



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.007

· 论著 ·

# 慢性肾脏病患者 $\beta_2$ 微球蛋白水平与肾性贫血的关联强度分析

葛慧 周崇梅 郑留昌

**[摘要]** **目的** 通过对不同分期慢性肾脏病 (CKD) 患者  $\beta_2$  微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG) 水平检测, 分析其与肾性贫血患病的关联强度。**方法** 根据是否贫血将接受治疗的 176 例 CKD 患者分为贫血组 (119 例) 和非贫血组 (57 例); 再按  $\beta_2$ -MG 水平从低到高依次将其分为五分位数组 ( $Q_1 \sim Q_5$  组)。收集所有患者的一般临床资料及实验室检查指标并进行组间比较。相关因素分析采用多因素 *logistic* 回归分析, 采用限制性立方样条法分析  $\beta_2$ -MG 与肾性贫血之间的关系。**结果** 176 例 CKD 患者中 119 例 (67.61%) 发生肾性贫血。调整混杂因素后的多因素 *logistic* 分析结果显示,  $\beta_2$ -MG 水平 7.8 ~ 12.7 mg/L、> 12.7 mg/L 的患者发生肾性贫血的风险分别是  $\beta_2$ -MG 水平 2.9 ~ 7.8 mg/L 的 1.356 和 2.480 倍。甲状旁腺激素 (PTH)、尿酸 (UA)、血肌酐 (SCr) 水平随着  $\beta_2$ -MG 水平的升高 ( $Q_1 \sim Q_5$ ) 而逐渐升高 ( $P < 0.05$ )。年龄  $\geq 55$  岁的 CKD 患者  $\beta_2$ -MG 水平与肾性贫血的相关性比年龄  $< 55$  岁的 CKD 患者更为明显 ( $P_{交互} = 0.032$ )。限制性立方样条分析结果显示,  $\beta_2$ -MG 水平的连续变化与肾性贫血的关联强度均呈非线性剂量-反应关系 ( $P < 0.001$ )。**结论**  $\beta_2$ -MG 水平与 CKD 患者肾性贫血患病率显著相关; 随着  $\beta_2$ -MG 水平连续升高, 其与肾性贫血患病的关联强度呈非线性升高。

**[关键词]** 慢性肾脏病;  $\beta_2$  微球蛋白; 肾性贫血; 限制性立方样条

**[中图分类号]** R692

**[文献标识码]** A

**Analysis of the association strength between  $\beta_2$ -microglobulin levels and renal anemia in patients with chronic kidney disease** Ge Hui, Zhou Chongmei, Zheng Liuchang. Department of Laboratory, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

**[Abstract]** **Objective** The level of  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) in patients with different stages of chronic kidney disease (CKD) was detected to analyze the association strength between it and the prevalence of renal anemia. **Methods** A total of 176 CKD patients were selected. All patients were divided into anemia group (119 cases) and non-anemia group (57 cases) according to whether they were anemic. All patients were further divided into quartile arrays (groups  $Q_1$  to  $Q_5$ ) from low to high according to the  $\beta_2$ -MG level. The general clinical data and laboratory test indicators of all patients were collected and compared between groups. Multivariate *logistic* regression analysis was used for correlation factor analysis. The relationship between  $\beta_2$ -MG and renal anemia was analyzed using the restricted cubic spline method. **Results** Among 176 CKD patients, 119 cases (67.61%) developed renal anemia. The results of the multivariate *logistic* analysis after adjusting for confounding factors showed that the risk of renal anemia in patients with  $\beta_2$ -MG levels of 7.8-12.7 mg/L and > 12.7 mg/L was 1.356 and 2.480 times that of patients with  $\beta_2$ -MG levels of 2.9-7.8 mg/L, respectively. The levels of parathyroid hormone (PTH), uric acid (UA) and serum creatinine (SCr) gradually increased with the increase of  $\beta_2$ -MG levels ( $Q_1$  to  $Q_5$ ,  $P < 0.05$ ). The correlation between  $\beta_2$ -MG levels and renal anemia in CKD patients aged  $\geq 55$  years was more significant than that in CKD patients aged  $< 55$  years ( $P_{interaction} = 0.032$ ). The results of restricted cubic spline analysis showed that the continuous changes in  $\beta_2$ -MG levels were associated with renal anemia in a nonlinear dose-response relationship ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** The level of  $\beta_2$ -MG is significantly correlated with the prevalence of renal anemia in patients with CKD. With the continuous increase of  $\beta_2$ -MG level, the association strength between it and the prevalence of renal anemia shows a nonlinear increase.

**[Key words]** Chronic kidney disease;  $\beta_2$ -microglobulin; Renal anemia; Restricted cubic splines

慢性肾脏病 (CKD) 是由于各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍,其发病率呈逐年上升趋势,已逐渐成为世界共同关注的卫生课题之一<sup>[1]</sup>。CKD 发病隐匿性较高、治疗难度高,还会出现高血脂症、贫血、高血压等多种并发症,其中超过 50% 的 CKD 患者出现肾性贫血,不仅降低了患者的生活质量,还增加了其住院率和死亡率<sup>[2-3]</sup>。由于肾脏疾病导致促红细胞生成素的产生不足或尿毒症患者血液中的某些毒素物质干扰红细胞生成或代谢而导致的贫血,若能及早发现并积极进行早期干预,对于提高 CKD 患者的预后具有重要意义<sup>[4]</sup>。有研究表示血清  $\beta_2$  微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG) 水平变化可反应肾小球滤过功能,是诊断早期肾功能损伤的敏感指标<sup>[5-6]</sup>,但目前  $\beta_2$ -MG 水平与肾性贫血的相关性研究还鲜有报道。因此本文对不同分期的 CKD 患者  $\beta_2$ -MG 水平进行检测,分析其与肾性贫血发生的关联强度,以期早期发现肾性贫血的发生并为患者提供个体化治疗方案提供参考。

## 对象与方法

1. 对象:纳入 2020 年 1 月~2023 年 2 月在本院接受治疗的 CKD 患者 176 例,其中男 111 例、女 65 例,年龄 28~69 岁,平均年龄 ( $55.73 \pm 6.87$ ) 岁。纳入标准:(1)均符合 CKD 的诊断标准;(2)年龄 18~70 岁;(3)入组前未进行肾脏替代治疗;(4)6 个月内无输血或异常出血史;(5)3 个月内未服用可能影响 Hb 水平的药物。排除标准:(1)甲状旁腺切除术史;(2)妊娠或哺乳期;(3)临床资料不全或配合度较低;(4)合并营养不良性贫血、溶血性贫血、出血性贫血及血液系统疾病或恶性肿瘤等其他疾病导致的贫血;(5)近期使用铁剂、钙剂、促红细胞生成素 (EPO) 刺激剂或维生素 D 甾醇进行治疗。本研究已通过我院伦理委员会审核批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

2. 方法:收集患者的一般临床资料,包括年龄、性别、BMI、发现肾病时间、饮酒及吸烟情况、肾病家族史、既往病史。检测患者甲状旁腺激素 (PTH)、尿素 (Ur)、血肌酐 (SCr)、胱抑素 C (Cys)、尿酸 (UA)、血钙 (Ca)、血磷 (P)、C 反应蛋白 (CRP)、白蛋白 (Alb) 及 Hb 水平,采用胶乳增强免疫比浊法检测血清  $\beta_2$ -MG 水平。CKD 分期诊断根据 2002 年美国肾脏基金会制定的 CKD 临床实践指南 (KDOQI) 中对 CKD 分期的定义,CKD 患者按照估算的肾小球滤过率 (eGFR) 水平分为 1 期 [ $\geq 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]、2 期 [ $60 \sim 89 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]、3 期 [ $30 \sim 59 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]、4 期 [ $15 \sim 29 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]、5 期 [ $< 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]。贫

血诊断标准:男性 Hb  $< 120 \text{ g/L}$ ,女性 Hb  $< 110 \text{ g/L}$ 。贫血分级标准:重度贫血 Hb  $< 60 \text{ g/L}$ ,中度贫血 Hb  $60 \sim 90 \text{ g/L}$ ,轻度贫血 Hb  $\geq 90 \text{ g/L}$ 。根据是否贫血将 176 例 CKD 患者分为贫血组 (119 例) 和非贫血组 (57 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 logistic 回归分析评估不同水平  $\beta_2$ -MG 发生肾性贫血的风险,采用限制性立方样条法分析  $\beta_2$ -MG 与肾性贫血之间的关系。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

1. 贫血组与非贫血组一般临床资料及实验室检查指标比较:176 例 CKD 患者中贫血组 119 例 (67.61%),非贫血组 57 例 (32.39%)。CKD 晚期 (CKD 4~5 期) 患者肾性贫血患病率 (59.66%) 显著高于 CKD 早期 (CKD 1~3 期,40.34%)。两组患者发现肾病时间及 CKD 分期构成比比较差异均有统计学意义,其中贫血组年龄、BMI、UA、Ur、SCr、Cys、血 P、 $\beta_2$ -MG 水平及肾病家族史患者比例均显著高于非贫血组,而血 Ca 和 Alb 显著低于非贫血组 ( $P < 0.05$ )。两组间其他指标比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 不同  $\beta_2$ -MG 水平与肾性贫血的关系分析:单因素 logistic 分析结果 (模型 1) 显示,与  $\beta_2$ -MG 水平  $2.9 \sim 7.8 \text{ mg/L}$  相比, $\beta_2$ -MG 水平  $< 2.9 \text{ mg/L}$ 、 $7.8 \sim 12.7 \text{ mg/L}$ 、 $> 12.7 \text{ mg/L}$  患者发生肾性贫血的风险 (OR) 值分别为 0.726、1.742 和 2.790,提示  $\beta_2$ -MG 水平越高肾性贫血风险越高 ( $P < 0.001$ )。调整年龄与性别后 (模型 2),多因素 logistic 分析结果显示各  $\beta_2$ -MG 水平均是肾性贫血发生的影响因素 ( $P < 0.05$ )。进一步调整 BMI、发现肾病时间、UA、Ur、SCr、Cys、血 P、血 Ca 及 Alb 后 (模型 3),多因素 logistic 分析结果显示  $\beta_2$ -MG 水平  $< 2.9 \text{ mg/L}$ 、 $7.8 \sim 12.7 \text{ mg/L}$ 、 $> 12.7 \text{ mg/L}$  患者发生肾性贫血的 OR 值分别是  $\beta_2$ -MG 水平  $2.9 \sim 7.8 \text{ mg/L}$  的 0.746、1.356 和 2.480 倍,提示  $\beta_2$ -MG 水平越高,肾性贫血风险越高 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

3. 不同  $\beta_2$ -MG 水平组 CKD 患者一般临床资料及实验室检查结果比较:将所有 CKD 患者按  $\beta_2$ -MG 水平从低到高分五位数组 ( $Q_1 \sim Q_5$  组),结果显示 5 组年龄、iPTH、UA、SCr、CKD 分期及高血压、饮酒、糖尿病患者比例比较差异均有统计学意义,其中 PTH、UA、SCr 水平随着  $\beta_2$ -MG 水平的升高 ( $Q_1 \sim Q_5$ ) 而逐渐升高 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 贫血组与非贫血组患者一般临床资料及实验室检查指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	男性[例,(%)]	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	高血压[例,(%)]	糖尿病[例,(%)]	吸烟[例,(%)]	饮酒[例,(%)]
贫血组	119	56.87 ± 7.71	76(63.87)	24.76 ± 3.26	34(28.57)	31(26.05)	53(44.54)	48(40.34)
非贫血组	57	53.36 ± 5.61	35(61.40)	23.04 ± 3.46	17(29.82)	14(24.56)	26(45.61)	25(43.86)
$\chi^2$ 值		3.068	0.100	3.211	0.029	0.045	0.018	0.197
P值		0.002	0.751	0.002	0.864	0.832	0.893	0.657

组别	例数	发现肾病时间[例,(%)]		肾病家族史 [例,(%)]	PTH (pg/ml)	UA (μmol/L)	Ur (mmol/L)	SCr (μmol/L)	
		<6个月	≥6个月						
贫血组	119	38(31.93)	81(68.07)	22(18.49)	116.37 ± 44.74	384.85 ± 94.32	15.91 ± 4.38	224.36 ± 66.52	
非贫血组	57	25(59.65)	32(40.35)	10(17.54)	62.53 ± 27.21	356.76 ± 88.36	7.46 ± 2.31	86.37 ± 23.27	
$\chi^2$ 值		15.396	3.591	7.785	0.836	4.781	10.593	19.017	
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.404	<0.001	<0.001	<0.001	

组别	例数	Cys (mg/L)	血P (mmol/L)	血Ca (mmol/L)	CRP (mg/L)	Alb (g/L)	β <sub>2</sub> -MG (mg/L)	CKD分期[例,(%)]	
								1~3期	4~5期
贫血组	119	2.81 ± 0.72	1.46 ± 0.41	2.11 ± 0.17	6.32 ± 1.06	37.11 ± 6.75	10.37 ± 4.25	48(40.34)	71(59.66)
非贫血组	57	1.22 ± 0.43	1.23 ± 0.37	2.35 ± 0.23	6.17 ± 1.22	42.16 ± 6.13	4.16 ± 1.76	43(75.44)	14(24.56)
$\chi^2$ 值		15.396	3.591	7.785	0.836	4.781	10.593		19.017
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.404	<0.001	<0.001		<0.001

表 3 不同 β<sub>2</sub>-MG 水平组 CKD 患者一般临床资料及实验室检查指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	男性[例,(%)]	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	高血压[例,(%)]	糖尿病[例,(%)]	吸烟[例,(%)]	饮酒[例,(%)]
Q <sub>1</sub> 组	35	52.43 ± 5.82	21(60.00)	22.76 ± 2.67	6(17.14)	5(14.29)	13(37.14)	8(22.86)
Q <sub>2</sub> 组	35	52.36 ± 6.34	22(62.86)	23.14 ± 3.22	5(14.29)	5(14.29)	14(40.00)	11(31.43)
Q <sub>3</sub> 组	35	56.48 ± 4.87 <sup>ab</sup>	20(57.14)	22.88 ± 3.74	11(31.43)	8(22.86)	16(45.71)	17(48.57) <sup>a</sup>
Q <sub>4</sub> 组	35	57.62 ± 5.62 <sup>abc</sup>	24(68.57)	23.43 ± 2.86	14(40.00) <sup>ab</sup>	12(34.29) <sup>ab</sup>	15(42.86)	16(45.71) <sup>a</sup>
Q <sub>5</sub> 组	36	59.65 ± 7.24 <sup>abcd</sup>	24(66.67)	23.77 ± 3.63	15(41.67) <sup>ab</sup>	15(41.67) <sup>ab</sup>	21(58.33) <sup>ab</sup>	21(58.33)
$\chi^2$ 值		10.127	1.325	0.568	11.038	11.117	3.885	11.654
P值		<0.001	0.857	0.686	0.026	0.025	0.422	0.020

组别	例数	发现肾病时间[例,(%)]		肾病家族史 [例,(%)]	PTH (pg/ml)	UA (μmol/L)	Ur (mmol/L)	SCr (μmol/L)	
		<6个月	≥6个月						
Q <sub>1</sub> 组	35	11(31.43)	24(68.57)	8(22.86)	72.74 ± 32.54	322.76 ± 78.63	11.73 ± 2.75	103.32 ± 53.42	
Q <sub>2</sub> 组	35	13(37.14)	22(62.86)	6(17.14)	83.62 ± 41.63 <sup>a</sup>	347.58 ± 77.46 <sup>a</sup>	12.52 ± 3.32	135.62 ± 64.37 <sup>a</sup>	
Q <sub>3</sub> 组	35	11(31.43)	24(68.57)	7(20.00)	94.52 ± 34.52 <sup>ab</sup>	386.22 ± 84.32 <sup>ab</sup>	13.46 ± 3.45	187.21 ± 55.61 <sup>ab</sup>	
Q <sub>4</sub> 组	35	14(40.00)	21(60.00)	5(14.29)	116.73 ± 36.74 <sup>abc</sup>	397.28 ± 75.65 <sup>abc</sup>	13.74 ± 2.83	216.53 ± 59.30 <sup>abc</sup>	
Q <sub>5</sub> 组	36	14(38.89)	22(61.11)	6(16.67)	126.26 ± 43.64 <sup>abcd</sup>	423.54 ± 82.41 <sup>abcd</sup>	14.37 ± 2.56	253.56 ± 62.42 <sup>abcd</sup>	
$\chi^2$ 值		1.028		1.030	12.217	8.970	0.275	36.973	
P值		0.906		0.905	<0.001	<0.001	0.652	<0.001	

组别	例数	Cys (mg/L)	血P (mmol/L)	血Ca (mmol/L)	CRP (mg/L)	Alb (g/L)	CKD分期[例,(%)]	
							1~3期	4~5期
Q <sub>1</sub> 组	35	2.14 ± 0.62	1.37 ± 0.47	2.16 ± 0.17	6.21 ± 0.97	37.54 ± 5.75	25(71.43)	10(28.57)
Q <sub>2</sub> 组	35	2.26 ± 0.73	1.42 ± 0.38	2.22 ± 0.22	6.18 ± 1.01	38.53 ± 6.90	21(60.00)	14(40.00)
Q <sub>3</sub> 组	35	2.28 ± 0.77	1.38 ± 0.22	2.19 ± 0.16	6.25 ± 0.85	38.10 ± 6.32	18(51.43)	17(48.57)
Q <sub>4</sub> 组	35	2.43 ± 0.69	1.38 ± 0.36	2.23 ± 0.23	6.33 ± 1.12	39.11 ± 6.15	16(45.71)	19(54.29)
Q <sub>5</sub> 组	36	2.39 ± 0.74	1.40 ± 0.35	2.15 ± 0.20	6.38 ± 1.14	40.42 ± 5.72	11(30.56)	25(69.44)
$\chi^2$ 值		0.912	0.105	1.127	0.235	1.130		13.370
P值		0.458	0.981	0.345	0.918	0.344		0.010

注:与 Q<sub>1</sub>组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 Q<sub>2</sub>组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 Q<sub>3</sub>组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与 Q<sub>4</sub>组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$

4. 不同 β<sub>2</sub>-MG 水平组与肾性贫血相关性的亚组分析:在不同年龄、高血压、饮酒、糖尿病、CKD 分期、PTH、UA 及 SCr 水平亚组中 β<sub>2</sub>-MG 水平与肾性贫血的相关性均稳定存在,且亚组间均不存在交互作用( $P_{交互} > 0.05$ ),见表 4。年龄 ≥ 55 岁的 CKD 患者 β<sub>2</sub>-MG 水平与肾性贫血的相关性比年龄 < 55 岁的 CKD 患者更为明显( $P_{交互} = 0.032$ ),见图 1。

5. 不同分期 CKD 患者 β<sub>2</sub>-MG 水平与肾性贫血的关联强度剂量-反应关系:按 CKD 分期分层后应用限制性立方样条模型分析 β<sub>2</sub>-MG 水平与肾性贫血的关系,结果显示调整年龄、性别、BMI、发现肾病时间、PTH、Ur、SCr、Cys、血 P、血 Ca 及 Alb 后,β<sub>2</sub>-MG 水平与肾性贫血的关联强度呈非线性剂量-反应关系(非线性检测, $P < 0.001$ )。根据患者 CKD 分期将患者分为 CKD

表 4 不同  $\beta_2$ -MG 水平组与肾性贫血相关性的亚组分析

分组	年龄		高血压		糖尿病		饮酒	
	<55 岁	≥55 岁	是	否	是	否	是	否
$Q_1$ 组	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
$Q_2$ 组	1.28(0.85~1.53)	1.33(0.97~1.60)	1.27(0.92~1.53)	1.18(0.80~1.53)	1.23(0.97~1.47)	1.31(1.06~1.59)	1.25(1.02~1.52)	1.41(1.15~1.67)
$Q_3$ 组	1.44(0.98~1.70)	1.48(1.23~1.75)	1.41(1.15~1.99)	1.46(1.19~1.73)	1.47(1.20~1.71)	1.42(1.15~1.69)	1.56(1.30~1.81)	1.59(1.35~1.86)
$Q_4$ 组	1.60(1.34~1.86)	1.63(1.39~1.89)	1.66(1.40~1.91)	1.48(1.23~1.73)	1.52(1.33~1.78)	1.59(1.35~1.84)	1.89(1.61~2.15)	1.93(1.68~2.21)
$Q_5$ 组	1.92(1.66~2.39)	2.12(1.77~2.77)	2.87(1.59~4.14)	2.24(1.26~3.71)	1.87(1.60~2.23)	2.15(1.67~2.83)	2.56(1.70~3.83)	2.15(1.51~3.42)
$P_{趋势}$	0.076	0.042	<0.001	0.006	0.086	0.013	0.004	0.074
$P_{交互}$	0.724		0.566		0.376		0.413	

分组	PTH(pg/ml)		UA( $\mu$ mol/L)		SCr( $\mu$ mol/L)		CKD 分期	
	<96.73	≥96.73	<388.26	≥388.26	<186.39	≥186.39	1~3 期	4~5 期
$Q_1$ 组	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
$Q_2$ 组	1.27(0.99~1.73)	1.22(0.97~1.70)	1.37(1.12~1.63)	1.36(1.09~1.61)	1.29(0.93~1.57)	1.34(0.98~1.61)	1.16(0.93~1.53)	1.29(1.03~1.55)
$Q_3$ 组	1.69(1.43~1.95)	1.59(1.33~1.85)	1.64(1.39~1.91)	1.66(1.38~1.92)	1.38(1.11~1.64)	1.40(1.14~1.67)	1.40(1.14~1.68)	1.48(1.27~1.81)
$Q_4$ 组	1.87(1.63~2.13)	1.93(1.67~2.20)	1.87(1.60~2.14)	1.90(1.65~2.15)	1.55(1.28~1.83)	1.42(1.27~1.78)	1.61(1.34~1.88)	1.62(1.35~1.91)
$Q_5$ 组	2.14(1.88~2.68)	3.16(1.98~3.93)	2.29(2.08~2.57)	2.18(1.94~2.43)	1.94(1.67~2.20)	1.68(1.51~2.13)	2.93(2.64~3.57)	2.86(2.60~3.73)
$P_{趋势}$	0.031	<0.001	0.022	0.027	0.037	0.101	<0.001	<0.001
$P_{交互}$	0.652		0.793		0.243		0.562	

表 2 不同  $\beta_2$ -MG 水平与肾性贫血关系的单因素及多因素 logistic 分析结果

模型	$\beta_2$ -MG (mg/L)	$\beta$ 值	S. E.	Wald $\chi^2$	OR 值	95% CI	P 值
模型 1	<2.9	-0.320	0.098	10.676	0.726	0.495~1.025	0.083
	2.9~7.8				Ref	1.00	
	7.8~12.7	0.558	0.126	19.605	1.747	1.431~1.963	<0.001
	>12.7	1.026	0.135	57.765	2.790	2.375~3.114	<0.001
模型 2	<2.9	-0.402	0.086	21.847	0.669	0.436~0.927	0.036
	2.9~7.8				Ref	1.00	
	7.8~12.7	0.520	0.113	21.175	1.682	1.314~1.981	<0.001
	>12.7	1.135	0.101	126.200	3.110	2.461~3.755	<0.001
模型 3	<2.9	-0.293	0.052	31.755	0.746	0.472~1.118	0.142
	2.9~7.8				Ref	1.00	
	7.8~12.7	0.305	0.133	5.243	1.356	1.094~1.624	0.004
	>12.7	0.908	0.080	128.896	2.480	1.933~2.847	<0.001

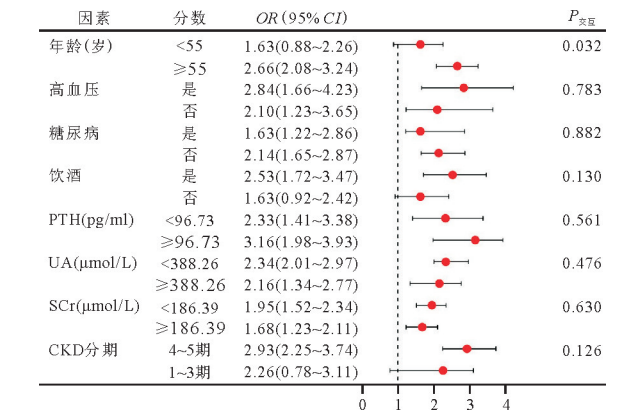


图 1 不同  $\beta_2$ -MG 水平与肾性贫血相关性的亚组分析

早期(CKD 1~3 期),CKD 晚期(CKD 4~5 期),无论 CKD 早期或是晚期,患者  $\beta_2$ -MG 水平 >7.5 mg/L 时发生肾性贫血风险均显著增加( $P<0.001$ )。见图 2。

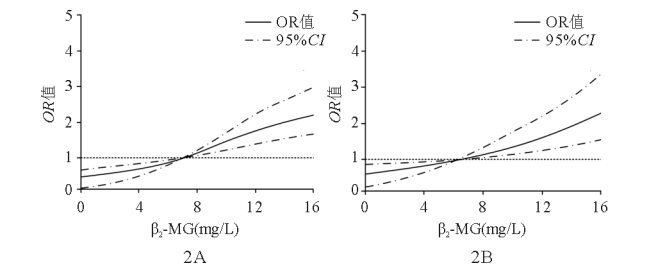


图 2 不同分期 CKD 患者  $\beta_2$ -MG 水平与肾性贫血剂量-反应关系的限制性立方样条模型分析(A:CKD 早期;B:CKD 晚期)

讨 论

肾性贫血是 CKD 患者常见临床症状,也是加重肾损伤、促进肾功能恶化的主要原因之一。CKD 引起的肾性贫血作为贫血的重要分支,已逐渐引起临床医生和研究者的注意<sup>[7]</sup>。李铸江等<sup>[8]</sup> 研究结果显示,CKD 3~5 期患者发生肾性贫血的概率为 87.8%。而本研究中 176 例 CKD 患者发生肾性贫血概率为 67.61%,CKD 晚期(CKD 4~5 期)患者肾性贫血患病概率显著高于 CKD 早期(CKD 1~3 期),提示 CKD 的及早发现和治疗可有效控制肾性贫血的发生,对于已发生肾性贫血的 CKD 患者,仅控制 CKD 的发展而忽略肾性贫血的发生与加重,可能因为贫血引起 CKD 病情加重的恶性循环,对患者的生命健康造成严重威胁<sup>[9]</sup>。此外,可能导致新的并发症出现,如心脑血管疾病、肝功



能下降等<sup>[10]</sup>,因此若未及时发现肾性贫血的发生,会大幅增加 CKD 的治疗难度。

$\beta_2$ -MG 是一种低分子量血清球蛋白,广泛存在于血清、尿液、脑脊液等体液中,本研究检测血  $\beta_2$ -MG 水平,未采取敏感性更好的尿液  $\beta_2$ -MG,是因为有研究表明,虽然血  $\beta_2$ -MG、尿  $\beta_2$ -MG 与肾小管间质损伤程度均呈正相关,但血  $\beta_2$ -MG 与肾小管间质损伤程度的相关性更好,因此血  $\beta_2$ -MG 是反映 CKD 患者 eGFR 更为敏感的指标<sup>[11-12]</sup>。 $\beta_2$ -MG 在体内由淋巴细胞、多形核白细胞等多数有核细胞分泌,在健康人群中  $\beta_2$ -MG 的合成和释放保持基本恒定状态,其在体内的含量可保持在相对稳定水平<sup>[13]</sup>。各种原发性或继发性肾小球疾病累积到肾小球的病变均可致血  $\beta_2$ -MG 升高<sup>[14]</sup>。在目前临床观察中, $\beta_2$ -MG 的异常升高常见于 CKD,CKD 患者  $\beta_2$ -MG 清除障碍导致血清  $\beta_2$ -MG 明显上升,从而引起侵蚀性关节病变、胃肠道出血、穿孔、心肌病变等并发症<sup>[15-17]</sup>。但 CKD 患者  $\beta_2$ -MG 水平与肾性贫血患病相关报道较为少见,邬碧波等<sup>[18]</sup>对 168 例 CKD 2~5 期患者血清  $\beta_2$ -MG 进行检测,发现  $\beta_2$ -MG 与 Hb 水平具有一定相关性。在本研究中也类似的发现,贫血组患者  $\beta_2$ -MG 水平显著高于非贫血组,且  $\beta_2$ -MG 水平随着 CKD 严重程度增加而升高,在调整混杂因素后, $\beta_2$ -MG 水平与 CKD 患者肾性贫血患病仍显著相关。剂量-反应关系分析也显示,随  $\beta_2$ -MG 水平连续升高,其与肾性贫血患病的关联强度呈非线性升高,无论 CKD 早期或晚期患者  $\beta_2$ -MG 水平  $>7.5$  mg/L 时,发生肾性贫血的风险显著增加。分析其原因可能由于 CKD 患者肾脏损伤,导致肾脏产生促红细胞生成素减少,同时 CKD 患者血液中存在  $\beta_2$ -MG,也可抑制促红细胞生成素的生成;并且 CKD 可激发一系列的炎症反应,促使机体释放各种炎症因子。这些炎症因子不仅可通过减少促红细胞生成素生成、升高铁调素等途径抑制红细胞生存,还可通过增加  $\beta_2$ -MG 等毒素的蓄积,进一步加重贫血。在  $\beta_2$ -MG 水平与肾性贫血相关性的亚组分析中我们发现,年龄  $\geq 55$  岁的 CKD 患者  $\beta_2$ -MG 水平与肾性贫血的相关性比年龄  $<55$  岁的 CKD 患者更为明显,提示对于年龄较高的 CKD 患者  $\beta_2$ -MG 水平异常升高使其肾性贫血患病风险更高,可对此类患者进行针对性治疗。本研究存在一定的局限性:纳入的样本数据来自同一医疗中心,结果难免存在一定偏倚;研究对象均为我国汉族人群,尚未对其他人群进行本研究结果合理性和有效性的探讨,未来还需要扩大样本量进一步对研究结果进行确认。

综上所述, $\beta_2$ -MG 水平与 CKD 患者肾性贫血患病显著相关;随着  $\beta_2$ -MG 水平连续升高,其与肾性贫血患病的关联强度呈非线性升高。

## 参 考 文 献

- [1] Shen Y, Wang J, Yuan J, et al. Anemia among Chinese patients with chronic kidney disease and its association with quality of life-results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE) [J]. BMC Nephrology, 2021, 22(1): 64.
- [2] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(20): 1463-1502.
- [3] Shiferaw WS, Akalu TY, Aynalem YA. Risk Factors for Anemia in Patients with Chronic Renal Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Ethiop J Health Sci, 2020, 30(5): 829-842.
- [4] Weir MR. Managing anemia across the stages of kidney disease in those hyporesponsive to erythropoiesis-stimulating agents [J]. Am J Nephrol, 2021, 52(6): 450-466.
- [5] 陈桢. 慢性肾衰竭患者血清 Cys C、 $\beta_2$ -MG、MCP-1 及 ANG II 水平变化及临床意义 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(2): 130-136.
- [6] 谢嘉平, 曾莉. 血清  $\beta_2$ -微球蛋白水平对尿毒症维持性血液透析动静脉内瘘失功的诊断价值 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2024, 59(2): 269-274.
- [7] Massy ZA, Druke TB. The evolving science of anemia management in chronic kidney disease [J]. Kidney Int Suppl, 2021, 11(1): 1-2.
- [8] 李铸江, 潘红霞, 于江川, 等. 初诊慢性肾脏病 3~5 期非透析患者贫血状况调查及影响因素分析 [J]. 现代医学, 2023, 51(2): 210-215.
- [9] Wu HHL, Chinnadurai R. Erythropoietin-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Patients Living with Chronic Kidney Disease [J]. Kidney Dis (Basel), 2022, 8(2): 103-114.
- [10] Hoshino J, Muenz D, Zee J, et al. Associations of hemoglobin levels with health-related quality of life, physical activity, and clinical outcomes in persons with stage 3-5 nondialysis CKD [J]. J Ren Nutr, 2020, 30(5): 404-414.
- [11] 徐静琳, 韩颖敏, 周莹, 等. 血清 RDW 和尿  $\beta_2$ -MG 对妊娠期高血压病患者早期肾损伤的诊断价值 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(9): 2039-2042.
- [12] 吴秋瑶, 钟丽, 周娜, 等. 血清 Hcy、 $\beta_2$ -MG 及 mAlb 对急性肾损伤的预测价值 [J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(10): 54-57.
- [13] 常丽花, 梁婉琪, 李艳川, 等. 血清 Cys C、KIM-1、 $\beta_2$ -MG 对妊娠期高血压疾病患者肾损伤的诊断价值 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(2): 336-339, 425.
- [14] 张志斌, 温庆辉, 张锡波. 高血压肾病早期血清 Cys C、 $\beta_2$ -MG 和尿 NAG、RBP 水平检测及临床意义 [J]. 海南医学, 2021, 32(23): 3024-3027.
- [15] 厉吉霞, 郭楠, 于传亭, 等. 血 NLR、 $\beta_2$ -MG 和 Cys-C 对初诊多发性骨髓瘤患者合并肾损伤的预测价值 [J]. 国际免疫学杂志, 2023, 46(1): 38-44.
- [16] 朱璐璐. 尿微量白蛋白与尿肌酐比值尿微量白蛋白及尿  $\beta_2$ -微球蛋白诊断妊娠期糖尿病孕妇早期肾损伤的价值分析 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(11): 1963-1965.
- [17] 夏典平. ACR、mALB 及  $\beta_2$ -MG 诊断妊娠期糖尿病早期肾损伤的价值分析 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(7): 1231-1233.
- [18] 邬碧波, 张黎明, 唐琦, 等. 慢性肾脏病患者血清  $\beta_2$  微球蛋白与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. 中国血液净化, 2014, 13(9): 620-624.

(收稿日期: 2023-12-05)

(本文编辑: 余晓曼)