

血清 β 2微球蛋白水平与脑白质高信号的相关性研究

杨晨, 董爱勤*

河北医科大学附属沧州市中心医院神经内科, 河北 沧州

收稿日期: 2024年4月21日; 录用日期: 2024年5月14日; 发布日期: 2024年5月23日

摘要

目的: 研究脑小血管病患者脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)与血清 β 2微球蛋白(beta 2-microglobulin, β 2M)水平的相关性, 探讨 β 2微球蛋白对WMH病情预测和临床诊疗的价值。方法: 收集2023年5月至2024年1月就诊于我院的150例脑小血管病患者实验室及影像学资料, 根据影像学检查结果分为无WMH (51例)和有WMH (99例)两组。结果: 两组患者血清 β 2M水平差异有统计学意义($Z = -4.969, P < 0.001$), 二元多因素Logistic回归分析, 血清 β 2M是WMH存在的独立危险因素($OR = 2.859, 95\%CI: 1.304 \sim 6.267, P = 0.009$)。Spearman相关分析显示, 血清 β 2M水平与有无WMH ($r = 0.407, P < 0.001$)呈正相关。绘制ROC曲线明确 β 2M对WMH的预测价值得出, AUC为0.748, 最大约登指数0.429, 最佳临界值为2.335 mg/L (敏感度0.566, 特异度0.863)。结论: 血清 β 2M水平是WMH的独立危险因素。

关键词

β 2微球蛋白, 脑白质高信号

Correlation between Serum β 2-Microglobulin Levels and White Matter Hyperintensity

Chen Yang, Aiqin Dong*

Department of Neurology, Cangzhou Central Hospital of Hebei Medical University, Cangzhou Hebei

Received: Apr. 21st, 2024; accepted: May 14th, 2024; published: May 23rd, 2024

*通讯作者。

文章引用: 杨晨, 董爱勤. 血清 β 2 微球蛋白水平与脑白质高信号的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1406-1415. DOI: 10.12677/acm.2024.1451567

Abstract

Objective: To study the correlation between white matter hyperintensity and serum β 2-microglobulin levels in patients with cerebral small vessel disease, and to explore the value of β 2-microglobulin in the prediction and clinical diagnosis and treatment of WMH. **Methods:** The laboratory and imaging data of 150 patients with cerebral small vessel disease who visited our hospital from May 2023 to January 2024 were collected, and they were divided into two groups: without WMH (51 cases) and with WMH (99 cases) according to the imaging examination results. **Results:** There was a statistically significant difference in serum β 2M levels between the two groups ($Z = -4.969, P < 0.001$), and binary multivariate logistic regression analysis showed that serum β 2M was an independent risk factor for WMH ($OR = 2.859, 95\%CI: 1.304\sim 6.267, P = 0.009$). Spearman correlation analysis showed that serum β 2M levels were positively correlated with the presence or absence of WMH ($r = 0.407, P < 0.001$). The predictive value of β 2M on WMH was determined by plotting the ROC curve, and the AUC was 0.748, the maximum approximate index was 0.429, and the optimal cut-off value was 2.335 mg/L (sensitivity 0.566, specificity 0.863). **Conclusion:** Serum β 2M level is an independent risk factor for WMH.

Keywords

Beta 2-Microglobulin, White Matter Hyperintensity

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)又称脑白质疏松, 是脑小血管病影像学征象之一, 表现为 MRI T2 加权像或 T2 FLAIR 像中散在深部或脑室周围白色的高信号区[1]。随着社会人口老龄化和影像学技术的不断发展, WMH 的检出率逐年增长, Poels 等[2] [3]研究发现 50 岁人群中 WMH 发生率为 5%, 而在 90 岁人群中可高达 100%。WMH 与卒中、认知能力障碍、痴呆等疾病密切相关, WMH 负荷越高, 血管性痴呆发生风险越高, 并且有研究显示, 重度 WMH 患者(Fazekas III 级)进展为痴呆的概率为 29.5% [4] [5]。WMH 主要与慢性缺血/低灌注、血脑屏障破坏和小动脉硬化等引起的神经纤维变性脱髓鞘、胶质细胞死亡、胶质增生、轴突减少有关[6]。而炎症反应、氧化应激等引起的内皮功能障碍发生在上述机制之前[7]。 β 2M 是免疫反应中主要组织相容性复合体-1 (major histocompatibility complex-1, MHC-1)的 β 链部分, 其与先天性免疫系统和获得性免疫系统密切相关, 是炎症反应的始动因素[8] [9]。同时, β 2M 也是评价肾小球滤过率的敏感血清标志物[10]。全身微血管功能障碍是系统性病变过程, 有共同的发病机制和血清生物学标志物[11]。因此血清 β 2M 可能参与 WMH 的发生发展, 本研究旨在通过分析血清 β 2M 水平与 WMH 的相关性, 为其早期预防和临床诊治提供指导。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集 2023 年 5 月至 2024 年 1 月就诊于沧州市中心医院神经内科的脑小血管病患者临床资料。纳入

标准: 1) 患者年龄 18~90 岁, 性别不限。2) 入院 72 小时内经头颅 MRI 检查, 根据《中国脑小血管病诊治专家共识 2021》, 纳入在 T2 加权像及 T2 FLAIR 像上表现为 WMH 的患者。3) 入院 24 h 内行空腹血化验: 总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、同型半胱氨酸(Homocysteine, HCY)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、 β 2M、尿素、肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D-二聚体(d-dimer, DD)。排除标准: 1) 本次住院存在急性脑出血、重度急性大面积脑梗死、颅内占位性病变等。2) 相关免疫系统疾病或其他原因引起的非 CSVD 性的脑白质病变, 如多发性硬化、急性弥漫性脑脊髓膜炎、中毒、遗传等。3) 本次入院伴随严重感染、多器官衰竭、肿瘤、血液病等。4) 存在原发性或继发性慢性肾脏疾病。5) 不能完成磁共振影像学检查的患者, 如心脏起搏器、脑血管支架术后、体内植入钢板、钢钉等。6) 相关临床资料缺失。最终以 150 例患者纳入本研究, 其中男性 86 例(57.3%), 女性 64 例(42.7%)。

2.2. 一般临床资料

收集纳入患者性别、年龄、身高、体重、既往史(高血压、糖尿病、CHD)、个人史(吸烟、饮酒)等一般临床资料。入院 24 小时内于禁食 12 小时后晨起空腹经肘正中静脉采血, 由沧州市中心医院检验科测定血清 TC、TG、LDL、HDL、HCY、HbA1c、尿素、Cr、UA、Fib、DD、 β 2M 化验指标。 β 2M 检测方法: 将血样本进行离心处理(4000 r/min, 离心 5 min), 收集上层血清样本, 使用新产业 MAGLUMI 2020PLUS 全自动化学免疫分析测定仪及配套试剂盒检测。吸烟史定义: ≥ 1 支/天, 连续吸烟 > 6 个月; 或以前达到吸烟标准, 戒烟 < 6 个月。饮酒史定义: 平均每周 ≥ 1 次, 连续饮酒 > 6 个月; 或以前达到饮酒标准, 戒酒 < 6 个月。高血压诊断标准: 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 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg; 曾明确诊断高血压且正在接受降压药物治疗, 虽然入院后血压 $< 140/90$ mmHg, 也诊断为高血压[12]。糖尿病诊断标准: 依据 2024 版 ADA 诊疗标准, HbA1c $\geq 6.5\%$ 或空腹血糖(禁食至少 8 小时) ≥ 7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验, 餐后 2 小时血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或存在典型糖尿病症状且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L。在没有明确高血糖的情况下, 诊断需要在同一时间(如 HbA1c 和空腹血糖)或在两个不同的时间点获得两个异常的测试结果[13]。CHD 诊断标准: 符合 2018 版《稳定性 CHD 诊断与治疗指南》中 CHD 的诊断标准[14]。

2.3. WMH 评估标准

所有纳入患者于沧州市中心医院影像科完成头颅 MRI 检查, 采用美国通用电气公司 GE Discovery MR750-3.0T 磁共振扫描仪进行 MRI 检查, 扫描序列包括 T1 加权成像序列(T1-weighted imaging, T1WI); T2 加权成像序列(T2-weighted imaging, T2WI); 液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR); 弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)。WMH 影像学特征: 脑白质区, 大小不等, 显示为 T2WI 或 FLAIR 序列上侧脑室周围或脑深部白质弥漫的斑点或斑片状高信号(与脑脊液信号不同)、T1WI 呈等或低信号, 一般不包括皮质下灰质或脑干病变。依影像学检查结果分为无 WMH (51 例)和有 WMH (99 例)两组。

2.4. 统计学分析

使用 SPSS26.0 进行统计学分析。采用 K-S (Kolmogorov-Smirnov test) 检验或 S-W (Shapiro-Wilk) 检验对连续变量进行正态性检验, 呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数[M(P25, P75)]表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计

数资料以例数和百分比[例(%)]表示, 组间比较采用 χ^2 检验。使用 Spearman 相关分析血清 $\beta 2M$ 水平与 WMH 的相关性, 并进一步建立二元多因素 Logistic 回归分析 WMH 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 探究血清 $\beta 2M$ 水平对患有 WMH 的预测价值, 并计算约登指数(youden index)找出最佳临界值。

3. 结果

3.1. 单因素分析

将纳入患者依据影像学表现分为有无 WMH 两组, 经单因素分析得出, 两组患者年龄、HCY、HbA1c、 $\beta 2M$ 、Fib、DD 和饮酒史、CHD 病史比例差异有统计学意义($Z = -5.057, P < 0.001$; $Z = -2.599, P = 0.009$; $Z = -2.640, P = 0.008$; $Z = -4.969, P < 0.001$; $Z = -2.113, P = 0.035$; $Z = -2.829, P = 0.005$; $\chi^2 = 5.876, P = 0.015$; $\chi^2 = 13.281, P < 0.001$) (见表 1; 图 1)。

Table 1. Comparison of clinical data in patients with or without white matter hyperintensity
表 1. 有无 WMH 患者临床资料比较

变量	无 WMH (n = 51)	有 WMH (n = 99)	χ^2/Z	P
TG mmol/L/M(P25, P75)	1.33 (0.99, 1.91)	1.31 (0.96, 1.93)	-0.010 ^c	0.992
TC mmol/L/M(P25, P75)	4.47 (3.94, 5.12)	4.35 (3.60, 5.06)	-0.841 ^c	0.400
HDL mmol/L/M(P25, P75)	1.09 (1.00, 1.32)	1.14 (0.92, 1.36)	-0.567 ^c	0.570
LDL mmol/L/M(P25, P75)	2.82 (2.24, 3.25)	2.45 (1.91, 3.15)	-1.646 ^c	0.100
UA $\mu\text{mol/L/M(P25, P75)}$	294 (241, 332)	272 (226, 327)	-1.053 ^c	0.292
Cr $\mu\text{mol/L}/(\bar{x} \pm s)$	62.92 \pm 14.291	67.48 \pm 16.799	-1.655 ^a	0.100
尿素 mmol/L/ $(\bar{x} \pm s)$	5.7071 \pm 1.68515	5.9380 \pm 1.68791	-0.794 ^a	0.428
HCY $\mu\text{mol/L/M(P25, P75)}$	11.5 (10.1, 14.2)	13.5 (10.8, 17.2)	-2.599 ^c	0.009*
HbA1c (%)/M(P25, P75)	5.8 (5.4, 6.1)	6.0 (5.6, 6.9)	-2.640 ^c	0.008*
$\beta 2M$ mg/L/M(P25, P75)	1.73 (1.39, 2.03)	2.24 (1.82, 3.05)	-4.969 ^c	0.000**
Fib g/L/M(P25, P75)	3.01 (2.6, 3.3)	3.11 (2.79, 3.52)	-2.113 ^c	0.035*
DD mg/L/M(P25, P75)	73 (40, 108)	94 (66, 164)	-2.829 ^c	0.005*
性别(男)[例(%)]	31 (60.8%)	55 (55.6%)	0.376 ^b	0.540
年龄(岁)/M(P25, P75)	59 (53, 65)	68 (61, 73)	-5.057 ^c	0.000**
BMI (kg/m ²)/ $(\bar{x} \pm s)$	25.77 \pm 3.26	25.77 \pm 3.26	-1.228 ^c	0.219
高血压[例(%)]	32 (62.7%)	77 (77.8%)	3.830 ^b	0.050
糖尿病[例(%)]	9 (17.6%)	29 (29.3%)	2.413 ^b	0.120
CHD [例(%)]	0 (0.0%)	22 (22.2%)	13.281 ^b	0.000**
吸烟[例(%)]	15 (29.4%)	23 (23.2%)	0.680 ^b	0.410
饮酒[例(%)]	15 (29.4%)	13 (13.1%)	5.876 ^b	0.015*

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, ^b is the χ^2 value of the χ^2 test, and ^c is the Z value of the Mann-Whitney U test.

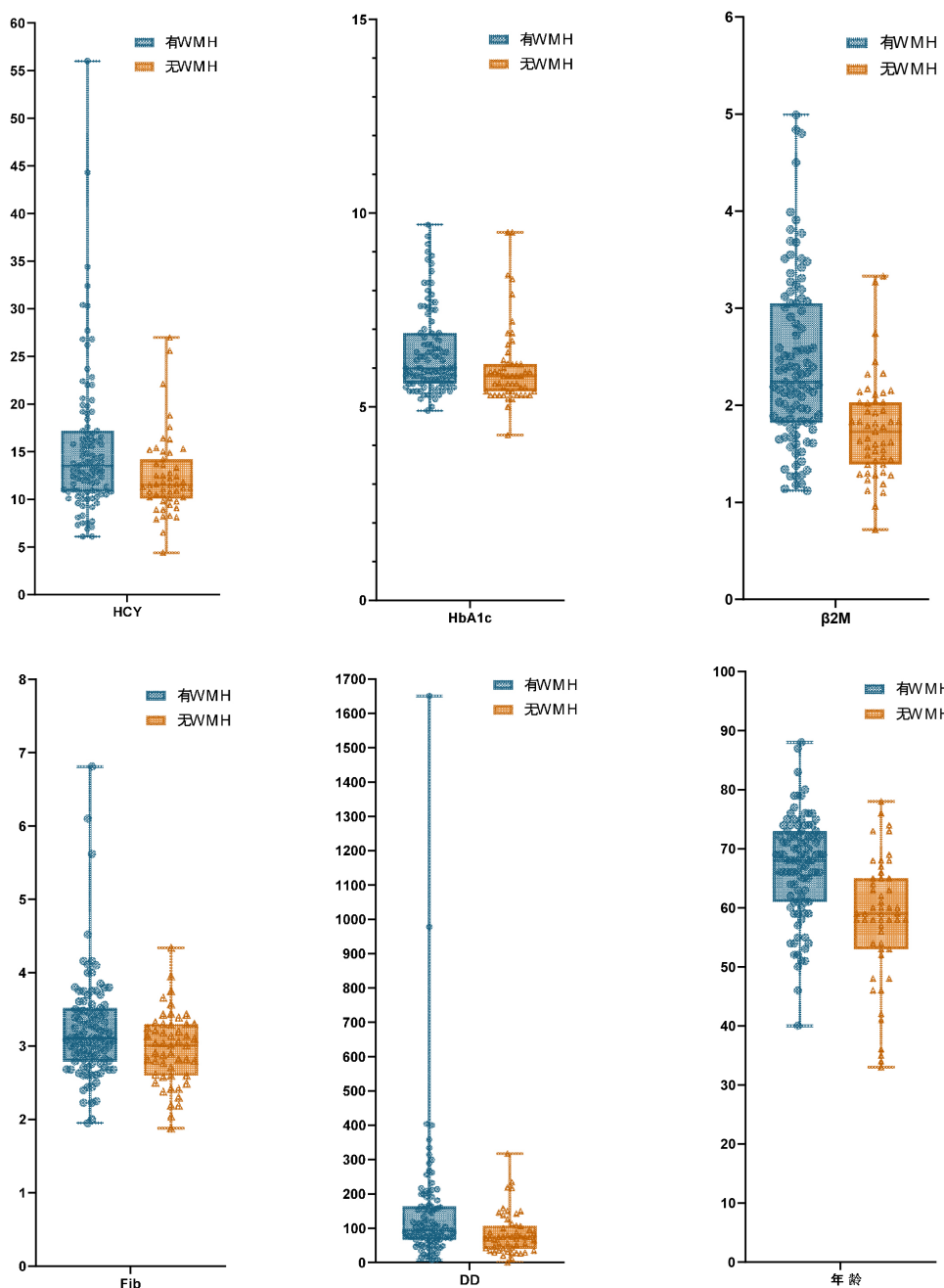


Figure 1. Comparison of clinical data in patients with or without white matter hyperintensity
图 1. 有无 WMH 患者临床资料比较

3.2. 多因素回归分析 WMH 影响因素

将单因素分析组间比较差异有统计学意义的指标年龄、HCY、HbA1c、 β 2M、Fib、DD 和饮酒史、CHD 病史比例等作为自变量, 经共线性诊断排除共线性后, 以是否患有 WMH 作为因变量进行二元多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、血清 β 2M 水平是 WMH 存在的独立危险因素($OR = 1.056, 95\%CI: 1.005 \sim 1.109, P = 0.030; OR = 2.859, 95\%CI: 1.304 \sim 6.267, P = 0.009$), 而饮酒史是 WMH 存在的保护性因素($OR = 0.250, 95\%CI: 0.085 \sim 0.730, P = 0.011$) (见表 2)。

Table 2. Multivariate analysis of white matter hyperintensity
表 2. WMH 二元 logistic 回归分析

变量	<i>B</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95%CI
年龄	0.055	0.030*	1.056	1.005~1.109
饮酒	-1.388	0.011*	0.250	0.085~0.730
β 2M	1.050	0.009*	2.859	1.304~6.267

Note: * $P < 0.05$.

3.3. Spearman 相关分析

经 Spearman 相关分析显示, 血清 β 2M 水平与患有 WMH 呈正相关($r = 0.407, P < 0.001$)。

3.4. 相关影响因素对 WMH 的预测价值

绘制 ROC 曲线得出, β 2M 的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.748, 最大约登指数 0.429, 最佳临界值为 2.335 mg/L (敏感度 0.566, 特异度 0.863), 当血清 β 2M 水平达到 2.335 mg/L 时提示患有 WMH 风险增加。年龄的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.752, 最大约登指数 0.441, 最佳临界值为 65.5 岁 (敏感度 0.657, 特异度 0.784), 当患者年龄达 65.5 岁时提示患有 WMH 风险增加(见表 3; 图 2)。

Table 3. Clinical predictive value of β 2M and age for white matter hyperintensity
表 3. β 2M、年龄对 WMH 的临床预测价值

变量	敏感度	特异度	AUC 值	约登指数	<i>P</i> 值	95%CI
年龄	0.657	0.784	0.752	0.441	0.000**	0.669~0.827
β 2M	0.566	0.863	0.748	0.429	0.000**	0.670~0.835

Note: ** $P < 0.001$.

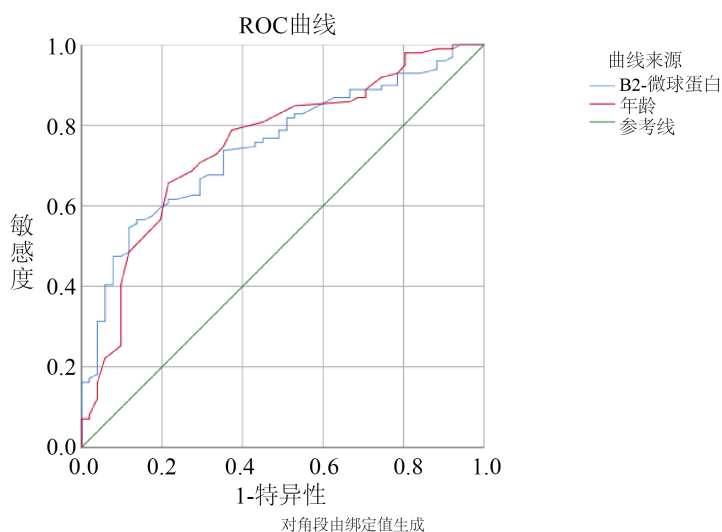


Figure 2. ROC curves of the effect of β 2M and age predicting white matter hyperintensity

图 2. β 2M、年龄预测 WMH 的 ROC 曲线

4. 讨论

本研究将脑小血管病患者分为是否患有 WMH 两组对 WMH 的相关危险因素进行研究, 经单因素分析显示, 两组间在年龄、HCY、HbA1c、 β 2M、Fib、DD 和饮酒史、CHD 病史比例存在显著差异, 且差异有统计学意义。多因素回归分析结果显示, 年龄、 β 2M 是 WMH 的独立危险因素, 饮酒史是 WMH 的保护性因素。并且经 Spearman 分析显示血清 β 2M 水平与 WMH 呈正相关。

WMH 是第一个在体外组织病理学研究中作为靶点的脑小血管病特征, 主要表现为大脑白质的扩散或融合。脑白质是由有髓神经纤维和神经胶质细胞组成, 前者包括投射纤维、连合纤维和联合纤维。联合纤维为脑白质的主要部分, 将单侧大脑半球功能区与皮质区连接起来, 通过神经纤维信号传导, 实现对大脑信息的传递、整合和处理。联合纤维的破坏和髓鞘的异常改变可能是脑白质影像学改变的基础[15]。WMH 主要受累部位集中在脑深部白质和脑室周围, 其病理改变与神经元脱髓鞘、侧脑室前角区胶质增生、室管膜周围间隙细胞外液含量增加、脑室周围区白质髓鞘含量降低以及轴突数量减少有关[16]。其发生机制主要有三个方面: 慢性缺血/低灌注、血脑屏障破坏和小动脉硬化。炎症反应、氧化应激等引起的内皮功能障碍是引发 WMH 的关键环节。 β 2M 是炎症反应的始发者, 可调节宿主对自身和非自身抗原的免疫识别以及 Ig 的运输, 诱导多种细胞表达 IL-6、IL-8 作用于血管内皮细胞, 引起血管内皮的炎症反应[17][18]。并且, Andre Luis Bombeiro 等[19]在新生小鼠神经元和星形胶质细胞共培养试验中, 通过 MHC-I RNA 干扰下调 β 2M 的表达, 经定量逆转录聚合酶链式反应显示 β 2M 的沉默降低星形胶质细胞和促炎性细胞因子 IL-6 的表达。这反向验证了 β 2M 诱导 IL-6 的表达, 进一步证实 β 2M 在炎症反应中的重要作用。脑白质受损是亚临床脑损伤的标志[20]。一项动物实验采用大脑中动脉结扎的方法建立大鼠局灶性脑缺血模型研究得出结论, β 2M 通过激活与 NLRP3 炎性小体相关的神经炎症参与了缺血性卒中大鼠的脑损伤[21]。该实验以颅内大动脉缺血为实验条件, 但脑小血管来源之一为较大动脉的终末血管。

β 2M 是抗原呈递过程中 MHC-I 在细胞膜上稳定表达的伴侣蛋白[22]。MHC-I 是免疫系统中的关键角色。既往研究认为中枢神经系统有免疫特权, 中枢神经系统神经细胞上缺乏 MHC-I 表达, 一定程度上可以保护中枢神经系统免受免疫反应的攻击[19]。但近来的研究发现随疾病严重程度和病变活动性, 星形胶质细胞、少突胶质细胞、神经元和轴突上存在 MHC-I 分子的上调, 同时炎症通路激活后, β 2M 伴随 MHC-I 表达上调而升高[23]。WMH 主要病理变化为神经纤维的脱髓鞘、轴突变性、少突胶质细胞死亡[6]。研究认为, CD8+T 细胞与 MHC-I 阳性少突胶质细胞相互作用可能导致细胞损伤和脱髓鞘, 也有研究表明, 少突胶质细胞 MHC-I 分子表达增加本身也可能导致少突胶质细胞/髓鞘损伤, 并且少突胶质细胞同时结构性地表达低水平的辅因子 β 2M [24]。因此, β 2M 参与中枢神经系统脱髓鞘及胶质细胞反应引起 WMH [25]。并且, Linker RA 等发现在缺乏神经元 MHC-I 和 CD8+T 细胞的 β 2M+/小鼠中, 可以发生轴突损伤和脱髓鞘[26]。这表明 β 2M 对于神经轴突损伤和脱髓鞘的影响独立于 MHC-I 和 CD8+T 细胞。

生理条件下, β 2M 以恒定的速率产生, 从肾小球中自由滤出, 99.9% 以吞噬作用的形式被近端肾小管重吸收, 在肾小管上皮细胞中分解释放, 随尿排出体外[27]。因此, 正常情况下血清中 β 2M 水平相对稳定, β 2M 水平升高意味着细胞周转增加或肾功能降低。 β 2M 被认为是评价肾小球滤过率的理想血清标志物[10], 可以比肌酐计算的 EGFR 更敏感地反映肾小球滤过功能[28]。微血管功能障碍是一个系统性的病变过程, 全身微血管病变的损伤机制被认为是相似的, 人体各个器官(心脑肾等)的微血管功能障碍可能有共同的血清学生物标志物, 病变可能有共同的病理生理机制[11]。因此, 肾功能早期损害的某些指标可能也为脑小血管损伤的标记物。Oksala 等[29]表明, EGFR 降至 60 mL/min/1.73m² 以下是增加脑白质损害的独立危险因素。Johannes B.等[20]在 1527 名参与者的队列研究中, 以基于胱抑素 C、肌酐、胱抑素 C 和肌酐或 β 2M 的对数(UACR)和 EGFR 为暴露因素, 经横断面分析得出, EGFR 低(回归系数 0.07 [95%CI:

0.01~0.15])和UACR高(回归系数0.09 [95%CI: 0.03~0.15])的患者WMH体积较高。刘玥等[30]收集62例WMH患者, 对其进行WMH严重程度Fazekas评分, 收集肾功能相关指标(血、尿 β 2M水平、尿白蛋白等), 通过Spearman统计学相关分析得出血清 β 2M水平与Fazekas总分呈正相关($r = 0.252, P < 0.05$), 尿 β 2M水平等其他指标与Fazekas总分未发现明显相关性。该研究证实了以血清 β 2M测定的肾功能与WMH具有明显相关性, 且为肾功能指标中反应WMH最敏感的指标。

目前关于 β 2M与WMH之间的关联机制不明确, 现有研究多倾向于相关性分析, 对于直接因果关系的病理机制研究尚欠缺。刘璇等[31]回顾性纳入222例影像学表现为WMH的CSVD患者, 根据Fazekas量表和改良Scheltens量表将其分为轻度组和中重度组, 通过单因素分析得出中重度组患者血清 β 2M水平明显高于轻度组($P < 0.05$), 多因素Logistic回归分析显示, β 2M是WMH严重程度的独立危险因素($OR = 1.685, 95\%CI: 1.04\sim 2.731$)。这与本研究结果一致。但在王博等[32]对384例合并高血压脑白质病(white matter lesions, WML)患者的回顾性分析中, 按照Fazekas评分和Scheltens改良量表将WML分为轻、中、重度, 以血清 β 2M等为自变量进行多因素Logistic回归分析, 结果不能提示血清 β 2M($OR = 1.636, 95\%CI: 0.869\sim 3.345, P = 0.242$)与WML严重程度有相关性, 差异无统计学意义。该研究仅纳入了高血压患者并非整体人群, 并且采用的脑白质病变严重程度评估量表与本研究及其他研究不完全一致, 因此可能导致统计学分析结果的差异, 未来仍需要大量不同人群、统一评估标准的研究加以佐证。本研究经过统计学分析得出年龄、HCY、HbA1c等血管危险因素与WMH的相关性分析结果与既往研究一致, 因此本研究数据及结论具有一定准确性和参考价值。但仍具有一定局限性: 本研究基于单中心临床队列横断面研究, 并且样本量较小, 未来仍需要更大的基于不同人群的多中心临床研究加以分析; 并且本研究仅将纳入患者分为有无WMH两组, 未来也需要针对WMH不同量表评分分组与 β 2M进行相关性研究为 β 2M作为WMH的生物学标志物提供理论证据支撑, 为WMH的早期预防及后续诊治提供帮助。

基金项目

河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2021007)。

参考文献

- [1] Moroni, F., Ammirati, E., Hainsworth, A.H., et al. (2020) Association of White Matter Hyperintensities and Cardiovascular Disease: The Importance of Microcirculatory Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **13**, e010460. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010460>
- [2] Poels, M.M., Vernooij, M.W., Ikram, M.A., et al. (2010) Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: An Update of the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, **41**, S103-S106. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595181>
- [3] de Leeuw, F.E., de Groot, J.C., Achten, E., et al. (2001) Prevalence of Cerebral White Matter Lesions in Elderly People: A Population Based Magnetic Resonance Imaging Study. The Rotterdam Scan Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **70**, 9-14. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.9>
- [4] Ryu, W.S., Schellingerhout, D., Hong, K.S., et al. (2019) White Matter Hyperintensity Load on Stroke Recurrence and Mortality at 1 Year after Ischemic Stroke. *Neurology*, **93**, e578-e589. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007896>
- [5] Pantoni, L., Fierini, F., Poggesi, A., et al. (2015) Impact of Cerebral White Matter Changes on Functionality in Older Adults: An Overview of the LADIS Study Results and Future Directions. *Geriatrics & Gerontology International*, **15**, 10-16. <https://doi.org/10.1111/ggi.12665>
- [6] Veluw, S.J., Arfanakis, K. and Schneider, J.A. (2022) Neuropathology of Vascular Brain Health: Insights from *ex Vivo* Magnetic Resonance Imaging-Histopathology Studies in Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, **53**, 404-415. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.032608>
- [7] Quick, S., Moss, J., Rajani, R.M., et al. (2021) A Vessel for Change: Endothelial Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease. *Trends in Neurosciences*, **44**, 289-305. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.11.003>
- [8] Sivanathan, P.C., Ooi, K.S., Mohammad Haniff, M.A.S., et al. (2022) Lifting the Veil: Characteristics, Clinical Signi-

- fiance, and Application of β -2-Microglobulin as Biomarkers and Its Detection with Biosensors. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **8**, 3142-3161. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.2c00036>
- [9] Wang, X., Lu, M., Tian, X., *et al.* (2020) Diminished Expression of Major Histocompatibility Complex Facilitates Theuse of Human Induced Pluripotent Stem Cells in Monkey. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 334. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01847-9>
- [10] Yuan, L. and Jin, X. (2023) Predictive Value of Serum NGAL and β 2 Microglobulin in Blood and Urine Amongst Patients with Acute Pancreatitis and Acute Kidney Injury. *Archivos Españoles de Urología*, **76**, 335-340. <https://doi.org/10.56434/j.arch.esp.urol.20237605.39>
- [11] Fang, C., Magaki, S.D., Kim, R.C., *et al.* (2023) Arteriolar Neuropathology in Cerebral Microvascular Disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **49**, e12875. <https://doi.org/10.1111/nan.12875>
- [12] 中国老年医学学会高血压分会, 北京高血压防治协会, 国家老年疾病临床医学研究中心(中国人民解放军总医院, 首都医科大学宣武医院). 中国老年高血压管理指南 2023 [J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(6): 508-538.
- [13] American Diabetes Association Professional Practice Committee (2024) 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*, **47**, S20-S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- [14] 中华医学会心血管病分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会, 血栓防治专业委员会和中华心血管病杂志编辑委员会. 稳定性冠心病诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [15] 郑博方. 血清神经丝轻链蛋白水平联合炎症标志物与脑小血管病认知功能障碍的相关性研究[D]: [硕士学位论文文]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [16] Schulz, U.G., Grüter, B.E., Briley, D., *et al.* (2013) Leukoaraiosis and Increased Cerebral Susceptibility to Ischemia: Lack of Confounding by Carotid Disease. *Journal of the American Heart Association*, **2**, e000261. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000261>
- [17] Welsh, P., Barber, M., Langhorne, P., *et al.* (2009) Associations of Inflammatory and Haemostatic Biomarkers with Poor Outcome in Acute Ischaemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, **27**, 247-253. <https://doi.org/10.1159/000196823>
- [18] Althubiti, M., Elzubier, M., Alotaibi, G.S., *et al.* (2021) Beta 2 Microglobulin Correlates with Oxidative Stress in Elderly. *Experimental Gerontology*, **150**, Article 111359. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111359>
- [19] Bombeiro, A.L., Hell, R.C., Simões, G.F., *et al.* (2017) Importance of Major Histocompatibility Complex of Class I (MHC-I) Expression for Astroglial Reactivity and Stability of Neural Circuits *in vitro*. *Neuroscience Letters*, **647**, 97-103. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.03.038>
- [20] Scheppach, J.B., Wu, A., Gottesman, R.F., *et al.* (2023) Association of Kidney Function Measures with Signs of Neurodegeneration and Small Vessel Disease on Brain Magnetic Resonance Imaging: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, **81**, 261-269.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.07.013>
- [21] Chen, F., Liu, J., Li, F.Q., *et al.* (2023) β 2-Microglobulin Exacerbates Neuroinflammation, Brain Damage, and Cognitive Impairment after Stroke in Rats. *Neural Regeneration Research*, **18**, 603-608. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.350204>
- [22] Adelson, J.D., Barreto, G.E., Xu, L., *et al.* (2012) Neuroprotection from Stroke in the Absence of MHCI or PirB. *Neuron*, **73**, 1100-1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.01.020>
- [23] Höftberger, R., Aboul-Enein, F., Brueck, W., *et al.* (2004) Expression of Major Histocompatibility Complex Class I Molecules on the Different Cell Types in Multiple Sclerosis Lesions. *Brain Pathology*, **14**, 43-50. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00496.x>
- [24] Fuss, B., Afshari, F.S., Colello, R.J., *et al.* (2001) Normal CNS Myelination in Transgenic Mice Overexpressing MHC Class I H-2L^d in Oligodendrocytes. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **18**, 221-234. <https://doi.org/10.1006/mcne.2001.1011>
- [25] Clarkson, B.D., Grund, E.M., Standiford, M.M., *et al.* (2023) CD8⁺ T Cells Recognizing a Neuron-Restricted Antigen Injure Axons in a Model of Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Investigation*, **133**, e162788. <https://doi.org/10.1172/JCI162788>
- [26] Linker, R.A., Rott, E., Hofstetter, H.H., *et al.* (2005) EAE in Beta-2 Microglobulin-Deficient Mice: Axonal Damage Is Not Dependent on MHC-I Restricted Immune Responses. *Neurobiology of Disease*, **19**, 218-228. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.12.017>
- [27] Hu, F.Y., Wu, J., Tang, Q., *et al.* (2020) Serum β 2-Microglobulin Is Closely Associated with the Recurrence Risk and 3-Month Outcome of Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 1334. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01334>
- [28] 张洁, 张敏, 曹音, 等. β 2 微球蛋白与小动脉闭塞型卒中患者血管周围间隙扩大的相关性研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(9): 599-606.

-
- [29] Oksala, N.K., Salonen, T., Strandberg, T., *et al.* (2010) Cerebral Small Vessel Disease and Kidney Function Predict Long-Term Survival in Patients with Acute Stroke. *Stroke*, **41**, 1914-1920.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.587352>
- [30] 刘玥, 唐鹏, 种莉, 等. 血 β_2 微球蛋白水平与脑白质病变相关性的研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(5): 270-273.
- [31] 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.
- [32] 王博, 窦志杰, 申抗抗, 等. 合并高血压脑白质病变相关影响因素分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(1): 52-56.