

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.02.013

文章编号: 1005-8982(2016)02-0060-04

临床论著

## 血液透析合并慢性乙型肝炎患者血清 $\beta 2$ -微球蛋白水平及其影响因素

李聚敏<sup>1</sup>,王海萍<sup>1</sup>,赵学伟<sup>2</sup>,张五星<sup>2</sup>,周伟<sup>2</sup>,张智敏<sup>2</sup>,张华<sup>3</sup>

(1.河北北方学院 研究生部,河北 张家口 075000;2.解放军第 309 医院全军器官移植研究所 肾内科,北京 100091;3.北京大学第三医院 流行病学中心,北京 100191)

**摘要:目的** 观察血液透析合并慢性乙型肝炎(简称慢性乙肝)患者血清  $\beta 2$ -微球蛋白( $\beta 2$ -MG)水平,并探讨血清  $\beta 2$ -MG 的影响因素。**方法** 按照“慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)”筛选行血液透析治疗的慢性乙肝患者,30 例纳入研究。选择 30 例乙肝病毒(HBV)阴性的血液透析患者作为对照组;用  $t$  检验比较两组实验室指标,用多元线性回归分析法分析影响血清  $\beta 2$ -MG 的因素。**结果** HBV 阳性组血清  $\beta 2$ -MG 水平为  $(65.64 \pm 10.18) \mu\text{g/ml}$ ,较 HBV 阴性组  $(44.90 \pm 12.81) \mu\text{g/ml}$  显著升高( $P < 0.010$ )。多元线性回归分析显示,血清  $\beta 2$ -MG 水平与血清清蛋白呈负相关( $B = -0.001, P = 0.015$ ),与 HBV 感染、透析龄及谷丙转氨酶呈正相关( $B = 14.127, P = 0.000; B = 0.421, P = 0.001; B = 0.077, P = 0.032$ )。**结论** 血液透析合并慢性乙肝患者血清  $\beta 2$ -MG 水平较 HBV 阴性的血液透析患者显著升高,且与血清清蛋白、谷丙转氨酶、HBV 感染及透析龄有关。

**关键词:** 终末期肾病;血液透析; $\beta 2$ -微球蛋白;乙型肝炎

**中图分类号:** R459.5

**文献标识码:** A

## Level of serum beta2-microglobulin and its influencing factors in hemodialysis patients with chronic hepatitis B

Ju-min Li<sup>1</sup>, Hai-ping Wang<sup>1</sup>, Xue-wei Zhao<sup>2</sup>, Wu-xing Zhang<sup>2</sup>,  
Wei Zhou<sup>2</sup>, Zhi-min Zhang<sup>2</sup>, Hua Zhang<sup>3</sup>

(1. Graduate Faculty, Hebei Northern College, Zhangjiakou, Hebei 075000, China;  
2. Department of Nephrology, PLA Center of Transplantation, the 309th PLA Hospital,  
Beijing 100091, China; 3. Clinical Epidemiology Research Center, the  
Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China)

**Abstract: Objective** To observe the level of serum beta2-microglobulin ( $\beta 2$ -MG) in hemodialysis patients with chronic hepatitis B, and to discuss its influencing factors. **Methods** Referring to Guidelines for Chronic Hepatitis B in China (version 2010), 30 hemodialysis patients with chronic hepatitis B were included in this study. And 30 hemodialysis patients without hepatitis B virus (HBV) were selected as controls. Blood laboratory indexes were compared by  $t$  test. Factors influencing serum  $\beta 2$ -MG were analyzed with multiple linear regression analysis. **Results** The level of serum  $\beta 2$ -MG in the HBV-positive group was  $(65.64 \pm 10.18) \mu\text{g/ml}$  which was significantly higher than  $(44.90 \pm 12.81) \mu\text{g/ml}$  in the HBV-negative group ( $P < 0.01$ ). Multiple linear regression analyses showed that the level of serum  $\beta 2$ -MG was negatively correlated to serum albumin (ALB) ( $B = -0.001, P = 0.015$ ), and positively correlated to HBV infection, duration of dialysis and alanine aminotransferase (ALT) ( $B = 14.127, 0.421$  and  $0.077; P = 0.000, 0.001$  and  $0.032$  respectively). **Conclusions** The level of serum  $\beta 2$ -MG in hemodialysis patients with chronic hepatitis B is significantly high when compared with hemodialysis patients without HBV infection. And serum  $\beta 2$ -MG is associated with serum ALB and ALT,

收稿日期:2015-10-08

[通信作者] 赵学伟, E-mail: 1491599100@qq.com; Tel: 13522169986

• 60 •

HBV infection and duration of dialysis.

**Keywords:** end-stage renal disease; hemodialysis;  $\beta 2$ -MG; hepatitis B

在终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD) (血液透析状态, CKD-5D)人群中血清  $\beta 2$ -微球蛋白( $\beta 2$ -microglobulin,  $\beta 2$ -MG)水平显著升高<sup>[1]</sup>,  $\beta 2$ -MG常被作为血液透析充分性的重要观察指标之一。文献报道,乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染导致血清  $\beta 2$ -MG水平增高,  $\beta 2$ -MG与肝细胞表面病毒抗原递呈相关,在对病毒感染的免疫应答中起重要作用<sup>[2]</sup>;在慢性乙肝治疗过程中,血清  $\beta 2$ -MG常被用来评估乙肝病情的严重程度及判断预后<sup>[3]</sup>。在 ESRD 与 HBV 感染的双重因素作用下,血液透析合并慢性乙肝患者血清  $\beta 2$ -MG水平是否有别于 HBV 阴性的血液透析患者,国内外尚无研究报告。本研究拟对血液透析合并慢性乙肝患者血清  $\beta 2$ -MG水平进行调查,并对该患者群血清  $\beta 2$ -MG的影响因素进行探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

根据“慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)”<sup>[4]</sup>筛选第 309 医院 CKD-5D 合并慢性乙肝患者,按照入选标准,30 例纳入研究。选择 30 例 HBV 阴性的血液透析患者作为对照组。

慢性乙肝临床诊断标准:既往有慢性乙肝病史或乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和(或)乙肝病毒 DNA(HBV-DNA)阳性者,可诊断为慢性 HBV 感染 /HBV(+)

入选标准:①符合慢性肾功能衰竭和慢性乙肝的诊断,接受血液透析治疗时间 >3 个月;②未服用抗病毒药物治疗;③所有患者均行常规血液透析治疗;④年龄  $\geq 18$  岁。

排除标准:①非血液透析患者;②行血液透析滤过或血液灌流者;③合并其他病毒感染者;④有恶性肿瘤、结缔组织病、慢性炎症、获得性免疫缺陷综合征或重金属中毒等病史;⑤近期服用抗病毒药物治疗者;⑥年龄 <18 岁。

透析条件:患者的血管通路均为动静脉内瘘,使用同一种透析器(有效膜面积为  $1.5 \text{ m}^2$ )。每周透析 3 次,4 h/次,血流量 250 ~ 300 ml/min,采用碳酸氢盐透析液,流量为 500 ml/min,每次均除水 1.5 ~ 3.5 kg。

### 1.2 检测项目及方法

用第二代酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定乙肝病毒标志物,荧光定量 PCR 法检测血清 HBV-DNA;用微粒子酶免发光法(microparticle enzyme immunossay, MEIA)检测血清  $\beta 2$ -MG;化学发光免疫法检测血清全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, IPTH);五分类细胞分析仪检测白细胞(white blood cell count, WBC)、红细胞(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞压积(hematocrit, HCT)、血小板(platelet, PLT);应用日立 7170 型全自动生化仪检测谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总蛋白(total protein, TP)、血清清蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLOB)、总胆固醇(total cholesterol, CHOL)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血钙(calculus, Ca)、磷(phosphorus, P)、钠(natrium, Na)、钾(kalium, K)、氯(chlorum, Cl)及 C 反应蛋白(reactive protein, CRP);全自动凝血仪检测凝血酶原活动度(PA)。上述检测均由第 309 医院检验科完成。

### 1.3 一般资料的收集

查阅原始病历及透析治疗记录单,记录患者的性别、年龄、身高、干体重、心脏收缩压、透析龄及 24 h 尿量,记录抽血化验当天的透析前体重、透析后体重、透析治疗时间、超滤量、透析前尿素氮及透析后尿素氮。计算透析充分性  $\text{spKt/V}$  值 $[\text{spKt/V} = -\ln(\text{透后 BUN}/\text{透前 BUN} - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times \text{透后 BUN}/\text{透前 BUN}) \times \text{UF}/W, t$  为透析时间,UF 为体重下降值(单位为 kg),W 为透后体重(kg)]。体重指数(body mass index, BMI)( $\text{BMI} = \text{体重} / \text{身高}^2$ )。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用  $t$  检验;计数资料用例表示,组间比较用  $\chi^2$  检验;多因素分析用多元线性回归分析法;所有统计学检验均用双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料及乙肝病毒标志物

两组在性别、年龄、心脏收缩压、透析龄、24 h 尿量及 BMI 之间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )

(见表 1)。

### 2.2 两组实验室指标的 $t$ 检验

两组在 PLT、ALT、AST、ALB、TBIL、DBIL、PA、CHE 及  $\beta$  2-MG 间比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ ) (见表 2)。

表 1 一般资料及乙肝病毒标志物

组别	性别 例(%)		年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	心脏收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	透析龄 / (月, $\bar{x} \pm s$ )
	男	女			
HBV(+)组( $n=30$ )	17(56.7)	13(43.31)	53.3 $\pm$ 11.0	101.4 $\pm$ 12.6	83.8 $\pm$ 39.6
HBV(-)组( $n=30$ )	19(63.3)	11(36.7)	49.7 $\pm$ 10.2	100.1 $\pm$ 12.6	68.8 $\pm$ 38.7
$\chi^2/t$ 值	0.278		1.300	0.399	1.481
$P$ 值	0.598		0.199	0.692	0.144

  

组别	24 h 尿量 / (ml, $\bar{x} \pm s$ )	BMI / (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	乙肝表面抗原 (HBsAg)(+) 例(%)	乙肝 e 抗原 (HBeAg)(+) 例(%)	乙肝 e 抗体 (HBeAb)(+) 例(%)	乙肝核心抗体 (HBcAb)(+) 例(%)	乙肝病毒 DNA (HBV-DNA)(+) 例(%)
HBV(+)组( $n=30$ )	70.5 $\pm$ 79.8	21.87 $\pm$ 2.26	24(80)	13(43.3)	15(50)	22(73.3)	17(56.7)
HBV(-)组( $n=30$ )	108.3 $\pm$ 164.0	21.91 $\pm$ 3.07	-	-	-	-	-
$\chi^2/t$ 值	-1.136	-0.054	-	-	-	-	-
$P$ 值	0.262	0.957	-	-	-	-	-

表 2 实验室指标的比较 ( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

组别	WBC / ( $\times 10^9/L$ )	RBC / ( $\times 10^{12}/L$ )	Hb / (g/L)	HCT / %	PLT / ( $\times 10^9/L$ )	ALT / (u/L)	AST / (u/L)	TP / (g/L)	ALB / (g/L)
HBV(+)组	6.34 $\pm$ 1.86	3.65 $\pm$ 0.08	108.7 $\pm$ 20.1	33.57 $\pm$ 5.39	128.3 $\pm$ 37.7	30.63 $\pm$ 12.77	34.30 $\pm$ 11.31	59.78 $\pm$ 6.61	34.01 $\pm$ 2.04
HBV(-)组	6.43 $\pm$ 1.49	3.61 $\pm$ 0.11	105.9 $\pm$ 18.73	32.90 $\pm$ 5.05	205.7 $\pm$ 44.4	19.03 $\pm$ 6.51	21.10 $\pm$ 12.99	63.59 $\pm$ 8.72	36.62 $\pm$ 1.05
$t$ 值	-0.202	1.447	0.558	0.497	-7.280	4.433	4.197	-1.910	-6.229
$P$ 值	0.840	0.154	0.579	0.621	0.010	0.010	0.010	0.061	0.010

  

组别	GLOB / (g/L)	CHOL / (mmol/L)	TBIL / ( $\mu$ mol/L)	DBIL / ( $\mu$ mol/L)	SCr / ( $\mu$ mol/L)	BUN / (mmol/L)	PA / %	CHE / (u/L)
HBV(+)组	24.93 $\pm$ 4.00	4.09 $\pm$ 0.80	19.65 $\pm$ 13.41	6.27 $\pm$ 2.08	918.77 $\pm$ 211.81	31.94 $\pm$ 38.73	93.2 $\pm$ 18.6	7186.5 $\pm$ 2593.3
HBV(-)组	23.76 $\pm$ 4.69	3.90 $\pm$ 0.77	11.69 $\pm$ 8.56	4.70 $\pm$ 1.28	912.78 $\pm$ 230.13	31.67 $\pm$ 38.85	113.3 $\pm$ 13.2	9452.7 $\pm$ 2122.4
$t$ 值	1.040	0.936	2.741	3.523	0.105	0.027	-4.825	-3.704
$P$ 值	0.303	0.353	0.008	0.001	0.917	0.979	0.010	0.010

  

组别	Ca / (mmol/L)	P / (mmol/L)	Na / (mmol/L)	K / (mmol/L)	Cl / (mmol/L)	CRP / (mg/L)	$\beta$ 2-MG / ( $\mu$ g/ml)	iPTH / (pg/ml)	spKT/V
HBV(+)组	2.22 $\pm$ 0.23	1.93 $\pm$ 0.69	136.1 $\pm$ 26.8	4.88 $\pm$ 0.77	101.4 $\pm$ 7.2	1.07 $\pm$ 0.74	65.64 $\pm$ 10.18	797.3 $\pm$ 648.1	1.4 $\pm$ 0.2
HBV(-)组	2.17 $\pm$ 0.22	1.97 $\pm$ 0.60	140.6 $\pm$ 3.6	4.98 $\pm$ 0.61	101.0 $\pm$ 3.1	1.10 $\pm$ 0.74	44.90 $\pm$ 12.81	864.2 $\pm$ 655.7	1.4 $\pm$ 0.3
$t$ 值	0.905	-0.193	-0.905	-0.541	0.264	-0.183	6.943	-0.397	0.195
$P$ 值	0.369	0.848	0.373	0.591	0.793	0.855	0.010	0.573	0.693

### 2.3 多元线性回归分析

将血清  $\beta$  2-MG 作为因变量,性别(男=1,女=0)、年龄、心脏收缩压、透析龄、24 h 尿量、PLT、ALT、AST、ALB、TBIL、DBIL、PA 及 CHE 等实验室指标及是否 HBV 感染(HBV 阳性=1,HBV 阴性=0)作为自变量,依次进入多元线性回归分析,最终进入回归

方程的变量为 ALB、ALT、HBV 感染及透析龄,显示血清  $\beta$  2-MG 水平与 ALB 呈负相关( $B=-0.001, P=0.015$ ),与 ALT、HBV 感染及透析龄呈正相关( $B=0.077, P=0.032; B=14.127, P=0.000; B=0.421, P=0.001$ )。见表 3。

表 3 血清  $\beta 2$ -MG 影响因素的多元线性回归分析

项目	B 值	t 值	P 值	95%CI	
				下限	上限
常数	51.059	8.780	0.000	39.404	62.714
ALB	-0.001	-2.517	0.015	-0.003	0.000
ALT	0.077	2.204	0.032	0.007	0.147
HBV(+)	14.127	4.614	0.000	7.992	20.263
透析龄	0.421	3.543	0.001	0.183	0.659

### 3 讨论

$\beta 2$ -MG 最早由 Berggard 等人<sup>[5]</sup>在 1968 年发现并命名的,进一步研究明确  $\beta 2$ -MG 是人类白细胞 I 类抗原(HLA I)的  $\beta 2$  轻链部分。 $\beta 2$ -MG 主要由肝脏合成,人体每天约产生 150~200 mg 的  $\beta 2$ -MG,血清  $\beta 2$ -MG 浓度为 1~3 mg/L。 $\beta 2$ -MG 主要从肾脏排泄<sup>[6]</sup>。血清  $\beta 2$ -MG 随肾小球滤过率降低而逐渐升高,ESRD-5D 患者血清  $\beta 2$ -MG 浓度是正常人群的 5~60 倍<sup>[7]</sup>。人体感染 HBV 后,机体处于免疫激活状态,受感染的肝细胞表面同时表达 HLA I 类抗原和病毒抗原, $\beta 2$ -MG 合成增多,HLA 限制的特异性 T 细胞通过“双识别”机制识别、破坏受感染的肝细胞,导致肝细胞溶解坏死, $\beta 2$ -MG 大量释放入血液,导致血清  $\beta 2$ -MG 浓度增高<sup>[8]</sup>。

本研究表明,血液透析合并 HBV(+)患者血清  $\beta 2$ -MG 水平明显高于 HBV(-)的血液透析患者,其原因可能为:HBV 感染激活机体免疫系统,肝细胞大量合成并释放  $\beta 2$ -MG,导致血清  $\beta 2$ -MG 浓度增高;慢性乙肝肝脏合成 ALB 下降、ALT 水平增高,导致血清  $\beta 2$ -MG 浓度增高,此机制尚不明确。另外,有研究表明,血清  $\beta 2$ -MG 水平随透析龄的增加而逐渐升高<sup>[9]</sup>;本研究亦得出血清  $\beta 2$ -MG 水平与透析龄呈正相关;这是由于随着透析龄的增加,血清  $\beta 2$ -MG 逐渐蓄积。血清  $\beta 2$ -MG 水平与 ALB 呈负相关,这与 Mumtaz 等<sup>[9]</sup>的研究相符;然而,Stanqa 等<sup>[10]</sup>学者研究表明,血清  $\beta 2$ -MG 水平与 ALB 无关。由于本研究是一个单中心小样本研究,存在一定的局限性,仍需要一个多中心大样本的研究证实 ALB 与血液透析合并慢性乙肝患者血清  $\beta 2$ -MG 水平的关系。

$\beta 2$ -MG 堆积导致透析相关淀粉样变性<sup>[11]</sup>。血清  $\beta 2$ -MG 水平是死亡率的独立危险因素<sup>[12]</sup>,血清  $\beta 2$ -MG 浓度每增加 10 mg/L,死亡率提高 11%<sup>[13]</sup>。Kaplan Meier 生存曲线表明,血清  $\beta 2$ -MG 浓度高于

2.6 mg/dL 时,生存率明显降低<sup>[14]</sup>。因此,对于血液透析合并 HBV(+)患者,要利用血液滤过、血液灌流等透析方式加强清除血清  $\beta 2$ -MG,必要时联合抗病毒治疗,以延缓  $\beta 2$ -MG 相关并发症的发生,提高透析患者的生存率和生活质量。

### 参 考 文 献:

- [1] Tangri N, Inker LA, Tighiouart H, et al. Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(2): 351-359.
- [2] Singh RR, Yang JQ, Kim PJ, et al. Germline deletion of  $\beta 2$ -microglobulin in or CD1d reduces anti-phospholipid antibody, but increases autoantibodies against non-phospholipid antigens in the NZB/WF1 model of lupus[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(2): R47.
- [3] 李文兵,周克,王晓峰,等.慢性乙型肝炎患者  $\beta 2$  微球蛋白水平与病情的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(2): 111-112.
- [4] 中华医学会肝病学会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(4): 405-415.
- [5] Javadi S, Asri-Rezaei S, Allahverdzadeh M. Interrelationship of  $\beta 2$ -microglobulin, blood urea nitrogen and creatinine in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rabbits[J]. Vet Res Forum, 2014, 5(1): 7-11.
- [6] Zhang A, Wang B, Yang M, et al.  $\beta 2$ -microglobulin induces epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells in vitro[J]. BMC Nephrol, 2015, 16(1): 60.
- [7] Vanderhaegen S, Fislage M, Domanska K, et al. Structure of an early native-like intermediate of  $\beta 2$ -microglobulin amyloidogenesis[J]. Protein Sci, 2013, 22(10): 1349-1357.
- [8] 李坤.血、尿  $\beta 2$ -微球蛋白在评价 2 型糖尿病患者肾脏早期损伤的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(9): 854-855.
- [9] Mumtaz A, Anees M, Bilal M, et al. Beta-2 microglobulin levels in hemodialysis patients[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010, 21(4): 701-706.
- [10] Stanqa Z, Nock S, Medina-Escobar P, et al. Factors other than the glomerular filtration rate that determine the serum Beta-2-microglobulin level[J]. PLoS One, 2013, 8(8): 1-8.
- [11] Stoppini M, Bellotti V. Systemic amyloidosis: lessons from  $\beta 2$ -microglobulin[J]. J Biol Chem, 2015, 290(16): 9951-9958.
- [12] Okuno S, Ishimura E, Kohno K, et al. Serum beta 2-microglobulin is a significant predictor of mortality in maintenance of hemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(2): 571-577.
- [13] Mumtaz A, Anees M, Bilal M, et al. Beta-2 microglobulin levels in hemodialysis patients[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010, 21(4): 701-706.
- [14] Lucarelli G, Dittono P, Bettocchi C, et al. Diagnostic and prognostic role of preoperative circulating CA15-3, CA125, and beta-2 microglobulin in renal cell carcinoma[J]. Dis Markers, 2014, 2: 1-9.

(张西倩 编辑)