bar{x} \pm s$, g/L) | 3.26 \pm 0.71 | 3.44 \pm 0.65 | 1.467(1.065~2.021) | 0.019 |
| Hcy[$M(P_{25}, P_{75})$, μ mol/L] | 11.5(9.5, 13.9) | 13.2(10.9, 16.5) | 1.060(1.017~1.104) | 0.005 |
| 胱抑素C[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L] | 1.10(0.98, 1.30) | 1.30(1.08, 1.60) | 2.770(1.551, 4.948) | 0.001 |
| 总胆固醇[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L] | 4.27 \pm 1.01 | 4.08 \pm 1.02 | 0.782(0.631~0.969) | 0.025 |
| 甘油三酯[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L] | 1.39(0.95, 1.85) | 1.27(0.84, 1.74) | 0.908(0.738~1.117) | 0.359 |
| HDL-C[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L] | 1.27 \pm 0.31 | 1.26 \pm 0.30 | 0.789(0.396~1.610) | 0.529 |
| LDL-C[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L] | 2.09(1.71, 2.69) | 1.89(1.41, 2.56) | 0.706(0.538~0.928) | 0.012 |
| 糖化血红蛋白[$M(P_{25}, P_{75})$, %] | 6.10(5.80, 6.60) | 6.10(5.70, 7.00) | 0.982(0.927~1.040) | 0.534 |
| eGFR分级[$n(\%)$] | | | 2.598(1.681~4.013) | <0.001 |
| < 90 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2) | 64(35.6) | 95(58.3) | | |
| ≥ 90 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2) | 119(65.0) | 68(41.7) | | |
| $\beta 2M$ [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L] | 2.06(1.70, 2.36) | 2.44(2.00, 3.09) | 2.358(1.690~3.291) | <0.001 |

注: BMI, 身体质量指数; HDL-C, 高密度脂蛋白; LDL-C, 低密度脂蛋白; eGFR, 估算肾小球滤过率; Hcy, 同型半胱氨酸。

将单因素中 $P < 0.10$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归方程中建模, 结果显示年龄($OR = 1.050$, 95%CI 1.025~1.075, $P < 0.001$)、高血压($OR = 2.007$, 95%CI 1.202~3.349, $P = 0.008$)、 $\beta 2M$ ($OR = 1.635$, 95%CI 1.154~2.317, $P = 0.006$)是中重度WMHs的独立危险因素(见表2模型1)。

2.2 $\beta 2M$ 在预测WMHs严重程度中的灵敏度及特异性分析 在 $\beta 2M$ 预测整体WMHs严重程度的ROC曲线中, 当cut-off值为2.295时, $\beta 2M$ 预测中重度的WMHs敏感度为58%, 特异度为75%, AUC=0.673(95%CI 0.616~0.730)(见图1); 取 $\beta 2M$ 对应cut-off值为2.295将其转化为分类变量纳入WMHs的多因素 Logistic 回归模型2中。结果表明, 当血清 $\beta 2M$ 水平高 ≥ 2.295 mg/L时, 患者存在中重度WMHs的风险将高出1倍以上($OR = 2.184$, 95%CI 1.343~3.552, $P = 0.002$)(见表2模型2)。

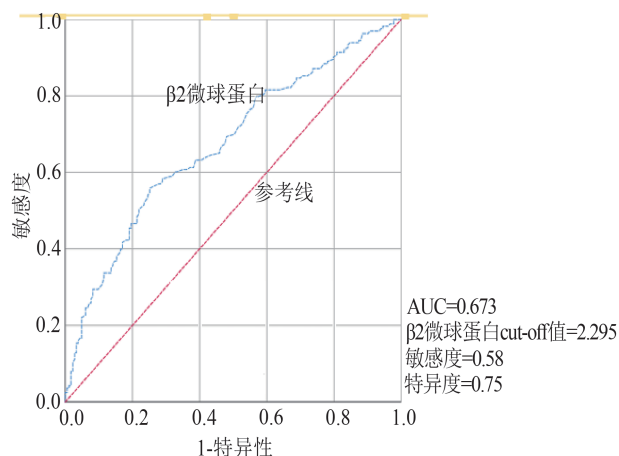


图1 $\beta 2$ 微球蛋白的ROC曲线分析

2.3 不同严重程度 PWMHs 和 DWMHs 的临床资料及单因素 Logistic 回归分析 在 PWMHs 中,轻度 PWMHs 组 55 例,中重度 44 例;与轻度组相比,中重度组患者年龄($P<0.001$)、高血压($P=0.001$)的患病率、血浆 Hcy($P=0.004$)以及 $\beta 2M$ 水平($P<0.001$)均偏高;中重度 PWMHs 组 LDL-C 水平低于轻度组($P=0.027$);在中重度 PWMHs 组中,eGFR $<90\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 患者比例高于轻度 PWMHs 组($P<0.001$)。在 DWMHs 中,轻度 DWMHs 组 32 例,中重度 59 例;组间比较发现,中重度组患者年龄偏大($P=0.013$),且糖尿病的患病率($P=0.036$)及糖化血红蛋白水平($P<0.048$)较轻度组高,高血压患病率及 $\beta 2M$ 水平等未发现组间差异(P 均 >0.05) (见表 1)。

2.4 不同严重程度 PWMHs 和 DWMHs 的多因素 Logistic 回归分析 将单因素中 $P<0.1$ 的变量分别纳入 PWMHs、DWMHs 的多因素 Logistic 回归方程中建模,结果显示年龄($OR=1.079, 95\%CI\ 1.028\sim 1.132, P=0.002$)、男性($OR=3.722, 95\%CI\ 1.213\sim 11.41, P=0.022$)、高血压($OR=4.015, 95\%CI\ 1.086\sim 14.83, P=0.037$)以及 $\beta 2M$ ($OR=3.134, 95\%CI\ 1.012\sim 9.698, P=0.048$)是中重度 PWMHs 的独立危险因素。在 DWMHs 中,鉴于本研究发现高血压和 $\beta 2M$ 与整体 WMHs 严重程度相关,因此将高血压及 $\beta 2M$ 也作为可能的影响因子纳入 DWMHs 的多因素 Logistic 回归方程中,但结果显示只有年龄($OR=1.055, 95\%CI\ 1.011\sim 1.102, P=0.013$)是中重度 DWMHs 的独立危险因素,未发现 $\beta 2M$ 与 DWMHs 的相关性(见表 3)。

表 2 不同严重程度 WMHs 的多因素因素 Logistic 回归分析

| 变量 | OR | 95%CI | P 值 |
|------------------------|-------|-------------|----------|
| 模型 1(基线 $\beta 2M$) | | | |
| 年龄 | 1.050 | 1.025~1.075 | <0.001 |
| $\beta 2M$ | 1.635 | 1.154~2.317 | 0.006 |
| 高血压 | 2.007 | 1.202~3.349 | 0.008 |
| 模型 2(基线 $\beta 2M$ 分组) | | | |
| 年龄 | 1.053 | 1.028~1.078 | <0.001 |
| 高血压 | 1.996 | 1.192~3.343 | 0.009 |
| $\beta 2M\geq 2.295$ | 2.184 | 1.343~3.552 | 0.002 |
| $\beta 2M<2.295$ | 参照 | | |

3 讨论

在针对 WMHs 危险因素的研究中,Koohi 等^[16]基于 41 626 例英国生物样本库研究对象,使用结构方程模型筛选出年龄和高血压是影响 WMHs 严重程度最重要的独立危险因素。但在该模型中,年龄、高血压对 WMHs 的贡献仅为 16% 和 10.5%。因此,WMHs 病因复杂,尚需寻找诸多潜在病因来解释。本研究同样发现年龄及高血压是 WMHs 的独立危险因素,支持上述结论。在既往研究中,肾脏相关生物学标志物如血肌酐,eGFR,尿蛋白,胱抑素 C 等曾被发现与 WMHs 的严重程度相关^[16,17]。本研究发现 eGFR,胱抑素 C 和 $\beta 2M$,虽然在不同严重程度的 WMHs 中存在差异,但仅 $\beta 2M$ 水平是中重度 WMHs 的独立危险因素。与前述研究结果的差异可能与研究对象来自 CSVD 而非 CKD 患者有关,同时也支持 $\beta 2M$ 可能是比 eGFR 和胱抑素 C 更为敏感的肾功能生物学标志物^[9]。

本研究表明,中重度 WMHs 血清 $\beta 2M$ 水平高于无或轻度组,验证了既往的研究结果^[12]。 $\beta 2M$ 是一种分子量约为 11.8 kDa 的小分子蛋白,广泛存在于有核细胞的表面,参与构成主要组织相容性复合体 I 类分子(MHC I),对 MHC I 发挥正常的抗原提呈功能至关重要^[18]。在正常的生理过程中, $\beta 2M$ 随细胞分解入循环,小分子的 $\beta 2M$ 可自由通过肾小球滤膜,但 99% 在近曲小管处被重吸收,与血清肌酐受肌代谢影响不同,血清 $\beta 2M$ 水平变异性较低,其波动较基于血清肌酐估算的 eGFR 更为敏感^[19]。因此, $\beta 2M$ 可以在拥有类似小血管病理生理背景的 CKD 和 CSVD 中体现其早期预测价值。另一方面,由于游离的小分子 $\beta 2M$ 易于穿过血脑屏障^[20],也可能直接参与中枢神经系统疾病进程。在一项以 387 例不同年龄段健康人群为对象的横断面研究中, $\beta 2M$ 水平随年龄增长而呈升高趋势,并与衰老相关的心、肾及肝代谢功能减退相关^[21]。在衰老机制研究中, $\beta 2M$ 被发现随实验小鼠月龄增长而负向调节海马神经元再生功能,造成认知损害;因此 $\beta 2M$ 也被视为可能的促衰老因子之一^[22]。

表 3 不同严重程度 PWMHs 和 DWMHs 的多因素 Logistic 回归分析

| 变量 | PWMHs | | | DWMH | | |
|------------|-------|-------|-------------|-------|-------|----------------|
| | P 值 | OR | 95%CI | P 值 | OR | 95%CI |
| 年龄 | 0.002 | 1.079 | 1.028~1.132 | 0.013 | 1.055 | (1.011, 1.102) |
| 男性 | 0.022 | 3.722 | 1.213~11.41 | — | — | — |
| 高血压 | 0.037 | 4.015 | 1.086~14.83 | — | — | — |
| $\beta 2M$ | 0.048 | 3.134 | 1.012~9.698 | — | — | — |

在脑血管病中,缺血性卒中患者血清 $\beta 2M$ 水平高于出血性卒中或健康对照,是缺血性卒中发生的独立危险因素并与高复发风险相关^[23]。总之,WMHs作为与衰老密切相关的小血管病,了解 $\beta 2M$ 如何参与WMHs产生具有重要意义。

$\beta 2M$ 影响WMHs严重程度的具体作用机制尚不明确。如前所述, $\beta 2M$ 在缺血性卒中患者中升高。在大脑中动脉闭塞小鼠卒中(MCAO)模型中同样存在这一现象,模型病灶侧大脑MHC I分子及 $\beta 2M$ 的蛋白表达水平较未受损的对侧半球和假手术对照组均显著上升^[24]。而MHC I分子在神经元修复或发生过程中存在于突触完全成熟之前的轴突和树突质膜中,并对谷氨酸能和 γ -氨基丁酸能神经元突触连接的密度和正常功能起负向调节作用^[25]。在上述过程中,高表达的 $\beta 2M$ 通过非共价键与MHC I分子重链结合,参与稳定其构型发挥负向生物学效应^[24]。这种损伤机制在同为缺血缺氧性损伤的WMHs中需要关注。高血压、脂代谢紊乱等传统危险因素导致的动脉粥样硬化而继发的慢性血流动力学改变,脑灌注不足也是加重WMHs负担的原因之一^[26]。动脉粥样硬化也是一种由血管内皮细胞及免疫细胞共同驱动的慢性炎症性血管病变,其病理进程与免疫微环境中的炎症反应密切相关^[27]。伴随着慢性、低度的炎症反应,先天和获得性免疫细胞在动脉粥样硬化斑块组织中富集,其中的单核细胞通过NLRP3炎症小体活化诱导血管平滑肌细胞的表型转换,在斑块的进展中发挥作用^[28]。近期一项研究发现, $\beta 2M$ 的异常聚集可以激活NLRP3炎症小体,导致IL-1 β 和IL-18过度分泌,进而促进多发性骨髓瘤的进展^[29]。Chen等^[30]也在大鼠MCAO模型中发现,缺血脑组织中的 $\beta 2M$ 、NLRP3炎症小体和促炎因子(IL-1 β 、IL-6和TNF)水平显著升高;而敲除 $\beta 2M$ 基因后,NLRP3炎症小体和促炎因子水平显著降低。上述研究对 $\beta 2M$ 可能作为促炎因子通过激活NLRP3炎症小体途径参与WMHs病理过程提供了部分证据。需要指出的是,脑和肾脏均为高血容量持续灌注的实质器官,拥有相似的血流动力学特征。相对于在人体中有限的体积和质量占比,脑与肾脏共接受了约45%的总心输出量^[31,32]。即使存在生理范围内较大的血压波动,脑和肾血管也需要保持较强的血管张力,提供从主干血管,穿支血管到小血管恒定的灌注压力,满足脑旺盛的能量需求和肾脏的滤过需求^[33]。当高血压、糖尿病、衰老等因素导致血管损伤、顺应性下降时,脑与肾脏便以小血管病形式体现出这种血液灌注及血管调节的失代偿现象。此时, $\beta 2M$ 因肾小球滤过功能下降而升高;因此, $\beta 2M$ 本身就是一种反应小血管病变的共同生物学标志物。

在WMHs的发生和进展过程中,PWMHs和DWMHs常同时存在。但有研究表明,除分布差异

外,这两种WMHs类型在组织病理学上存在不同表现,提示二者在发病机制上存在部分差异,PWMHs以静脉-脑脊液系统异常为核心,而DWMHs更多由慢性缺血缺氧驱动^[34]。作为可反应血管炎症、内皮功能障碍的炎症标志物,Hcy被发现仅与PWMHs相关^[15]。而伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL),作为明确由*Notch3*基因突变导致的遗传性脑小血管病,虽然其白质病变也会累及脑室周围,但其特征性的早期影像学改变是额、颞叶和外囊等深部白质区域的WMHs^[35]。基于PWMHs和DWMHs可能存在的差异,本研究初步探讨了 $\beta 2M$ 分别与二者的关系。结果发现除年龄、男性、高血压外, $\beta 2M$ 仍与中重度PWMHs相关,但在DWMHs中,除年龄外, $\beta 2M$ 等因素并未显示出相关性。关于 $\beta 2M$ 对不同部位WMHs影响的差异,既往尚无研究涉及;推测可能与Hcy类似,通过炎症过程产生效应。另一方面,这一结果对PWMHs和DWMHs存在部分病理生理背景差异提供了部分证据。关于在整体WMHs中明确的传统危险因素高血压,本研究未证实其与DWMHs的相关性,与Grifanti等^[36]的结果一致,在其研究中高血压仅与PWMHs相关,而未表现出与DWMHs的相关性;除了WMHs可能的异质性,该结果尚需高质量的研究来证实。

综上所述,本研究初步明确了 $\beta 2M$ 与整体WMHs的相关性和预测价值,但在PWMHs和DWMHs中存在差异; $\beta 2M$ 作为一种新型炎症标志物,在临床工作中为WMHs评估和防治提供了一个新思路。本研究尚存在一些不足:首先,作为单中心横断面研究,无法提供更多信息对 $\beta 2M$ 与WMHs的关系做出因果推断。其次,根据Fazekas评分之差 ≥ 1 并不能高质量区分PWMHs和DWMHs患者。本研究中,45%的头部WMHs并无部位优势,虽然基于pred-PWMHs和pred-DWMHs也初步揭示了 $\beta 2M$ 对不同部位WMHs预测价值的差异,但该结果仍需谨慎解读。随着影像学技术的进展,本研究结果尚需在精确评估WMHs的基础上做进一步验证。

伦理学声明:本研究方案经合肥市第二人民医院伦理委员会审批(批号:2022-科研-077)。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:王菲负责研究设计、研究实施、统计分析、撰写论文;刘婷婷负责统计分析;贺军、夏明武负责研究经费支持、研究设计;王嵘峰负责研究经费支持、研究设计与指导、统计分析、论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Das AS, Regenhardt RW, Vernooij MW, et al. Asymptomatic cerebral small vessel disease: Insights from population-based studies

- [J]. *J Stroke*, 2019, 21(2): 121-138.
- [2] Rosbergen MT, Wolters FJ, Vinke EJ, et al. Cluster-based white matter signatures and the risk of dementia, stroke, and mortality in community-dwelling adults [J]. *Neurology*, 2024, 103 (7) : e209864.
- [3] 张 恒, 杜怡峰. 脑小血管病与认知障碍的研究进展[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2024, 41(4): 298-304.
- [4] de Havenon A, Smith EE, Sharma R, et al. Improvement in the prediction of cerebrovascular events with white matter hyperintensity [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(13): e029374.
- [5] Patel Y, Shin J, Sliz E, et al. Genetic risk factors underlying white matter hyperintensities and cortical atrophy [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9517.
- [6] 张 阳, 何 俐. 脑小血管病的病因和发病机制的最新进展 [J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2024, 41(4): 296-297.
- [7] Yao T, Song G, Li Y, et al. Chronic kidney disease correlates with MRI findings of cerebral small vessel disease [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 255-263.
- [8] Shwayel AJ, Jewad AM, et al. Novel biochemical markers for the prediction of renal injury in beta-thalassemia major pediatric patients [J]. *Ukr Biochem J*, 2023, 95(5): 41-50.
- [9] Jin YX, Zhang S, Xiao J, et al. Association between serum β_2 -microglobulin levels and the risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in Chinese patients undergoing maintenance hemodialysis [J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 170.
- [10] Liu ZY, Tang F, Yang JZ, et al. The role of Beta2-microglobulin in central nervous system disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2024, 44(1): 46.
- [11] Hu FY, Wu W, Liu Q, et al. β_2 -microglobulin is a novel and reliable biomarker for predicting ischemic stroke recurrence: A prospective cohort study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 916769.
- [12] 刘 璇, 冷慧层, 张英杰, 等. 血清 β_2 微球蛋白升高对脑小血管病患者脑白质损害的作用 [J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(6): 612-617.
- [13] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013 [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(7): 602-618.
- [14] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149(2): 351-356.
- [15] Lee KO, Woo MH, Chung D, et al. Differential impact of plasma homocysteine levels on the periventricular and subcortical white matter hyperintensities on the brain [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1174.
- [16] Koohi F, Harshfield EL, Markus HS. Contribution of conventional cardiovascular risk factors to brain white matter hyperintensities [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(14): e030676.
- [17] Greco F, Quarta LG, Parizel PM, et al. Relationship between chronic kidney disease and cerebral white matter hyperintensities: A systematic review [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13 (11): 7596-7606.
- [18] Sivanathan PC, Ooi KS, Mohammad Haniff MAS, et al. Lifting the veil: characteristics, clinical significance, and application of β_2 -microglobulin as biomarkers and its detection with biosensors [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8(8): 3142-3161.
- [19] Selvin E, Juraschek SP, Eckfeldt J, et al. Within-person variability in kidney measures [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61 (5) : 716-722.
- [20] Gao Y, Hong Y, Huang L, et al. β_2 -microglobulin functions as an endogenous NMDAR antagonist to impair synaptic function [J]. *Cell*, 2023, 186(5): 1026-1038. e20.
- [21] Dong XM, Cai R, Yang F, et al. Predictive value of plasma β_2 -microglobulin on human body function and senescence [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(11): 2350-2356.
- [22] Smith LK, He Y, Park JS, et al. β_2 -microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 932-937.
- [23] Qun S, Hu F, Wang G, et al. Serum beta2-microglobulin levels are highly associated with the risk of acute ischemic stroke [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6883.
- [24] Adelson JD, Barreto GE, Xu L, et al. Neuroprotection from stroke in the absence of MHCI or PirB [J]. *Neuron*, 2012, 73(6): 1100-1107.
- [25] Glynn MW, Elmer BM, Garay PA, et al. MHCI negatively regulates synapse density during the establishment of cortical connections [J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(4): 442-451.
- [26] Bernbaum M, Menon BK, Fick G, et al. Reduced blood flow in normal white matter predicts development of leukoaraiosis [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(10): 1610-1615.
- [27] Pi H, Wang G, Wang Y, et al. Immunological perspectives on atherosclerotic plaque formation and progression [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1437821.
- [28] Burger F, Baptista D, Roth A, et al. NLRP3 inflammasome activation controls vascular smooth muscle cells phenotypic switch in atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 340.
- [29] Hofbauer D, Mougiakakos D, Brogini L, et al. β_2 -microglobulin triggers NLRP3 inflammasome activation in tumor-associated macrophages to promote multiple myeloma progression [J]. *Immunity*, 2021, 54(8): 1772-1787. e9.
- [30] Chen F, Liu J, Li FQ, et al. β_2 -Microglobulin exacerbates neuroinflammation, brain damage, and cognitive impairment after stroke in rats [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(3): 603-608.
- [31] Xing CY, Tarumi T, Liu J, et al. Distribution of cardiac output to the brain across the adult lifespan [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(8): 2848-2856.
- [32] Chapman CL, Johnson BD, Parker MD, et al. Kidney physiology and pathophysiology during heat stress and the modification by exercise, dehydration, heat acclimation and aging [J]. *Temperature (Austin)*, 2020, 8(2): 108-159.
- [33] Rajamani K. The cerebro-renal system— anatomical and physiological considerations [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(9): 105541.
- [34] Cai J, Sun J, Chen H, et al. Different mechanisms in periventricular and deep white matter hyperintensities in old subjects [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022 Aug 10; 14: 940538.
- [35] O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL [J]. *Neurology*, 2001, 56(5): 628-634.
- [36] Griffanti L, Jenkinson M, Suri S, et al. Classification and characterization of periventricular and deep white matter hyperintensities on MRI: A study in older adults [J]. *Neuroimage*, 2018, 170: 174-181.

引证本文:王 菲,刘婷婷,贺 军,等. β_2 微球蛋白与脑白质高信号严重程度的相关性及其预测价值 [J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2025, 42 (10): 922-927.