

## HIV 感染者血 $\beta 2$ 微球蛋白 ( $\beta 2\text{MG}$ ) 的临床意义

张欣 闫惠平 檀玉芬 郭继桥 刘妍 马冬梅 张海萍

**【摘要】** 目的 分析 HIV 感染者血  $\beta 2$  微球蛋白( $\beta 2\text{MG}$ )的临床意义。方法 检测 HIV 感染者血  $\beta 2\text{MG}$ 、蛋白电泳、T 淋巴细胞亚群计数、肌酐,分析血  $\beta 2\text{MG}$  与蛋白电泳、T 淋巴细胞亚群计数的相关性。结果 HIV 感染者血  $\beta 2\text{MG}$  升高者占 86.5% (64/74),其中无症状期、AIDS 期患者中血  $\beta 2\text{MG}$  升高者分别占 90.9% (20/22)、84.6% (44/52)。AIDS 期患者血  $\beta 2\text{MG}$  水平显著高于无症状期感染者( $P < 0.01$ ),且  $\text{CD}4 < 200/\text{ml}$  的 HIV 感染者血  $\beta 2\text{MG}$  明显高于  $\text{CD}4 > 200/\text{ml}$  的感染者( $P < 0.05$ );78.8% (67/85) HIV 感染者血清  $\gamma$  球蛋白百分比升高,其中无症状期和 AIDS 期感染者分别为 75% (27/36)和 81.6% (40/49)。未观察到无症状期和 AIDS 期感染者  $\gamma$  球蛋白百分比有统计学差异( $P > 0.05$ ),但是无症状期感染者血清白蛋白百分比明显高于 AIDS 期感染者( $P < 0.05$ )。HIV 感染者血  $\beta 2\text{MG}$  与血清  $\gamma$  球蛋白百分比呈正相关: $r = 0.455$  ( $P < 0.01$ ),而与血清白蛋白百分比呈负相关: $r = -0.586$  ( $P < 0.01$ )。HIV 感染者血  $\beta 2\text{MG}$  与  $\text{CD}4$  计数呈负相关: $r = -0.279$  ( $P < 0.05$ ),也与  $\text{CD}4/\text{CD}8$  比值呈负相关: $r = -0.399$  ( $P < 0.01$ )。对血  $\beta 2\text{MG} > 3.0 \text{ mg/L}$  的 HIV 感染者,其血  $\beta 2\text{MG}$  与  $\text{CD}4$  计数、 $\text{CD}4/\text{CD}8$  比值呈负相关: $r = -0.434$ 、 $r = -0.427$  ( $P < 0.01$ )。几乎所有的 HIV 感染者肾功能指标都正常。结论 绝大多数 HIV 感染者血  $\beta 2\text{MG}$  升高,且随着疾病进展而升高,可能与免疫系统被激活和淋巴细胞被破坏有关。HIV 感染者血  $\beta 2\text{MG}$  升高是因机体产生了更多的  $\beta 2\text{MG}$ ,而非因 HIV 感染者肾小球滤过率降低,滤过功能受损所引起。

**【关键词】** 血  $\beta 2$  微球蛋白;血清蛋白电泳;HIV 无症状期;AIDS 期

### The clinical meaning of beta 2 microglobulin in sera of patients infected by HIV

ZHANG Xin, YAN Hui-ping, TAN Yu-fen, GUO Ji-qiao, LIU Yan, MA Dong-mei, ZHANG Hai-ping. Beijing Youan Hospital, Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: YAN Hui-ping, Email: yhp503@vip.sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical significance of beta 2

基金项目:北京市科技计划(D0906003040391)

作者单位:100069 北京市,首都医科大学附属北京佑安医院

通讯作者:闫惠平 Email:yhp503@vip.sina.com

microglobulin ( $\beta$ 2MG) in blood of AIDS patients. **Methods** To detect the levels of  $\beta$ 2MG, creatinine, protein electrophoresis in serum and T lymphocyte subsets count in whole blood and analyze the correlations between them. **Results** About 86.5% (64/74) of HIV/AIDS patients'  $\beta$ 2MG in blood were above normal level, which were 90.9% (20/22) and 84.6% (44/52) in asymptomatic HIV infectors and AIDS patients, respectively. The level of  $\beta$ 2MG in serum of AIDS patients is significantly higher than that in asymptomatic HIV infectors ( $P < 0.01$ ) and was higher in CD4 below 200/ml than that in CD4 above 200/ml ( $P < 0.05$ ). About 78.8% (67/85) of HIV/AIDS patients' serum  $\gamma$  globulin were above normal level. Serum  $\gamma$  globulin above normal level in AIDS and asymptomatic patients are about 75% (27/36) and 81.6% (40/49), respectively. Serum albumin, but not serum  $\gamma$  globulin in AIDS patients is significantly higher than that in asymptomatic HIV infectors ( $P < 0.01$ ).  $\beta$ 2MG in blood positively correlates with serum  $\gamma$  globulin with coefficient  $r = 0.455$  ( $P < 0.01$ ), while negatively correlates with CD4 count, serum albumin and the ratio of CD4/CD8 with the coefficients  $r = -0.279$  ( $P < 0.05$ ),  $r = -0.586$  and  $r = -0.399$  ( $P < 0.01$ ), respectively.  $\beta$ 2MG in HIV/AIDS patients above normal level were negatively correlates with CD4 count and the ratio of CD4/CD8 with coefficients  $r = -0.434$  ( $P < 0.01$ ) and  $r = -0.427$  ( $P < 0.01$ ), respectively. And kidney function of almost all patients in this observation were normal. **Conclusions** The majority of HIV/AIDS patients'  $\beta$ 2MG level in blood were elevated and it was relatively higher with disease progression to AIDS phase. These observations above indicate that the increase of  $\beta$ 2MG in blood may relative to the destruction of lymphocyte and activation of immune system in HIV/AIDS infection, and probably due to more  $\beta$ 2MG produced by the individuals, but not the decrease of glomerular filtration rate (GFR) of patients' kidney.

**【Key words】**  $\beta$ -two microglobulin; Sera protein electrophoresis; HIV asymptomatic phase; AIDS phase

$\beta$ 2 微球蛋白 ( $\beta$ 2 microglobulin,  $\beta$ 2MG) 是由 100 个氨基酸残基组成的单链多肽低分子蛋白, 相对分子量为 11 800, 存在于除红细胞和胎盘滋养层细胞以外的所有有核细胞中。当细胞处于最旺盛的生理状态时产生  $\beta$ 2MG 的速度最快。正常人  $\beta$ 2MG 的合成速度较为恒定, 约为  $0.13 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 一个体重为 70 kg 的人 24 h 合成量约为 220 mg。  $\beta$ 2MG 分子质量较小, 正常情况下, 95% 的  $\beta$ 2MG 由肾小球滤过, 约 99.9% 的  $\beta$ 2MG 被近端肾小管上皮细胞重吸收<sup>[1]</sup>, 经肾小管上皮细胞胞饮作用而转入溶酶体内, 分解成氨基酸, 仅 0.1% 从尿中排出,  $\beta$ 2MG 几乎全部在肾脏进行代谢而不能以原形重吸收入血。血液循环中的  $\beta$ 2MG 浓度主要受肾小球滤过率影响, 尿液中的  $\beta$ 2MG 排出量取决于肾小管的重

吸收能力。其敏感性较血肌酐、肌酐清除率要高得多,因此血液和尿液中的 $\beta$ 2MG 目前已被广泛应用于肾小球滤过率和肾小管重吸收功能的评价。当血 $\beta$ 2MG 含量增高反映了肾小球滤过率(GFR)下降,滤过功能受损,而尿 $\beta$ 2MG 含量增高则反映肾小管重吸收功能受损<sup>[2]</sup>。

本研究旨在通过回顾分析 HIV 感染者血清 $\beta$ 2MG 的水平,分析其在 HIV 感染者疾病进展中的意义。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2001 年至 2005 年于本院住院的 59 例 HIV 感染者,男 29 例,女 30 例,其中无症状期 20 例,AIDS 期 39 例。年龄最小者 14 岁,最大者 64 岁,平均年龄( $38.3 \pm 9.3$ )岁,均为汉族。经血液感染者 47 例,性传播者 2 例,吸毒者 1 例,其他不详途径 9 例。所有观察对象均于入院前在当地省级以上防疫站经免疫印迹实验确认为 HIV 感染。

### 二、方法

1.  $\beta$ 2MG 检测:乳胶免疫比浊法检测 $\beta$ 2MG(试剂盒为德国 AUTECH DIAGNOSTICA 公司产品),通过 Olympus 640 生物化学仪检测。血清中 $\beta$ 2MG 的参考值范围是 1.0 ~ 3.0 mg/L。

2. 血清蛋白电泳:采用美国 Helena 琼脂糖电泳技术,正常参考范围:白蛋白,52.0% ~ 68.0%; $\alpha$ 1 球蛋白,2.0% ~ 5.0%; $\alpha$ 2 球蛋白,6.6% ~ 13.5%; $\beta$  球蛋白,8.5% ~ 14.5%; $\gamma$  球蛋白,11.0% ~ 21.0%。

3. T 细胞亚群分类:试剂采用 BD Biosciences immunocytometry systems,仪器采用 BD FACAS Calibur。

4. 其他检测:酶法测血清肌酐,脲酶紫外速率法测血清尿素氮,尿酸酶比色法测血清尿酸。所用试剂均为罗氏试剂,所用仪器均为罗氏 P800。

5. 尿常规和尿生物化学检测:试剂和仪器均为长春迪瑞实业有限公司产品。

6. 统计方法:用 SPSS 10.0 统计软件进行  $t$  检验和相关性分析及卡方检验。

## 结 果

### 一、HIV 感染者血清 $\beta$ 2MG 检测结果

91.5% (54/59) 患者 $\beta$ 2MG 升高,其中 $\beta$ 2MG > 9.0 mg/L 者占 9.3% (5/54), $\beta$ 2MG 在 3.0 ~ 9.0 mg/L 之间者占 90.7% (49/54)。AIDS 期患者的血清 $\beta$ 2MG 水平明显高于无症状期患者( $P < 0.01$ )。CD4 < 200/ml 的 HIV/AIDS 感染者血 $\beta$ 2MG 明显高于 CD4 > 200/ml 的感染者( $P < 0.05$ )。无症状期患者血 $\beta$ 2MG 升高者占 90.0% (18/20),AIDS 期患者血 $\beta$ 2MG 升高者占 92.3% (36/39)。

### 二、HIV 感染者血清蛋白电泳结果

1. 血清 $\gamma$  球蛋白和白蛋白分布: $\gamma$  球蛋白百分比高于正常范围的患者占 74.6% (44/59),其中 75% (33/44) 患者的白蛋白百分比低于正常范围。无症状

期 HIV 感染者 65% (13/20)  $\gamma$  球蛋白百分比高于正常范围, 而 AIDS 期感染者 79.5% (31/39)  $\gamma$  球蛋白百分比高于正常范围, 其中 87.1% (27/31) 感染者白蛋白百分比低于正常范围, 如表 1。

表 1 不同时期 HIV 感染者血清  $\gamma$  球蛋白和白蛋白的分布 [例(%)]

感染分期	$\gamma$ 球蛋白		白蛋白	
	正常	高于正常值	正常	低于正常值
无症状期	7(35)	13(65)	14(70)	6(30)
AIDS 期	8(20.5)	31(79.5)	10(25.6)	29(74.4)
合计	15(25.4)	44(74.6)	24(40.7)	35(59.3)

59 例 HIV/AIDS 感染者中, 血  $\beta$ 2MG > 3.0 mg/L 且血清  $\gamma$  球蛋白百分比高于正常范围的感染者有 41 例, 占 75.9% (41/54), 且其血清  $\beta$ 2MG 与血清白蛋白百分比显著负相关:  $r = -0.687 (P = 0.000)$ 。

2. HIV 感染者血清蛋白电泳各蛋白组分: 无症状期感染者的血清蛋白电泳除了  $\gamma$  球蛋白百分比平均值升高外, 其余均在正常参考范围内; AIDS 期感染者的血清蛋白电泳除了  $\gamma$  球蛋白百分比平均值升高且白蛋白百分比平均值降低外, 其余均在正常参考范围内。无症状期感染者血清白蛋白百分比明显高于 AIDS 期, ( $P < 0.01$ ), 而  $\gamma$  球蛋白百分比在无症状期和 AIDS 期的差异无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。HIV 感染者, 不论是无症状期还是 AIDS 期的感染者, 其血清  $\beta$  球蛋白百分比均在正常范围内(表 2)。

表 2 HIV 感染者血清蛋白电泳各蛋白组分( $\bar{x} \pm s, \%$ )

感染分期	白蛋白	$\alpha$ 1 球蛋白	$\alpha$ 2 球蛋白	$\beta$ 球蛋白	$\gamma$ 球蛋白
无症状期	53.8 $\pm$ 7.8 *	3.3 $\pm$ 0.63 *	7.86 $\pm$ 1.31 *	10.67 $\pm$ 1.51 *	24.4 $\pm$ 7.2 <sup><math>\Delta</math></sup>
AIDS 期	47.4 $\pm$ 6.1 <sup>#</sup>	5.0 $\pm$ 1.96 *	10.1 $\pm$ 2.7 *	10.86 $\pm$ 1.55 *	26.4 $\pm$ 6.7 <sup><math>\Delta</math></sup>
P	0.001	0.000	0.000	0.633	0.295

注: \* : 在正常参考值范围内; #: 低于正常参考值范围;  $\Delta$ : 高于正常参考值范围

### 三、尿常规和尿生物化学检测结果

59 例 HIV/AIDS 患者中, 其尿常规正常, 尿蛋白阴性, 血尿酸和血尿素氮均正常。血清肌酐正常有 56 例, 升高者有 1 例, 但均在 176.7  $\mu$ mol/L 以下。

### 四、HIV/AIDS 患者血 $\beta$ 2MG 与实验室指标的相关性分析

1. 血清  $\beta$ 2MG 与血清蛋白组分的相关性: 与血清  $\gamma$  球蛋白百分比呈正相关  $r = 0.455 (P = 0.000)$ ; 与血清白蛋白百分比的相关系数  $r = -0.586 (P = 0.000)$ ; 血清白蛋白百分比与血清  $\gamma$  球蛋白百分比呈显著负相关:  $r = -0.717 (P = 0.000)$ 。

2. 与细胞计数的相关性: 与 CD4 细胞计数呈显著负相关  $r = -0.450 (P = 0.001)$ ; 与 CD4/CD8 也呈负相关  $r = -0.484 (P = 0.000)$ 。

3. 当患者血  $\beta$ 2MG > 3.0 mg/L 时, 其血  $\beta$ 2MG 与 CD4 细胞计数仍呈负相关

$r = -0.449$  ( $P = 0.001$ ,  $n = 54$ ); 与 CD4/CD8 比值仍呈负相关  $r = -0.413$  ( $P = 0.002$ ,  $n = 54$ ); 与血清  $\gamma$  球蛋白百分比仍呈正相关  $r = 0.477$  ( $P = 0.000$ ,  $n = 54$ ); 与血清白蛋白百分比仍显著负相关  $r = -0.632$  ( $P = 0.000$ ,  $n = 54$ )。

## 讨 论

据文献报道, HIV 感染者的血清  $\beta 2\text{MG}$  水平可在急性期达到高峰后不久就下降, 随后在 HIV 感染的整个过程中升高<sup>[3]</sup>。有研究报道血清  $\beta 2\text{MG}$  的升高是病情进展为 AIDS 的独立预测因素, 但也有人认为血清  $\beta 2\text{MG}$  水平仅可作为 HIV 疾病进展的晚期标记<sup>[4]</sup>。本研究中, 91.5% (54/59) 感染者血清  $\beta 2\text{MG}$  升高, 其中  $\beta 2\text{MG}$  在 9.0 mg/L 以上者占 9.3% (5/54), 在 3.0 ~ 9.0 mg/L 之间者占 90.7% (49/54)。AIDS 期患者血清  $\beta 2\text{MG}$  平均水平高于无症状期患者, 且 CD4 < 200/ml 的 HIV/AIDS 感染者血清  $\beta 2\text{MG}$  水平高于 CD4 > 200/ml 的感染者, 差异均有统计学意义。

琼脂糖凝胶电泳技术可将血清蛋白分为白蛋白及  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  球蛋白 5 个区带, 每个区带都含有 1 种或多种蛋白质成分。 $\alpha 1$  球蛋白区带是以  $\alpha 1$  酸性糖蛋白、 $\alpha 1$  抗胰蛋白酶为主的区带。 $\alpha 2$  球蛋白区带是由触珠蛋白、 $\alpha 2$  巨球蛋白、铜蓝蛋白、 $\alpha$  脂蛋白、GC 球蛋白等组成。 $\beta$  球蛋白区带包括  $\beta 1$ 、 $\beta 2$  球蛋白, 由转铁蛋白、 $\beta$  脂蛋白、C3、C4 补体、纤溶酶原、 $\beta 2\text{MG}$  等。 $\gamma$  球蛋白区带主要是免疫球蛋白组成<sup>[5]</sup>, 包括 IgG、IgA、IgM 抗体, 以及 C-反应蛋白等。本研究显示: 有 74.6% (44/59) HIV/AIDS 感染者血清  $\gamma$  球蛋白百分比升高, 其中无症状期和 AIDS 期分别为 65% (13/20)、79.5% (31/39), 差异无统计学意义。这提示 HIV/AIDS 感染者无论其疾病进展如何, 大多数感染者  $\gamma$  球蛋白百分比升高, 少数无症状期感染者和大多数 AIDS 期感染者血清白蛋白百分比低于正常值, 这提示 AIDS 期感染者由于免疫系统被激活使  $\gamma$  球蛋白百分比升高, 而血清白蛋白百分比相应地低于正常值。但大多数无症状期感染者血清白蛋白百分比正常, 且  $\alpha 1$  球蛋白和  $\alpha 2$  球蛋白百分比均值均低于 AIDS 期, 这提示无症状期感染者的  $\gamma$  球蛋白百分比升高除了免疫系统被激活外, 还有其他的影响因素如  $\alpha 1$  球蛋白和  $\alpha 2$  球蛋白分泌减少所致。

HIV/AIDS 感染者血清  $\beta 2\text{MG}$  与  $\gamma$  球蛋白百分比呈正相关, 且随着疾病进展, CD4 细胞计数减少, CD4/CD8 比值也下降<sup>[6]</sup>。对于  $\beta 2\text{MG} > 3.0$  mg/L 的 HIV/AIDS 感染者, 其血清  $\beta 2\text{MG}$  水平与 CD4 细胞计数及 CD4/CD8 比值均呈负相关, 但相关性偏低, 却与 CD8 细胞计数均不相关; 75.9% 患者的血清  $\gamma$  球蛋白百分比升高, 进一步提示 HIV/AIDS 感染者血清  $\beta 2\text{MG}$  的升高与免疫系统激活有关。 $\beta 2\text{MG}$  是一种低分子量蛋白质, 组成 MHC I 类分子的轻链, 由于绝大多数 T、B 淋巴细胞表达 MHC I 类分子, 所以血  $\beta 2\text{MG}$  水平的升高可提示淋巴细胞活化, 而随着疾病的进展有更多的 T 淋巴细胞死亡, 所以释放到血液中的  $\beta 2\text{MG}$  水平升高。

目前, 血清  $\beta 2\text{MG}$  已广泛应用于肾小球滤过率和肾小管重吸收功能的评价,

血  $\beta$ 2MG 与血 Cr、BUN 一样可反映肾功能损害,但较后者更能早期地反映肾功能的变化以及肾功能损害的程度<sup>[7]</sup>。但是本研究认为 HIV/AIDS 感染者血清  $\beta$ 2MG 水平的升高,并不能说明 HIV/AIDS 感染者肾小球滤过率降低,滤过功能受损。因为临床发现 HIV/AIDS 感染者肾功能受损症状极少见,且实验室检查血清肌酐、尿素氮、尿酸均基本正常,其尿量、尿常规检查正常,尿蛋白均阴性,因此很可能是机体产生更多的  $\beta$ 2MG 所致。

研究中观察到即使是  $\beta$ 2MG 在 9.0 mg/L 以上的感染者,其血清蛋白电泳中的  $\beta$  球蛋白区的百分比正常,这提示血清  $\beta$ 2MG 水平的升高并未影响  $\beta$  球蛋白百分比。因此,本研究认为 HIV/AIDS 感染者血  $\beta$ 2MG 升高,提示患者免疫系统被激活、淋巴细胞被破坏,可能并非由于 HIV/AIDS 感染者肾小球滤过率降低,滤过功能受损引起。

### 参 考 文 献

- 1 Schardijn GH, Statius van Eps LW. Beta 2-microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int*, 1987, 32:635-641.
- 2 孙泽英, 吴湘, 吴嘉慧, 等. 肾脏疾病患儿的血、尿  $\beta$ 2MG 变化. *实用儿科杂志*, 1996, 5:14.
- 3 Jacobson MA, Abrams DI, Volberding PA, et al. Serum beta 2-microglobulin decreases in patients with AIDS or ARC treated with azidothymidine. *J Infect Dis*, 1989, 159:1029-1036.
- 4 Zeller JM, McCain NL, Swanson B. Immunological and virological markers of HIV-disease progression. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 1996, 7:15-27.
- 5 周爱儒主编. 生物化学. 第5版. 北京:人民卫生出版社, 2001. 365-366.
- 6 Chaisson RE, Taylor E, Margolick JB, et al. Immune serum markers and CD4 cell counts in HIV-infected intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1992, 5:456-460.
- 7 林明祥, 黄奕辉, 麦隼, 等. 小儿肺炎  $\beta$ 2 微球蛋白与肾功能损害关系探讨. *中国危重病急救医学*, 2003, 15:100-102.

(收稿日期:2008-04-29)

(本文编辑:温少芳)

张欣, 闫惠平, 檀玉芬, 等. HIV 感染者血  $\beta$ 2 微球蛋白 ( $\beta$ 2MG) 的临床意义 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2008, 2(4): 321-326.