

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.18.007

文章编号: 1005-8982(2016)18-0034-05

论著

血清 $\beta 2$ 微球蛋白与 2 型糖尿病患者 认知功能障碍的相关性研究*

张志月¹, 房辉², 李玉凯², 王耕银², 邱明月², 马一嘉¹, 张馨心²,
张红蕊¹, 甄艳凤², 郝向波¹, 刘晓爽¹, 周玉梅¹

(1. 华北理工大学 研究生院, 河北 唐山 063009; 2. 河北省唐山市工人医院 内分泌二科, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 研究血清 $\beta 2$ 微球蛋白与 2 型糖尿病(T2DM)患者认知功能障碍的相关性。**方法** 选取 2015 年 6 月 -2015 年 10 月在唐山市工人医院内分泌科住院的 T2DM 患者 186 例为病例组, 同期体检健康者 150 例为正常组, 收集其人口学资料及临床检验指标。采用放射免疫定量分析方法检测血清 $\beta 2$ -MG 水平, 应用可重复的成套神经心理状态测量量表对所有入组患者认知功能进行评定。**结果** ①与正常组比较, T2DM 组患者血清 $\beta 2$ -MG 水平明显升高($P < 0.01$); ②与正常组比较, T2DM 组 RBANS 量表即时记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟记忆、总分降低($P < 0.05$); ③在 T2DM 患者中, 与低 $\beta 2$ -MG 水平组比较, 高 $\beta 2$ -MG 水平组即时记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟记忆评分以及总分更低($P < 0.05$); ④在 T2DM 患者中, $\beta 2$ -MG 水平与即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意力、总分成负相关($P < 0.05$)。**结论** 血清 $\beta 2$ -MG 水平上升是 T2DM 患者出现认知功能降低的危险因素之一。

关键词: $\beta 2$ 微球蛋白; 2 型糖尿病; 认知

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Association of serum $\beta 2$ -microglobulin with cognitive function in type 2 diabetes patients*

Zhi-yue Zhang¹, Hui Fang², Yu-kai Li², Geng-yin Wang², Ming-yue Qiu², Yi-jia Ma¹, Xin-xin Zhang²,
Hong-rui Zhang¹, Yan-feng Zhen², Xiang-bo Hao¹, Xiao-shuang Liu¹, Yu-mei Zhou¹

(1. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan,
Hebei 063009, China; 2. Department of Endocrinology, Tangshan Gongren Hospital,
Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the association of $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -MG) with cognitive dysfunction in T2DM patients. **Methods** In this study 186 T2DM patients cared at Tangshan Gongren Hospital and 150 controls without T2DM from the Medical Examination Center from June 2015 to October 2015 were recruited. Data on demographic characteristics and clinical parameters were collected. $\beta 2$ -MG was measured by immunocapture act. Cognitive performance was assessed by the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). **Results** Serum $\beta 2$ -MG of the T2DM patients was higher than that of the controls ($P < 0.01$). RBANS scores in the T2DM patients were lower than those of the controls on the total score and all subtest scores ($P < 0.05$). In the T2DM patients, the immediate memory, visuospatial/constructional, language, attention and delayed memory scores and the total score of the patients with higher $\beta 2$ -MG were lower than those of the patients with lower $\beta 2$ -MG ($P < 0.05$). In the T2DM patients, $\beta 2$ -MG level was negatively correlated with immediate memory, visuospatial/

收稿日期: 2015-01-18

* 基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (No: H2015105083)

[通信作者] 房辉, E-mail: fanghui@medmail.com.cn; Tel: 0315-3722505

constructional, language, attention and total scores ($P < 0.01$). **Conclusions** Increased $\beta 2$ -MG level may be one of the risk factors for cognitive dysfunctiones of T2DM patients.

Keywords: $\beta 2$ -microglobulin; type 2 diabetes mellitus; cognition

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 是最常见的代谢性疾病, 可导致多系统的并发症, 其中糖尿病脑病备受国内外关注^[1]。越来越多的证据表明, T2DM 有加速患者认知功能下降的风险, 有学者称之为“加速的脑老化”, 甚至发展为阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD)^[2], 但其机制尚未确切阐明。 $\beta 2$ 微球蛋白 ($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ -MG) 是由 100 个氨基酸残基组成的单链多肽低分子蛋白, 目前研究结果证实 $\beta 2$ -MG 除了与 T2DM、阿尔茨海默症有关^[3-4], 与认知功能也存在一定的联系^[5]。因此本研究旨在探讨 T2DM 患者血清 $\beta 2$ -MG 水平与认知功能障碍的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 6 月 -2015 年 10 月在唐山市工人医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 186 例为病例组。均符合 1999 年世界卫生组织 (world health organization, WHO) 2 型糖尿病诊断标准。同时从健康体检中心选取 150 例为正常组。所有入组对象均排除以下情况: ①多次脑卒中、先天性智能障碍以及其他感染中毒肿瘤代谢等导致脑病可能; ②糖尿病急性病发病, 糖尿病肾病, 以及其他内分泌疾病; ③有与免疫有关的疾病, 曾经应用精神抑制药物或免疫抑制治疗; ④检查前一个月有明确感染史及手术创伤史; ⑤文盲、听力、视力及精神障碍不能配合检查者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料收集 记录所有纳入对象的人口学资料[性别、年龄、受教育年限、体重指数 (body mass index, BMI)、病程]。收集其临床检验结果[空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (hemoglobin, HbA1c)、空腹胰岛素 (fasting serum insulin, FIns)、稳态胰岛素评价指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)、超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (Triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋

白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)], $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} \div 22.5$ 。

1.2.2 血清 $\beta 2$ -MG 水平测定 患者于晨起 8 时抽取空腹静脉血 5 ml, 4℃离心 15 min (转速 3 000 r/min), 收集上层血清置入 -80℃冰箱冷冻待检。应用 $\beta 2$ -MG 试剂盒检测血清 $\beta 2$ -MG 水平, 该试剂盒购自北京北方生物技术研究所。

1.2.3 分组 将所有研究对象分为 T2DM 组和正常组, 比较两组的一般临床资料及认知功能评分; 此外, 将 T2DM 组按 $\beta 2$ -MG 中位数水平分为高 $\beta 2$ -MG 水平组 and 低 $\beta 2$ -MG 水平组, 对两组的认知功能评分进行比较。

1.2.4 认知功能测定 由神经心理学专家作可重复的成套神经心理状态测量 (RBANS) 量表评分。RBANS 量表分别从词汇学习、故事复述、图形临摹、线条定位、图画命名、语义流畅性检验、数字广度、编码测验、词汇回忆、词汇再识、故事回忆及图形回忆 12 项检查内容对人脑的 5 个认知领域 (即时记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟记忆) 进行评估。将以上 5 个认知领域测验得分相加, 经查表后获得一个校正年龄影响的总分。已经翻译成中文的 RBANS 量表在汉族人群中试用结果表现出良好的信度和效度。是评价认知功能的灵敏工具。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态数据用中位数 (四分位数间距) [M (Q25, Q75)] 表示。组间比较用 t 检验或秩和检验, 相关性分析用多元逐步回归检测方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与正常组比较, 2 型糖尿病组患者 FPG、HbA1c、HOMA-IR、TG、血清 $\beta 2$ -MG 水平升高 ($P < 0.01$), 而年龄、性别、受教育年限、HDL、LDL、TC、hs-CRP、BMI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与正常组比较, 2 型糖尿病组 RBANS 量表即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟记忆、总分降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

在 T2DM 患者中,与低 β 2-MG 水平组比较,高 β 2-MG 水平组 FPG、HbA1c、年龄更高 ($P < 0.05$)。即时记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟记忆评分以及总分更低 ($P < 0.05$)。见表 2。

在 T2DM 患者中,校正性别、年龄、受教育年限、病程、BMI、hs-CRP、FPG、HbA1C、TC、TG、HDL-C、LDL-C 的影响, β 2-MG 水平与病程 ($t = 1.980, P =$

0.049)、FPG ($t = 2.942, P = 0.004$)、HbA1c ($t = 6.488, P = 0.000$)呈正相关 ($P < 0.05$)。

在 T2DM 患者中,校正性别、年龄、受教育年限、病程、BMI、hs-CRP、FPG、HbA1C、TC、TG、HDL-C、LDL-C 的影响, β 2-MG 水平与即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意力、总分呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2 型糖尿病组和对照组一般资料及 RBANS 量表评分比较 [M(Q25, Q75), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	男 / 女 / 例	年龄 / (岁)	受教育年限 / 年	病程 / 年	FPG / (mmol/L)	HbA1c / %
T2DM 组	186	96/90	53.71 \pm 12.68	10.73 \pm 3.64	8(5, 13)	10.26 \pm 1.86	11.30 \pm 2.29
对照组	150	80/70	53.52 \pm 13.51	10.35 \pm 3.68	-	4.79 \pm 0.67	4.95 \pm 0.38
$t/z/\chi^2$ 值		0.241	1.192	0.939	-	34.118	33.537
P 值		0.810	0.234	0.348	-	0.000	0.000

组别	例数	LDL / (mmol/L)	HDL / (mmol/L)	TC / (mmol/L)	TG / (mmol/L)	hs-CRP / (mg/L)	BMI / (kg/m ²)	HOMA-IR	β 2-MG / (mg/L)
T2DM 组	186	3.43 \pm 1.26	1.02 \pm 0.27	4.82 \pm 1.06	1.81(1.37, 2.98)	10.32 \pm 3.80	24.63 \pm 2.67	1.59 \pm 0.33	4.47 \pm 1.69
对照组	150	3.22 \pm 1.25	1.00 \pm 0.29	4.49 \pm 0.77	1.31(1.01, 1.85)	9.91 \pm 2.83	24.77 \pm 2.50	1.25 \pm 0.10	3.97 \pm 1.39
$t/z/\chi^2$ 值		1.486	0.993	0.443	2.976	1.105	-0.502	12.215	2.919
P 值		0.138	0.321	0.658	0.003	0.270	0.614	0.000	0.004

组别	例数	RBANS 量表评分					
		即时记忆	视觉广度	言语功能	注意力	延迟记忆	总分
T2DM 组	186	81.95 \pm 15.76	77.22 \pm 11.29	97.67 \pm 10.32	97.72 \pm 12.69	89.54 \pm 9.30	86.87 \pm 8.67
对照组	150	86.19 \pm 10.96	80.84 \pm 10.59	101.45 \pm 8.91	100.80 \pm 8.43	92.87 \pm 8.06	95.59 \pm 9.26
$t/z/\chi^2$ 值		-2.794	-3.028	-3.216	-2.554	-3.457	-8.823
P 值		0.006	0.003	0.001	0.011	0.001	0.000

表 2 T2DM 组患者高 β 2-MG 组和低 β 2-MG 组一般资料及 RBANS 量表评分比较 [M(Q25, Q75), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	男 / 女 / 例	年龄 / (岁)	受教育年限 / 年	病程 / 年	FPG / (mmol/L)	HbA1c / %
低组	93	49/44	53.66 \pm 13.43	10.63 \pm 3.65	5(2, 7.5)	10.31 \pm 1.91	10.15 \pm 2.26
高组	93	47/46	57.92 \pm 13.64	10.82 \pm 3.66	5.5(3, 8)	11.09 \pm 2.01	11.39 \pm 3.12
$t/z/\chi^2$ 值		0.146	2.148	-0.361	-1.941	2.459	-2.103
P 值		0.884	0.033	0.719	0.052	0.015	0.037

组别	例数	BMI / (kg/m ²)	LDL / (mmol/L)	HDL / (mmol/L)	TC / (mmol/L)	TG / (mmol/L)	hs-CRP / (mg/L)	HOMA-IR
低组	93	24.94 \pm 2.37	3.32 \pm 1.23	1.06 \pm 0.24	4.89 \pm 0.97	1.56(1.32, 2.66)	8.97 \pm 2.50	1.45 \pm 0.24
高组	93	24.32 \pm 2.91	3.53 \pm 1.28	0.98 \pm 0.30	5.01 \pm 1.02	1.73(1.09, 3.42)	9.54 \pm 3.19	1.49 \pm 0.31
$t/z/\chi^2$ 值		1.571	-1.123	1.928	-0.899	-0.244	-1.359	0.950
P 值		0.118	0.263	0.055	0.370	0.807	0.174	0.341

组别	例数	RBANS 量表评分					
		即时记忆	视觉广度	言语功能	注意力	延迟记忆	总分
低组	93	85.09 \pm 16.54	79.74 \pm 11.21	99.19 \pm 6.69	100.02 \pm 14.22	91.83 \pm 9.28	88.14 \pm 10.03
高组	93	78.81 \pm 14.36	74.69 \pm 10.85	96.15 \pm 12.83	95.42 \pm 10.55	87.26 \pm 8.79	85.60 \pm 6.88
$t/z/\chi^2$ 值		2.765	3.124	2.028	2.507	3.449	2.012
P 值		0.006	0.002	0.044	0.013	0.001	0.046

表 3 T2DM 组 $\beta 2$ -MG 与 RBANS 量表的相关性

组别	常数项		t 值	P 值
	相关系数	标准差		
即时记忆	-1.848	0.639	-2.891	0.004
视觉广度	-1.870	0.458	-4.084	0.000
言语功能	-1.067	0.448	-2.379	0.018
注意力	-2.285	0.520	-4.398	0.000
总分	-2.322	0.321	-7.234	0.000

3 讨论

近年来,我国糖尿病患病率显著增加,保守估计我国 20 岁以上成年人的糖尿病患病率为 9.7%,成人糖尿病总数达 9 240 万^[6]。2 型糖尿病目前被认为是认知功能损害的独立危险因素^[7]。EBABY 等^[8]认为,T2DM 患者中普遍存在认知功能异常,其发生率要明显高于非糖尿病患者。在 DM 患者中,主要受影响的认知功能包括注意力、处理速度、记忆力等^[9],并且有研究表明 DM 已成为 AD 的独立危险因素^[10],可加速 AD 的进展^[11]。本研究结果显示 T2DM 患者 RBANS 量表即时记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟记忆评分及总分降低,提示认知功能下降,与目前研究结果一致。

$\beta 2$ -MG 是含有 100 个氨基酸残基的单链小分子球蛋白,由淋巴细胞、血小板、多行核白细胞合成,可自由滤过肾小球,大部分被近端肾小管重吸收和分解^[12]。正常情况下 $\beta 2$ -MG 的合成和释放比较恒定,当炎症发生时, $\beta 2$ -MG 异常表达,血浆中 $\beta 2$ -MG 水平升高^[3]。有研究表明,T2DM 患者血清 $\beta 2$ -MG 水平上升^[9],本研究得出 T2DM 患者血清 $\beta 2$ -MG 显著升高,并且 $\beta 2$ -MG 水平与 FPG、HbA1c、病程呈正相关,研究发现^[13],血糖是 $\beta 2$ -MG 水平上升的独立危险因素,但其机制尚未明晰,可能为糖尿病患者持续增高的血糖引起高 $\beta 2$ -MG 血糖相关的生化代谢异常,如蛋白非酶糖基化和大分子终末产物的合成造成体内中文名称 ROS 增多,继而引起中文名称 eGFR 降低,血清 $\beta 2$ -MG 水平升高。此外,有研究报道^[14], $\beta 2$ -MG 与年龄呈正相关,但本研究并未得出,可能与样本采集和样本量有关。

$\beta 2$ -MG 几乎存在于所有有核细胞的表面,是人类主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex, MHC I) 重要的组成部分,随着 MHC I 更新、代谢及降解, $\beta 2$ -MG 分离后,以游离形式

存在于细胞外液,如脑脊液、血清、尿等体液中^[15]。研究结果显示,AD 患者血清 $\beta 2$ -MG 水平升高,其升高与认知功能损害有关^[4-5],机制为 AD 患者血浆中的脂类、蛋白质等生物大分子发生非酶促糖基化反应从而产生一类毒性物质 - 糖基化毒性产物^[16],继而随着糖基化孵育时间的增加,糖基化 $\beta 2$ -MG 越来越多,蛋白质发生错误折叠,形成杂乱的聚集斑块,沉积在脑组织中造成淀粉样变性病^[17]。此外, $\beta 2$ -MG 具有重要的免疫和神经调节功能,通过调节神经再生和突触可塑性行为来改变大脑的发育和认知功能^[5,18-19]。血清 $\beta 2$ -MG 水平上升与认知功能下降有关,在外源给予 $\beta 2$ -MG 抑制剂可以有效改善认知功能^[9]。从以上研究可以得出 $\beta 2$ -MG 对认知具有损害作用。本研究结果显示,血清 $\beta 2$ -MG 水平升高与 T2DM 患者认知功能下降相关。

综上所述,T2DM 患者伴有认知功能下降、血清 $\beta 2$ -MG 水平升高,并且其 $\beta 2$ -MG 水平升高与认知功能下降相关。因此,对于 T2DM 认知功能障碍的患者,可以外源性补充适量的 $\beta 2$ -MG 抑制剂,有可能改善该患者的认知功能,为 T2DM 认知功能障碍的临床治疗开辟一条新的路径。

参 考 文 献:

- [1] JAMES L, EDWARDS, ANDREA M, et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management [J]. *Pharmacology Therapeutics*, 2008, 120(1): 1-34.
- [2] KAMAL A, BIESELS G J, DUIS S E, et al. Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing[J]. *Diabetologia*, 2000, 43(4): 500-506.
- [3] 黄慧, 王庆平, 苏金虎, 等. 糖尿病患者血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平测定的意义[J]. *中华保健医学杂志*, 2015, 17(4): 325-326.
- [4] 谢冰, 徐顺江, 王学义, 等. 轻度认知障碍和阿尔茨海默血、尿 $\beta 2$ 及尿 mALB 水平观察 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(1): 54-56.
- [5] SMITH L K, HE Y, PARK J S, et al. $\beta 2$ -microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 932-937.
- [6] 纪立农, 翁建平, 贾伟明, 等. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8): 2-42.
- [7] CUKIERMAN T, GERSTEIN H C, WILLIAMSON J D. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(12): 2460-2469.
- [8] EBABY S A, ARAMI M A. Investigation on the relationship between diabetes mellitus type 2 and cognition impairment[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82(3): 305-309.

- [9] RYAN C M, GECKLE M O. Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(10): 1486-1493.
- [10] PROFENNO L A, PROSTEINSSON A P, FARAONE S V, et al. Meta-Analysis of alzheimer's diseases risk with obesity, diabetes and related disorders[J]. *Experimental Neurology*, 2010, 67(6): 501-512.
- [11] JOLIVALT C G, HURFORD R, LEE C A, et al. Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice[J]. *Experimental Neurology*, 2010, 223(2): 422-431.
- [12] 王炜. 尿 mAlb 及血清 CysC、 β 2-MG 联合检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的临床用[J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(7): 784-785.
- [13] DIETELE F, PERENTES E, CORDIER A, et al. Urinary clusterin, cystatin C, beta2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury [J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(5): 463-469.
- [14] DAVISON A M, WANDOSELL F, AVILA J. Glycosaminoglycans and beta-amyloid, prion and tau peptides in neurodegenerative diseases[J]. *Peptides*, 2002, 23(7): 1323-1332.
- [15] 王亚慧, 郝艳秋. 脑脊液中 β 2 微球蛋白在中枢神经系统感染疾病中的研究进展[J]. *黑龙江医学*, 2007, 31(4): 265-266.
- [16] MORALES L, FARIAS G, MACCIONI R B. Neuroimmunomodulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Euroimmunomodulation*, 2010, 17(3): 202-204.
- [17] PENKE B, FERENC B, FULOP L. Protein folding and misfolding, Endoplasmic Reticulum Stress in Neurodegenerative Disease: in Trace of Novel Drug Targets[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2015, 13(1): 27-35.
- [18] HUH G S, BOULANGER L M, DU H, et al. Functional requirement for class I MHC in CNS development and plasticity [J]. *Science*, 2000, 290(5499): 2155-2159.
- [19] GLYNN M W, ELMER B M, GARAY P A, et al. MHC I negatively regulates synapse density during the establishment of cortical connections[J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(4): 442-451.

(张蕾 编辑)