



# 中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

## 基于 $\beta$ 2-微球蛋白和脂蛋白a的脑小血管病MRI总负荷预测模型构建

李晓艳, 季洪革, 王婷婷, 李影影, 查溪静, 李彬, 姜丹

引用本文:

李晓艳, 季洪革, 王婷婷, 等. 基于 $\beta$ 2-微球蛋白和脂蛋白a的脑小血管病MRI总负荷预测模型构建[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 634-641.

LI X Y, JI H G, WANG T T, et al. Construction of a predictive model for cerebral small vessel disease MRI burden based on  $\beta$ 2-microglobulin and lipoprotein(a) [J]. Chin J Clin Med, 2025, 32(4): 634-641.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250085>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 程序性死亡受体1抑制剂相关内分泌不良反应预测模型构建

Construction of predictive model for programmed death-1 inhibitor-related endocrine adverse events

中国临床医学. 2025, 32(4): 551-560 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250533>

#### 脂蛋白(a)与冠状动脉病变严重程度及对不良心血管事件的影响

Relationship between lipoprotein (a) and the severity of coronary artery disease and its influence on major adverse cardiovascular events

中国临床医学. 2021, 28(1): 70-74 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202220>

#### 基于MRI影像组学机器学习模型鉴别小肾癌与乏脂肪肾血管平滑肌脂肪瘤

MRI-based radiomics machine learning model for differentiating small renal cell carcinoma from fat-poor renal angiomyolipoma

中国临床医学. 2023, 30(6): 940-945 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20222164>

#### 血压变异性与认知障碍关系研究进展

Research progress on the relationship between blood pressure variability and cognitive impairment

中国临床医学. 2024, 31(4): 659-667 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20232042>

#### 基于LASSO-Cox回归构建列线图模型预测机械通气患者的压力性损伤风险

A nomogram model based on LASSO-Cox regression to predict pressure injury risk in mechanically ventilated patients

中国临床医学. 2024, 31(4): 593-602 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240626>

#### 急诊住院患者急性肾损伤的预测模型构建

Establishment of a predictive model for acute kidney injury in emergency inpatients

中国临床医学. 2021, 28(4): 562-567 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20201944>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250085

CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20250085

· 短篇论著 ·

# 基于 $\beta 2$ -微球蛋白和脂蛋白 a 的脑小血管病 MRI 总负荷预测模型构建

李晓艳<sup>1</sup>, 季洪革<sup>2</sup>, 王婷婷<sup>2</sup>, 李影影<sup>2</sup>, 查溪静<sup>1</sup>, 李 彬<sup>1\*</sup>, 姜 丹<sup>1</sup>

1. 安徽省第二人民医院神经内科, 合肥 230041

2. 蚌埠医科大学研究生院, 蚌埠 233033

**[摘要]** 目的 基于 $\beta 2$ -微球蛋白( $\beta 2$ -MG)和脂蛋白 a[Lp(a)]构建脑小血管病(CSVD)MRI负荷的预测模型,分析预测模型的价值并进行验证。方法 选取2023年2月—2024年8月安徽省第二人民医院收治的CSVD患者共138例,根据CSVD MRI总负荷评分标准,将患者分为轻负荷组( $n=63$ )和中重负荷组( $n=75$ )。比较两组相关临床资料。采用二元logistic回归分析CSVD MRI中重负荷的独立影响因素,根据影响因素构建列线图模型并评价其预测效能。结果 中重负荷组中,男性、糖尿病史、高血压史的患者比例均显著高于轻负荷组,年龄大于轻负荷组, $\beta 2$ -MG、Lp(a)、同型半胱氨酸(Hcy)水平高于轻负荷组( $P<0.01$ )。多因素logistic回归分析显示,高血压、糖尿病、 $\beta 2$ -MG、Lp(a)是CSVD MRI中重负荷的独立影响因素( $P<0.05$ )。基于上述4个指标构建的列线图预测模型截断值为0.467 0,在训练集( $n=97$ )中的曲线下面积(AUC)为0.838 7(95%CI 0.760 8~0.916 6),内部验证集( $n=41$ )中的AUC为0.854 1(95%CI 0.742 1~0.966 1);校准曲线显示,模型预测值与实测值的一致性良好;决策曲线分析(DCA)显示,列线图模型具有较好临床实用性。结论 基于 $\beta 2$ -MG和Lp(a)建立的列线图模型对CSVD MRI中重负荷风险预测效能较高,具有良好区分度与校准度。

**[关键词]** 脑小血管病; MRI总负荷;  $\beta 2$ -微球蛋白; 脂蛋白 a; 预测模型**[中图分类号]** R 743**[文献标志码]** A

## Construction of a predictive model for cerebral small vessel disease MRI burden based on $\beta 2$ -microglobulin and lipoprotein(a)

LI Xiaoyan<sup>1</sup>, JI Hongge<sup>2</sup>, WANG Tingting<sup>2</sup>, LI Yingying<sup>2</sup>, ZHA Xijing<sup>1</sup>, LI Bin<sup>1\*</sup>, JIANG Dan<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, Anhui No.2 Provincial People's Hospital, Hefei 230041, Anhui, China

2. Graduate School, Bengbu Medical University, Bengbu 233033, Anhui, China

**[Abstract]** **Objective** To construct a predictive model for cerebral small vessel disease (CSVD) MRI burden based on  $\beta 2$ -microglobulin ( $\beta 2$ -MG) and lipoprotein(a) [Lp(a)], analyze its predictive value, and validate the model. **Methods** A total of 138 CSVD patients admitted to Anhui No.2 Provincial People's Hospital from February 2023 to August 2024 were enrolled. Patients were divided into a low-burden group ( $n=63$ ) and a moderate/severe burden group ( $n=75$ ) according to the CSVD MRI burden scoring criteria. The related clinical data were compared between the two groups. Binary logistic regression analysis was used to identify independent factors for CSVD moderate/severe MRI burden. A nomogram predictive model was constructed based on these factors and its performance was evaluated. **Results** The proportions of male patients, as well as those with a history of diabetes or hypertension, were significantly higher in the moderate/severe burden group than those in the low burden group. Additionally, the age of patients in the moderate/severe burden group was significantly older, and the levels of  $\beta 2$ -MG, Lp(a), and homocysteine (Hcy) were higher than those in the low burden group ( $P<0.01$ ). Binary logistic regression analysis revealed that hypertension, diabetes,  $\beta 2$ -MG, and Lp(a) were independent factors for CSVD moderate/severe MRI burden ( $P<0.05$ ). The nomogram predictive model based on these four factors had a cut-off value of 0.467 0, with an area under curve (AUC) of 0.838 7 (95%CI 0.760 8-0.916 6) in the training set ( $n=97$ ) and 0.854 1 (95%CI 0.742 1-0.966 1) in the internal validation set ( $n=41$ ). The calibration curve demonstrated good agreement between predicted and observed values. Decision curve analysis (DCA) indicated that the nomogram model had

**[收稿日期]** 2025-01-23**[接受日期]** 2025-03-24**[基金项目]** 安徽省卫生健康委员会科研计划项目(2018SEYL012)。Supported by Scientific Research Project of Health Commission of Anhui Province (2018SEYL012).**[作者简介]** 李晓艳, 硕士, 副主任医师. E-mail: lxy45350@126.com

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 0551-63672567, E-mail: libinaaa@yeah.net

good clinical utility. **Conclusions** The nomogram model based on  $\beta 2$ -MG and Lp(a) has high predictive performance in assessing the risk of CSVD moderate/severe MRI burden, with good discrimination and calibration.

**[Key Words]** cerebral small vessel disease; total MRI burden;  $\beta 2$ -microglobulin; lipoprotein(a); predictive model

脑小血管病（CSVD）指发生在大脑微动脉、小动脉、毛细血管及小静脉的病变。CSVD 病因复杂，主要由长期高血压、动脉粥样硬化、脑淀粉样血管病以及炎症或免疫相关性损伤引起<sup>[1]</sup>。CSVD 可能导致认知障碍、运动障碍以及痴呆等，显著降低患者生活质量<sup>[2]</sup>。CSVD 的 MRI 总负荷指通过 MRI 评估脑内多种小血管病变的累积程度，可全面反映脑结构和功能的损害情况，能量化病变严重程度并预测临床预后<sup>[3]</sup>。然而，MRI 技术虽具有高灵敏度，但因其价格较高、设备依赖性强及可及性有限，存在一定局限性。通过生化指标预测 MRI 总负荷是一种非侵入性、经济、高效的替代或补充方法，可用于疾病早期筛查和长期随访，已成为近年来研究的热点<sup>[4-5]</sup>。

$\beta 2$ -微球蛋白（ $\beta 2$ -MG）是一种小分子蛋白质；脂蛋白 a [Lp(a)] 是由低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）与特异性蛋白质结合形成的复合物。近年来， $\beta 2$ -MG、Lp(a) 被发现与 CSVD 的发生发展密切相关，其水平的升高均可引发腔隙性脑梗死（LI）、白质高信号（WMH）及脑微出血（CMB）等 CSVD 特征性影像学改变，有望成为 CSVD MRI 总负荷的预测标志物<sup>[6-7]</sup>。然而，现有研究主要集中于单一指标与 CSVD 影像学改变之间的关联，两者联合应用的效果尚不明确。因此，本研究基于  $\beta 2$ -MG 和 Lp(a) 构建 CSVD MRI 总负荷预测模型，以期为临床提供更实用的工具，用于早期筛查高风险患者，并指导个性化干预。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2023 年 2 月—2024 年 8 月在安徽省第二人民医院诊治并住院的 CSVD 患者共 138 例。纳入标准：（1）符合 CSVD 诊断标准<sup>[8]</sup>；（2）进行头颅 MRI 平扫+磁敏感加权成像（SWI）检查；（3）临床资料完整。排除标准：（1）有颅内出血、脑外伤、脑恶性肿瘤；（2）多脏器衰竭。

**1.2 观察指标及分组** 收集患者基本资料，包括

年龄、性别，糖尿病、高血压及高脂血症合并情况。患者入院后均于清晨空腹采血，检测红细胞分布宽度和血红蛋白；用干燥真空管采集静脉血 3 mL，3 000 r/min 离心 10 min，分离血清用于检测血脂 4 项 [总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、LDL-C]、 $\beta 2$ -MG、Lp(a)、血清淀粉样蛋白 A（SAA）、同型半胱氨酸（Hcy）、尿酸（UA）等生化指标水平，具体操作严格按照说明书进行。按照 CSVD MRI 总负荷评分标准（表 1）<sup>[9]</sup> 将患者分为轻负荷组（ $n=63$ ）和中重负荷组（ $n=75$ ）。

表 1 CSVD MRI 总负荷评分标准<sup>[9]</sup>  
Table 1 Total MRI burden scoring criteria for CSVD<sup>[9]</sup>

| Scoring criteria                                                                                  | Score |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Presence of $\geq 1$ LI lesion                                                                    | 1     |
| Fazekas score: deep WMH $\geq 2$ points and/or periventricular WMH = 3 points                     | 1     |
| Basal ganglia EPVS $> 10$                                                                         | 1     |
| Presence of $\geq 1$ deep or infratentorial CMB                                                   | 1     |
| If only WMH and/or PVS are present, but WMH and/or PVS do not meet the scoring threshold: 1 point | 0     |

The total MRI burden score for CSVD ranges from 0-4 points, with higher scores indicating more severe pathology. 0-1 point: Mild; 2 points: Moderate; 3-4 points: Severe. In cases of disagreement regarding grading, consensus was reached through discussion. CSVD: cerebral small vessel disease; LI: lacunar infarct; WMH: white matter hyperintensity; EPVS: enlarged perivascular space; CMB: cerebral microbleed; PVS: perivascular space.

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 26.0 软件对所有数据进行统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验计量资料是否符合正态分布。对于符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用成组  $t$  检验；对于不符合正态分布的计量资料以  $M (P_{25}, P_{75})$  表示，采用 Mann-Whitney 秩和检验进行组间比较。计数资料以  $n (%)$  表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验。用 logistic 回归分析评估 CSVD MRI 负荷影响因素。用 R 语言 rms 包构建 CSVD MRI 负荷的列线图预测模型，以及受试者工作特征（ROC）

曲线、校准曲线、决策曲线分析（DCA）。检验水准（ $\alpha$ ）为 0.05。

## 2 结果

2.1 两组一般资料比较 中重负荷组中，男性及

有糖尿病史、高血压史的患者比例大于轻负荷组，年龄大于轻负荷组（ $P<0.01$ ，表 2）。

2.2 两组血液生化指标比较 中重负荷组患者的  $\beta 2$ -MG、Lp(a) 以及 Hcy 水平高于轻负荷组（ $P<0.05$ ，表 3）。

表 2 两组间一般资料比较

Table 2 Comparison of baseline characteristics between the two groups

| Index               | Mild burden group (n=63) | Moderate/severe burden group (n=75) | $\chi^2/Z$ | P        |
|---------------------|--------------------------|-------------------------------------|------------|----------|
| Age/year            | 67.00(62.00, 71.00)      | 69.00(66.00, 74.50)                 | -2.610     | 0.009 1  |
| Sex n(%)            |                          |                                     | 9.208      | 0.002 4  |
| Male                | 24(38.10)                | 48(64.00)                           |            |          |
| Female              | 39(61.90)                | 27(36.00)                           |            |          |
| Diabetes n(%)       |                          |                                     | 11.080     | 0.000 9  |
| No                  | 47(74.60)                | 35(46.67)                           |            |          |
| Yes                 | 16(25.40)                | 40(53.33)                           |            |          |
| Hypertension n(%)   |                          |                                     | 26.960     | <0.000 1 |
| No                  | 25(39.68)                | 3(4.00)                             |            |          |
| Yes                 | 38(60.32)                | 72(96.00)                           |            |          |
| Hyperlipidemia n(%) |                          |                                     | 2.089      | 0.148 4  |
| No                  | 25(39.68)                | 39(52.00)                           |            |          |
| Yes                 | 38(60.32)                | 36(48.00)                           |            |          |

表 3 两组间血液生化指标比较

Table 3 Comparison of blood biochemical indicators between the two groups

| Index                               | Mild burden group (n=63) | Moderate/severe burden group (n=75) | t/Z    | P        |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------|----------|
| Red cell distribution width-SD/fl   | 43.00(41.40, 44.65)      | 43.70(41.90, 45.55)                 | -1.182 | 0.237 1  |
| Hemoglobin/(g•L <sup>-1</sup> )     | 139.19±12.67             | 140.69±15.83                        | -0.608 | 0.544 5  |
| TC/(mmol•L <sup>-1</sup> )          | 5.07±0.91                | 4.75±1.09                           | 1.837  | 0.068 4  |
| TG/(mmol•L <sup>-1</sup> )          | 1.38(0.92, 1.96)         | 1.31(1.08, 1.98)                    | -0.415 | 0.678 4  |
| HDL-C/(mmol•L <sup>-1</sup> )       | 1.30±0.35                | 1.19±0.29                           | 1.914  | 0.057 7  |
| LDL-C/(mmol•L <sup>-1</sup> )       | 2.72±0.74                | 2.49±0.85                           | 1.650  | 0.101 2  |
| $\beta 2$ -MG/(mg•L <sup>-1</sup> ) | 1.30(1.15, 1.51)         | 1.68(1.40, 2.16)                    | -4.690 | <0.000 1 |
| Lp(a)/(mg•L <sup>-1</sup> )         | 135.70(65.50, 259.05)    | 170.50(112.05, 354.25)              | -2.678 | 0.007 4  |
| SAA/(mg•L <sup>-1</sup> )           | 2.60(1.15, 4.00)         | 2.00(0.85, 4.35)                    | -0.686 | 0.492 5  |
| Hcy/( $\mu$ mol•L <sup>-1</sup> )   | 8.44(6.56, 11.02)        | 10.60(8.36, 13.75)                  | -3.046 | 0.002 3  |
| UA/( $\mu$ mol•L <sup>-1</sup> )    | 351.86±84.22             | 376.45±92.51                        | -1.620 | 0.107 5  |

SD: standard deviation; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol;  $\beta 2$ -MG: beta-2 microglobulin; Lp(a): lipoprotein(a); SAA: serum amyloid A; Hcy: homocysteine; UA: uric acid.

2.3 CSVD MRI 中重负荷的多因素 logistic 回归分析 以 CSVD MRI 中重负荷为因变量，将上述差异有统计学意义的因素作为自变量，多因素 logistic 回归分析显示，高血压、糖尿病、 $\beta 2$ -MG 以及 Lp(a) 是 CSVD MRI 中重负荷的独立影响因

素（ $P<0.05$ ，表 4）。

2.4 CSVD MRI 中重负荷的列线图预测模型

2.4.1 模型构建及效能评估 基于 logistic 多因素分析结果，通过 R 语言 rms 包按 7 : 3 将 138 例研究对象随机分为训练集和验证集，构建列线图



CSVD MRI 中重负荷风险预测模型（图 1）。ROC 分析（图 2）显示，训练集的 AUC 为 0.838 7（95%CI 0.760 8~0.916 6），灵敏度为 0.739 1（95%CI 0.612 2~0.866 0），特异度为 0.800 0（95%CI 0.689 1~0.910 9）。通过 1 000 个 bootstrap 分析进行列线图的内部验证，显示 AUC

为 0.854 1（95%CI 0.742 1~0.966 1），灵敏度为 0.705 9（95%CI 0.489 3~0.922 5），特异度为 0.760 0（95%CI 0.592 6~0.927 4），说明模型具有较高的准确性。该模型的截断值为 0.467 0，风险评分 $\geq$ 0.467 0 分判定为 CSVD MRI 中重负荷高风险， $<$ 0.467 判定为 CSVD MRI 中重负荷低风险。

表 4 CSVD MRI 中重负荷的多因素 logistic 回归分析

| Table 4 Multivariable logistic regression analysis of CSVD moderate/severe MRI burden |          |         |               |         |          |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|---------------|---------|----------|------------------|
| Variable                                                                              | $\beta$  | SE      | Wald $\chi^2$ | P       | OR       | 95%CI            |
| Age                                                                                   | -0.895 4 | 0.474 4 | 3.561 7       | 0.059 1 | 0.408 5  | 0.161 2-1.035 1  |
| Sex                                                                                   | 0.063 9  | 0.033 9 | 3.564 5       | 0.059 0 | 1.066 0  | 0.997 6-1.139 2  |
| Hypertension                                                                          | 2.346 2  | 0.698 6 | 11.280 3      | 0.000 8 | 10.446 3 | 2.656 6-41.075 9 |
| Diabetes                                                                              | 0.967 9  | 0.471 0 | 4.223 1       | 0.039 9 | 2.632 4  | 1.045 8-6.626 1  |
| $\beta$ 2-MG                                                                          | 2.080 7  | 0.605 8 | 11.795 5      | 0.000 6 | 8.009 9  | 2.443 1-26.260 6 |
| Lp(a)                                                                                 | 0.002 0  | 0.000 9 | 4.644 1       | 0.031 2 | 1.002 0  | 1.000 2-1.003 9  |
| Hcy                                                                                   | -0.039 3 | 0.051 7 | 0.579 4       | 0.446 6 | 0.961 4  | 0.868 9-1.063 9  |

CSVD: cerebral small vessel disease;  $\beta$ 2-MG: beta-2 microglobulin; Lp(a): lipoprotein(a); Hcy: homocysteine; CI: confidence interval.

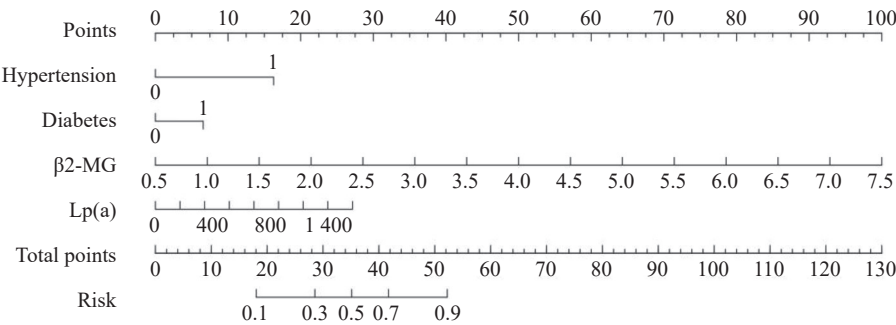


图 1 CSVD MRI 中重负荷的列线图预测模型

Figure 1 Nomogram prediction model for CSVD moderate/severe MRI burden

CSVD: cerebral small vessel disease;  $\beta$ 2-MG: beta-2 microglobulin; Lp(a): lipoprotein(a).

2.4.2 校准曲线及 DCA 曲线 该模型 HL 检验结果（ $\chi^2=2.566$ ， $P=0.959$ ）提示，模型拟合优度良好。校准曲线（图 3A）显示，预测模型预测概率与实际概率相似。

DCA 结果（图 3B）显示，相比于所有患者均为 CSVD MRI 中重负荷和均为 CSVD MRI 轻负荷，在阈值 0.08~0.97，列线图预测模型识别 CSVD MRI 中重负荷高风险患者具有良好的临床净获益。

3 讨论

CSVD MRI 总负荷反映患者脑内小血管病变

的累积损伤程度，是 CSVD 分级诊断和预后评估的重要参考<sup>[10]</sup>，同时与认知功能受损程度和生活质量密切相关。分析 CSVD 危险因素有助于指导高危人群的早期干预。通过有效管理危险因素，可延缓病变进展，降低认知损伤风险，改善生活质量，并为个性化治疗提供依据<sup>[11]</sup>。马佳丽等<sup>[12]</sup>报道，高血压、合并新发或既往卒中是增加 CSVD 患者 MRI 总负荷的独立危险因素。崔瑜等<sup>[13]</sup>报道，高龄，合并高血压、动脉粥样硬化，LDL-C、Hcy 水平升高为 CSVD MRI 总负荷增加的独立危险因素。

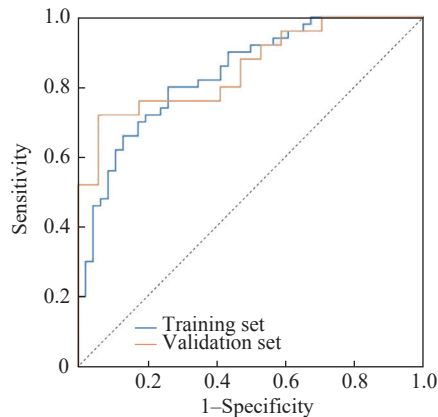


图2 预测模型预测CSVD MRI中重度负荷的ROC曲线

Figure 2 ROC curves of the prediction model for CSVD moderate/severe MRI burden

CSVD: cerebral small vessel disease; ROC: receiver operating characteristic.

本研究结果与上述研究报道结果有一定差异,经多因素分析筛选发现,糖尿病、高血压是CSVD MRI总负荷增加的独立危险因素。高血压通过长期的高剪切力和脉压负荷,导致小血管内皮损伤、血脑屏障破坏和脑组织缺血性损伤,直接加重CSVD的累积负荷<sup>[14]</sup>。而糖尿病患者的高

血糖状态则通过促进慢性炎症反应和氧化应激,加重小血管的微循环障碍,加重CSVD<sup>[15]</sup>。

$\beta 2$ -MG是一种小相对分子质量蛋白质,广泛存在于有核细胞表面,是细胞膜上主要组织相容性复合体I类分子的轻链组分。 $\beta 2$ -MG水平能够反映多种病理状态,尤其与免疫系统活性、炎症反应以及血脑屏障功能密切相关<sup>[16]</sup>。近年来,有研究<sup>[17]</sup>指出,血清 $\beta 2$ -MG与CSVD MRI总负荷存在显著相关性,并且在预测CSVD总负荷方面表现出良好的效能。

Lp(a)作为重要的血脂指标,与动脉粥样硬化性心脑血管疾病的发生发展密切相关,同时可能通过炎症、血栓形成和小血管硬化等机制加快病变进程<sup>[18]</sup>。也有研究<sup>[19]</sup>报道,Lp(a)是CSVD MRI总负荷增加的独立危险因素。

本研究结果显示,中重负荷组的 $\beta 2$ -MG、Lp(a)以及Hcy水平均显著高于轻负荷组, $\beta 2$ -MG和Lp(a)水平升高为CSVD患者MRI中重负荷的独立危险因素。以上结果再次验证了较高水平的 $\beta 2$ -MG和Lp(a)与MRI检查中脑血管病变的严重程度密切相关。

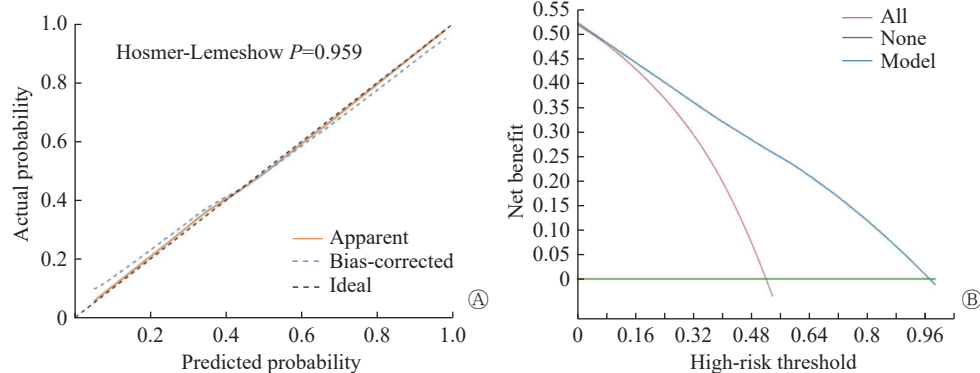


图3 校正曲线和DCA曲线

Figure 3 Calibration curve and DCA

A: Calibration curve; B: DCA curve. DCA: decision curve analysis.

$\beta 2$ -MG水平升高可激活免疫反应、损伤血管内皮、加重血脑屏障的破坏,导致小血管病变的进展,进而增加CSVD的累积损伤<sup>[20]</sup>。而Lp(a)有显著的促动脉粥样硬化和促凝血作用,通过加剧血管内皮损伤、诱导慢性炎症反应和促进小血管闭塞,加重脑血管微循环障碍,进一步增加

CSVD MRI总负荷<sup>[21]</sup>。

$\beta 2$ -MG通过结合Toll样受体4(TLR4)并诱导线粒体活性氧(mROS)生成,进而激活NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NLRP3)炎症小体,并促进白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )释放<sup>[22-23]</sup>。同时,mROS可引发内皮一氧化氮合酶(eNOS)解

偶联,使其从生成一氧化氮(NO)转为产生超氧阴离子( $O_2^{\cdot-}$ ),从而减少NO生物利用度,加重血管收缩<sup>[24]</sup>。此外,Lp(a)的氧化产物可通过类凝集素样氧化低密度脂蛋白受体1(LOX-1)和低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)这2条受体介导的途径,促进NLRP3组装<sup>[25]</sup>。临床研究<sup>[26]</sup>显示,升高的Lp(a)水平与内皮素1(ET-1)浓度正相关,后者可与内皮素A型受体(ETA)结合诱导持续性血管收缩。上述研究提示, $\beta$ 2-MG和Lp(a)通过共同靶向NLRP3炎症通路及协同破坏血管稳态,导致炎症-血管张力双重失衡,增加CSVD MRI总负荷。

列线图预测模型是一种基于多因素回归分析构建的可视化工具,能够通过量化各危险因素的权重,为个体化风险评估提供直观的参考。目前,列线图预测模型更多应用于癌症研究。近年来,列线图模型逐渐被引入CSVD研究领域,用于MRI总负荷的预测,拓宽了列线图的应用范围,为CSVD的精准诊疗、个体化管理和长期风险评估提供了有力支持。例如,耿杰<sup>[27]</sup>基于年龄、高血压、新发或既往卒中、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体以及活化部分凝血活酶时间(APTT)构建的CSVD高负荷列线图预测模型有较高的预测效能与临床实用性。

本研究基于高血压、糖尿病、 $\beta$ 2-MG、Lp(a)这4个危险因素构建了CSVD MRI中重负荷风险列线图预测模型。这些指标的获取成本较低,检测技术成熟且易普及。此外, $\beta$ 2-MG和Lp(a)作为近年来CSVD的新型生物标志物,能够弥补传统临床传统指标(高血压和糖尿病病史)在反映CSVD复杂病理机制上的不足,使预测模型更加灵敏和可靠。

本研究结果显示,预测模型能够有效区分CSVD患者MRI中重负荷与轻负荷;校准曲线显示预测概率与实际发生率高度一致,说明模型具有较强的可靠性;ROC曲线的较高AUC值进一步证明了该模型良好的判别能力;DCA结果表明模型在特定阈值范围内具有较高的临床净获益,突出了其在临床实践中的应用价值。这一模型提示早期监测 $\beta$ 2-MG、Lp(a)、血压以及血糖水

平,可以帮助临床医生早期识别MRI中重负荷风险CSVD患者,指导更合理的干预,从而减缓CSVD病变进展并降低卒中等严重并发症发生风险。

然而,本研究为单中心研究,样本量有限,且研究时间跨度较短,这可能影响模型的广泛适用性。未来应考虑开展更大样本量、多中心的研究,进一步验证模型的适用性,以确定其推广价值。此外,还需结合动态监测与长期随访,不断优化模型的预测效能,从而为CSVD的精准管理和个体化治疗提供更加可靠的工具。需要注意的是,由于样本量较小,本研究在比较两组生化指标时未进行多重检验校正,以避免过度增加II类错误风险。尽管可能引入I类误差,但核心指标 $\beta$ 2-MG和Lp(a)作用的显著性已通过多因素logistic回归分析验证,结论具有稳健性。

综上所述, $\beta$ 2-MG和Lp(a)是CSVD MRI总负荷的重要独立影响因素,也是反映CSVD严重程度的关键生物标志物。基于这2项指标构建的预测模型有良好的临床实用价值,并能为CSVD的风险评估及干预策略的制定提供理论依据。

**伦理声明** 本研究通过安徽省第二人民医院伦理委员会审批[(R)2025-007],患者签署知情同意书。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 李晓艳:文章设计、文献检索、数据分析与撰写初稿;季洪革、王婷婷、李影影、查溪静:收集、整理数据;李彬、姜丹:文章构思、修改与审阅。

## 参考文献

- [1] WANG J L, WANG B, WANG K X. Review of neuroimaging research progress of cerebral small vessel disease[J]. *Folia Neuropathol*, 2023, 61(1): 1-7.
- [2] GAO Y, LI D, LIN J W, et al. Cerebral small vessel disease: pathological mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 961661.
- [3] 靳 玮, 赵仕聪, 范鸣玥, 等. 颅内大大动脉粥样硬化与脑小血管病MRI总负荷的相关性研究[J]. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20(7): 449-457.

- JIN W, ZHAO S C, FAN M Y, et al. Correlation between intracranial and extracranial large artery atherosclerosis and the total MRI burden of cerebral small vessel disease[J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2023, 20(7): 449-457.
- [4] 王雪娜, 董爱勤. 低密度脂蛋白亚型与脑小血管病影像学总负荷的相关性研究进展[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(2): 130-133.
- WANG X N, DONG A Q. Research progress on the correlation between low density lipoprotein subtypes and total imaging load of cerebral small vascular disease[J]. *J Brain Nerv Dis*, 2023, 31(2): 130-133.
- [5] 段朋仓, 董瑞芳, 刘小满, 等. 血清 Trx2、P-tau 与脑小血管病患者核磁总负荷评分和认知功能的相关性[J]. *检验医学*, 2024, 39(1): 1-6.
- DUAN P C, DONG R F, LIU X M, et al. Correlation between serum Trx2, P-tau and total magnetic resonance imaging load score and cognitive function in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Lab Med*, 2024, 39(1): 1-6.
- [6] SCHEPPACH J B, WU A Z, GOTTESMAN R F, et al. 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[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(3): 261-269. e1.
- [7] PAN Y S, CAI X L, JING J, et al. Differential associations of lipoprotein(a) level with cerebral large artery and small vessel diseases[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(6): 534-540.
- [8] 胡文立, 杨 磊, 李譞婷, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(7): 716-726.
- HU W L, YANG L, LI X T, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease (2021)[J]. *Chin J Stroke*, 2021, 16(7): 716-726.
- [9] STAALS J, MAKIN S D J, DOUBAL F N, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. *Neurology*, 2014, 83(14): 1228-1234.
- [10] LI X T, YUAN J L, QIN W, et al. Higher total cerebral small vessel disease burden was associated with mild cognitive impairment and overall cognitive dysfunction: a propensity score-matched case-control study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 695732.
- [11] 王大敏, 邹露娟, 边 云, 等. 脑小血管病患者认知功能损害特征、影响因素分析及其预测模型的构建与验证[J]. *临床内科杂志*, 2024, 41(12): 819-822.
- WANG D M, ZOU L J, BIAN Y, et al. Analyzing the characteristics and influencing factors of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease and to construct and validate a prediction model[J]. *J Clin Inter Med*, 2024, 41(12): 819-822.
- [12] 马佳丽, 王玉青, 王恺闻, 等. 脑小血管病总负荷的影响因素探索及临床预测模型建立[J]. *中国卒中杂志*, 2022, 17(5): 523-528.
- MA J L, WANG Y Q, WANG K W, et al. Clinical prediction model and influencing factors of total cerebral small vessel disease burden[J]. *Chin J Stroke*, 2022, 17(5): 523-528.
- [13] 崔 瑜, 张沐源, 孟清丽, 等. 血清同型半胱氨酸水平对脑小血管病总负荷的影响[J]. *中华保健医学杂志*, 2024, 26(1): 42-44.
- CUI Y, ZHANG M Y, MENG Q L, et al. The effect of serum homocysteine level on the total load of cerebrovascular disease[J]. *Chin J Health Care Med*, 2024, 26(1): 42-44.
- [14] HAINSWORTH A H, MARKUS H S, SCHNEIDER J A. Cerebral small vessel disease, hypertension, and vascular contributions to cognitive impairment and dementia[J]. *Hypertension*, 2024, 81(1): 75-86.
- [15] ZHOU M Y, WANG S Y, JING J, et al. Insulin resistance based on postglucose load measure is associated with prevalence and burden of cerebral small vessel disease[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2022, 10(5): e002897.
- [16] WILKINSON M, GALLARDO R U, MARTINEZ R M, et al. Disease-relevant  $\beta$ 2-microglobulin variants share a common amyloid fold[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1190.
- [17] 李琪伦. 西宁地区脑小血管病 MRI 总负荷与肾微球蛋白的相关性研究[D]. 西宁: 青海大学, 2023.
- LI Q L. Correlation between total MRI load and renal microglobulin in cerebral angiopathy in Xining area[D]. Xining: Qinghai University, 2023.
- [18] TASDIGHI E, ADHIKARI R, ALMAADAWY O, et al. LP(a): structure, genetics, associated cardiovascular risk, and emerging therapeutics[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2024, 64: 135-157.
- [19] 陈 敏. 脂蛋白(a)与脑小血管病总负荷及认知功能的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
- CHEN M. Study on the correlation between lipoprotein(a), total burden of cerebral small vessel disease, and cognitive function[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2023.
- [20] 杨 晨, 董爱勤. 血清  $\beta$ 2 微球蛋白与脑小血管病相关性研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2024, 21(3): 194-201.
- YANG C, DONG A Q. Research progress on the association between serum beta 2-microglobulin and cerebral small vessel disease[J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2024, 21(3): 194-201.
- [21] 安宝强. MHR、Lp(a)和CysC与脑小血管病影像学总负荷相关性研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2023.
- AN B Q. Correlation between MHR, Lp(a) and CysC



- and total imaging load of cerebral small vessel disease[D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2023.
- [22] 高歌. 探究  $\beta$ 2-微球蛋白对成年人肺炎严重程度的评估价值[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- GAO G. Evaluation of the clinical value of  $\beta$ 2-microglobulin in assessing the severity of pneumonia in adults[D]. Changchun: Jilin University, 2024.
- [23] XIE H B, PENG J L, ZHANG X S, et al. Effects of mitochondrial reactive oxygen species-induced NLRP3 inflammasome activation on trichloroethylene-mediated kidney immune injury[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 244: 114067.
- [24] SHAITO A, ARAMOUNI K, ASSAF R, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(3): 105.
- [25] 舒晓飞, 孙冬冬, 赵志敬. PCSK9 抑制剂在动脉粥样硬化性心血管疾病中的抗炎作用研究进展[J]. 心脏杂志, 2022, 34(5): 588-593.
- SHU X F, SUN D D, ZHAO Z J. Research progress in the anti-inflammatory effect of PCSK9 inhibitors in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Chin Heart J*, 2022, 34(5): 588-593.
- [26] 龙美静, 孙静静, 张慧慧, 等. 冠状动脉旁路移植术后 Hct、LP(a)、MPV 动态变化及其与血管内皮功能的相关性[J]. *海南医学*, 2023, 34(15): 2140-2145.
- LONG M J, SUN J J, ZHANG H H, et al. Dynamic changes of Hct, LP(a), MPV and their correlation with vascular endothelial function after coronary artery bypass surgery[J]. *Hainan Med J*, 2023, 34(15): 2140-2145.
- [27] 耿杰, 李松, 王春, 等. 凝血指标构建脑小血管病总负荷预测模型的价值及验证[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27(10): 1223-1227.
- GENG J, LI S, WANG C, et al. Value and validation of coagulation index in prediction model of total load of small cerebral vascular disease[J]. *Chin J Pract Nerv Dis*, 2024, 27(10): 1223-1227.
- [本文编辑] 王迪

#### 引用本文

李晓艳, 季洪革, 王婷婷, 等. 基于  $\beta$ 2-微球蛋白和脂蛋白 a 的脑小血管病 MRI 总负荷预测模型构建[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 634-641.

LI X Y, JI H G, WANG T T, et al. Construction of a predictive model for cerebral small vessel disease MRI burden based on  $\beta$ 2-microglobulin and lipoprotein(a)[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(4): 634-641. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250085](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250085)