

# $\beta$ 2-微球蛋白在阿尔茨海默病中的研究进展

毛沛乔, 方芳\*

重庆医科大学附属大学城医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2026年4月7日; 录用日期: 2026年4月28日; 发布日期: 2026年5月9日

## 摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是最常见的神经退行性疾病。 $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-Microglobulin,  $\beta$ 2M)作为主要组织相容性复合体I类分子的轻链组分, 兼具免疫相关功能与体液可检测性, 近年研究提示其可能参与AD病理进程。本文结合基础与临床证据, 综述 $\beta$ 2M与衰老、认知损害及AD核心生物标志物的关联, 并从 $A\beta$ 共聚集、胶质细胞反应-tau病理通路及突触功能障碍等角度梳理其潜在作用机制。现有研究表明,  $\beta$ 2M可能参与AD连续体的多重病理改变, 具备一定的病理分层与生物标志物探索价值, 但其与AD的因果关系、疾病特异性、外周血与脑脊液水平的一致性, 以及临床转化价值仍需进一步验证。

## 关键词

阿尔茨海默病,  $\beta$ 2-微球蛋白, 生物标志物, 认知障碍

# Research Progress on $\beta$ 2-Microglobulin in Alzheimer's Disease

Peiqiao Mao, Fang Fang\*

Department of Neurology, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 7, 2026; accepted: April 28, 2026; published: May 9, 2026

## Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder.  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2M), the light-chain component of major histocompatibility complex class I molecules, has both immune-related functions and detectability in body fluids, and recent studies suggest that it may be involved in the pathological progression of AD. Based on both basic and clinical evidence, this article reviews the associations of  $\beta$ 2M with aging, cognitive impairment, and core AD biomarkers, and summarizes its potential mechanisms from the perspectives of  $A\beta$  co-aggregation, glial response-tau pathology pathways, and synaptic dysfunction. Current studies indicate that  $\beta$ 2M may participate in multiple pathological changes across the AD continuum and may have potential value in pathological strati-

\*通讯作者。

fication and biomarker exploration. However, its causal relationship with AD, disease specificity, consistency between peripheral blood and cerebrospinal fluid levels, and clinical translational value still require further validation.

## Keywords

Alzheimer's Disease,  $\beta$ 2-Microglobulin, Biomarkers, Cognitive Impairment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是最常见的神经退行性疾病之一,也是痴呆的主要病因。其主要临床表现为进行性记忆减退、执行功能下降、语言障碍及日常生活能力受损,给家庭和社会带来沉重负担[1]-[3]。近年来,AD研究由以临床症状为中心的诊断模式逐渐转向以生物学定义、体液生物标志物和病理生物学过程为核心[4]。脑脊液 A $\beta$ 42、A $\beta$ 40、p-tau、T-tau 以及血液标志物的发展,为 AD 的早期识别、病理分层和疾病分期提供了重要依据[5][6]。在这一背景下,寻找经典 A $\beta$ /tau 体系之外、能够反映疾病异质性并连接更广泛病理生物学过程的新靶点,已成为当前 AD 研究的重要方向[7]。

$\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-Microglobulin,  $\beta$ 2M)是主要组织相容性复合体 I 类(Major Histocompatibility Complex I, MHC-I)的轻链成分, $\beta$ 2M 可以从 MHC-I 上脱落,以游离的形式存在体内。生理条件下, $\beta$ 2M 以单体形式存在,病理条件下,其具有组装成淀粉样原纤维的潜力,可发生聚集并沉积在肾脏、骨骼等处[8][9]。既往研究表明, $\beta$ 2M 不仅参与免疫抗原呈递,还与衰老、认知下降、神经发生抑制和突触可塑性有关[10]。近年来基础与临床研究提示, $\beta$ 2M 可能参与 AD 相关病理过程,然而,现有  $\beta$ 2M 与 AD 研究仍较有限,不同研究在样本来源、疾病阶段及结论上存在一定差异[10]-[12]。 $\beta$ 2M 在外周血和脑脊液中的变化是否具有-致性,其与 A $\beta$ 、tau 及神经炎症之间的关系是否具有疾病特异性尚需探究。因此,系统梳理现有证据,明确争议并展望未来研究方向,对理解  $\beta$ 2M 在 AD 中的作用具有重要意义。

## 2. $\beta$ 2M 的生物学特征及其与衰老、认知损害的关系

### 2.1. $\beta$ 2M 的生物学特征

$\beta$ 2M 作为 MHC-I 分子的轻链成分,广泛表达于细胞表面,在抗原呈递、免疫监视和 T 细胞识别等过程中发挥作用[13][14]。除膜结合形式外, $\beta$ 2M 还可从细胞表面脱落,以游离形式存在于血液、尿液及脑脊液中[15]。 $\beta$ 2M 本身还具有异常聚集并形成淀粉样纤维的结构基础,具有较稳定的致淀粉样聚集构象特征[16]。因此, $\beta$ 2M 既具有免疫分子属性,又可在体液中被检测,这为其成为潜在生物标志物提供了条件,也提示其不同生理和病理状态下可能发挥多重作用。近年来研究表明,MHC-I/ $\beta$ 2M 轴在中枢神经系统中具有重要作用[10]。神经元 MHC-I 不仅参与发育期神经回路修剪和轴突相关过程,其表达还受神经活动调控,并与成年脑内突触可塑性相关[17][18]。基于此, $\beta$ 2M 被认为可能通过 MHC-I 依赖及非依赖途径影响突触功能、神经发生和神经网络重塑,与衰老、神经退行性变有关。

### 2.2. $\beta$ 2M 与衰老和认知损害

$\beta$ 2M 与衰老和认知障碍的关系较早受到关注。2015 年,Smith 等报道, $\beta$ 2M 在老龄小鼠血浆和海马

中升高, 在健康人群中其血浆和脑脊液水平随年龄增加, 同时, 外源性  $\beta 2M$  可损害海马依赖性认知并抑制神经发生, 而缺失内源性  $\beta 2M$  减轻了年龄相关认知下降, 由此, 该研究将  $\beta 2M$  界定为一种系统性促衰老因子[19]。随后, Yang 等在人群队列中发现, 外周  $\beta 2M$  水平与年龄呈正相关, 且痴呆组高于健康高龄组, 提示  $\beta 2M$  升高不仅与年龄增长相关, 也可能与年龄相关认知障碍有关[20]。异龄共生研究已提示, 老化的循环环境中的血源性因子可抑制神经发生并损害认知功能[21], Smith 等的结果也进一步表明,  $\beta 2M$  可能是其中具有功能意义的分子之一。近年来研究也发现, 较高的外周  $\beta 2M$  水平与较差的认知表现存在一定关联。Huang 等在认知正常老年人中发现, 较高血浆  $\beta 2M$  与较低的简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分相关, 与更异常的脑脊液 AD 标志物相关[11]。总体来看, 现有证据支持  $\beta 2M$  与衰老及认知下降之间存在联系, 这些研究更多提供了其进入 AD 研究的生物学合理性, 提示  $\beta 2M$  不仅是传统意义上的免疫相关分子, 还可能连接外周老化、认知改变与中枢神经退行过程。但它们并非  $\beta 2M$  对 AD 具有特异性或因果作用的直接证据。因此, 后续研究才进一步转向两个更具体的问题, 即  $\beta 2M$  是否与 AD 核心体液标志物直接相关, 以及它是否参与  $A\beta$ 、tau 或神经炎症等具体病理过程。

### 3. $\beta 2M$ 与阿尔茨海默病的临床研究

#### 3.1. 外周血 $\beta 2M$ 的临床分组差异

早期关于  $\beta 2M$  与 AD 的临床研究, 多采用横断面病例对照设计, 主要比较不同认知状态人群之间的外周  $\beta 2M$  水平。Dominici 等在 245 名受试者中比较了外周  $\beta 2M$  水平后发现 AD 患者  $\beta 2M$  水平高于非 AD 源性轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)组和认知健康对照, 而 MCI 组与健康对照之间未见显著差异, 提示外周  $\beta 2M$  升高可能与临床 AD 分组有关, 为  $\beta 2M$  作为潜在体液候选分子提供了早期临床依据[22]。

需要注意的是, 横断面研究无法判断  $\beta 2M$  升高是出现在病理早期、症状出现之后, 还是疾病进展过程中的伴随改变。仅凭组间差异也难以区分相关性与因果性, 无法进一步明确其对疾病演变的预测价值。同时, 外周  $\beta 2M$  易受年龄、肾功能、系统性炎症负荷及共病的影响[19][23][24]。因此即使观察到 AD 人群中外周  $\beta 2M$  升高, 也不能简单将其解释为 AD 特异性变化。后续仍需要在独立队列中进行重复验证, 在严格控制肾功能等关键混杂因素的前提下, 结合纵向随访及病理标志物分层, 进一步明确  $\beta 2M$  在 AD 发生发展中的时序位置及其临床应用价值。

#### 3.2. 血浆 $\beta 2M$ 与临床前 AD 病理

临床前阶段的观察更接近  $\beta 2M$  与 AD 早期病理变化之间的联系。Huang 等基于中国阿尔茨海默病生物标志物及生活方式队列研究(Chinese Alzheimer's Biomarker and Lifestyle, CABLE)队列, 在 846 名认知正常个体中按美国国立老龄研究所和阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)框架进行分层分析, 发现血浆  $\beta 2M$  在临床前 AD 1 期和 2 期高于 0 期。进一步分析显示, 较高的血浆  $\beta 2M$  与较低的 MMSE 和 MoCA 评分相关, 同时与较低的脑脊液  $A\beta_{42}$ 、较低的  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ , 以及较高的 T-tau/ $A\beta_{42}$  和 P-tau/ $A\beta_{42}$  相关; 但与单独的 T-tau 和 P-tau 并无显著关联。中介分析还提示,  $A\beta$  相关指标在  $\beta 2M$  与认知量表分数之间具有部分中介作用, 而 tau 病理未见类似结果[11]。

$\beta 2M$  的变化并不一定只出现在症状明确的 AD 阶段, 而是在临床前阶段便与  $A\beta$  主导的核心病理变化有关。就目前证据而言, 这更支持将血浆  $\beta 2M$  视为临床前 AD 体液标志物研究范围内的候选分子。由于该研究本质上仍为横断面观察研究, 现阶段尚不能判断  $\beta 2M$  位于  $A\beta$  沉积之前、之后, 还是与之平行变化, 并且统计学关联并不能直接等同于病理驱动关系。同时,  $\beta 2M$  对认知下降速度、MCI 向 AD 转化

或病理分期推进的独立预测价值, 仍需进一步的纵向研究验证。

### 3.3. 脑脊液 $\beta$ 2M 与 tau 病理及胶质细胞反应

相较于外周血指标, 脑脊液  $\beta$ 2M 更反映中枢神经系统环境, 因此更适合用于观察其与 AD 病理过程之间的联系。Sheng 等基于阿尔茨海默病神经影像学计划(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)队列, 在 211 名受试者中同时分析了脑脊液和血浆  $\beta$ 2M, 以及脑脊液 A $\beta$ 42、P-tau、T-tau、GFAP 和 sTREM2 等指标[12]。结果显示, 脑脊液  $\beta$ 2M 在临床前 AD 1 期较 0 期下降, 而在 2 期和 SNAP 阶段较 1 期升高, 提示其在 AD 病理进展中并非直线变化。进一步分析发现, 脑脊液  $\beta$ 2M 与 A $\beta$ 42、P-tau、T-tau、GFAP 和 sTREM2 均呈正相关。纵向随访结果显示, 脑脊液  $\beta$ 2M 与 T-tau 的动态变化存在关联, 但未观察到其与其他生物标志物变化的显著相关。中介分析还提示, GFAP 在  $\beta$ 2M 与 P-tau、T-tau 之间具有部分中介作用, 而 sTREM2 未见显著中介效应。脑脊液  $\beta$ 2M 与 tau 相关病理之间的联系, 可能部分通过星形胶质细胞反应介导[12]。

$\beta$ 2M 与 AD 的相关性不仅限于外周层面, 还涉及中枢病理过程。既往血浆研究提示其与临床前阶段 A $\beta$  改变相关, 脑脊液研究进一步显示,  $\beta$ 2M 与 tau 病理、胶质细胞活化及神经炎症指标联系更密切, 提示其可能参与“胶质细胞反应-tau 病理”核心病理过程[11] [12]。目前脑脊液  $\beta$ 2M 研究存在局限, 多来自少数队列、外部验证不足, 且脑脊液采集有侵入性, 难以大规模开展。因此, 现阶段其更适合作为病理分层和机制研究的候选指标, 常规临床应用价值仍需评估。

总体而言,  $\beta$ 2M 与 AD 的关联已初步证实, 可能参与 AD 各阶段病理变化, 而非单纯疾病伴随异常。当前相关研究多为观察性, 其具体作用尚未明确。后续需结合纵向随访, 考虑肾功能、炎症等影响因素, 进一步明确其临床价值, 为 AD 早期干预提供支撑。

## 4. $\beta$ 2M 参与 AD 的可能机制

### 4.1. $\beta$ 2M 与 A $\beta$ 聚集

Zhao 等研究发现,  $\beta$ 2M 在 AD 患者脑组织及 AD 模型小鼠脑内均存在表达升高, 并可与 A $\beta$  共聚集参与淀粉样斑块形成过程。当阻断  $\beta$ 2M 与 A $\beta$  的相互作用或敲除 B2m 基因后, AD 小鼠的 A $\beta$  负荷水平及认知功能损害程度均有所减轻[25]。 $\beta$ 2M 可能并非仅仅是 A $\beta$  病理形成后的伴随性改变, 而是参与 A $\beta$  聚集及毒性放大过程。然而, 目前关于  $\beta$ 2M 与 A $\beta$  相互作用的证据仍主要来自动物模型和病理样本。 $\beta$ 2M 与 A $\beta$  共聚集是否在不同人群、不同病程阶段及不同脑区中表现一致, 仍需进一步验证。 $\beta$ 2M 是在 A $\beta$  病理形成前即已参与, 还是在病理形成后被进一步募集并放大毒性, 目前也尚未明确。因此, 现阶段相关研究虽然为  $\beta$ 2M 参与 AD 病理提供了较强依据, 但其时序关系及临床意义仍需进一步研究。

### 4.2. $\beta$ 2M 与 tau 相关病理

脑脊液  $\beta$ 2M 与 tau 病理改变及胶质细胞反应的关联更为密切。Sheng 等研究发现, 脑脊液  $\beta$ 2M 与 GFAP、sTREM2 等胶质细胞相关指标均呈显著相关, 其中 GFAP 在  $\beta$ 2M 与 P-tau、T-tau 之间具有部分中介作用, 而 sTREM2 未见类似中介效应。这一发现提示,  $\beta$ 2M 对 tau 病理的调控作用更倾向于通过胶质细胞反应及神经炎症微环境间接实现, 而非直接作用于 tau 蛋白本身[12] [26]。

近年来, 神经炎症被认为是 AD 病理过程的重要组成部分, 小胶质细胞和星形胶质细胞参与 A $\beta$  清除和炎症反应调节, 与突触改变及 tau 病理有关[27]-[29]。 $\beta$ 2M 作为免疫相关分子, 与 GFAP、sTREM2 等存在相关性, 提示其可能参与胶质细胞活化、炎症效应放大与 tau 蛋白异常这一病理链条, 但该推断仍需

更多机制层面的研究予以进一步验证。现有关于  $\beta 2M$  与 tau 病理关系的研究主要来自相关性分析、中介分析, 尚不足以证明  $\beta 2M$  可直接促进 tau 磷酸化或驱动 tau 聚集。因此, 目前更合适的理解是,  $\beta 2M$  可能通过胶质细胞相关反应参与 tau 病理, 而不是直接作用于 tau 蛋白本身。

### 4.3. $\beta 2M$ 与突触功能障碍

除  $A\beta$  与 tau 相关病理改变外,  $\beta 2M$  还可通过调控神经元生理功能参与认知功能损伤的发生发展。相关研究证实, 在 AD 患者脑组织以及  $A\beta$  寡聚体处理的神经元模型中, MHC-I- $\beta 2M$  复合体稳定性下降, 导致其与 NCAM1 的相互作用减弱, 并伴随下游信号受损。稳定 MHC-I- $\beta 2M$  复合体后, 相关神经元信号可得到一定恢复[30]。另有研究结果提示,  $\beta 2M$  可作为内源性 NMDAR 拮抗分子, 抑制突触功能并影响记忆形成[31]。上述发现表明,  $\beta 2M$  的作用并不局限于免疫或炎症调控层面, 还可能进一步参与病理改变与认知损害之间的联系。 $\beta 2M$  既能够推动相关病理进程持续进展, 也可能削弱神经元对病理损伤的代偿能力。

综合现有研究,  $\beta 2M$  在 AD 中并非单一通路的被动改变, 而可能是连接外周衰老、免疫失衡与中枢病理损伤的重要分子。随着年龄增长和慢性炎症加重, 外周  $\beta 2M$  水平升高可能通过血脑屏障功能改变、血管内皮激活及炎症信号向中枢传递等途径影响脑内微环境。同时,  $A\beta$  沉积与炎症反应也可能上调中枢  $\beta 2M$  相关通路。因此,  $\beta 2M$  可能将外周衰老与免疫状态和脑内  $A\beta$  病理、神经炎症、tau 异常及突触损伤联系起来, 并参与认知功能衰退过程。尽管  $\beta 2M$  在各病理过程中的作用时序和因果关系尚未完全明确, 但现有研究已提示其可能是连接外周衰老与中枢病理变化的重要分子, 也为从整体病理网络角度进一步探讨其在 AD 中的作用提供了依据。

## 5. 局限与展望

尽管已有研究表明  $\beta 2M$  与 AD 相关的认知功能损伤及各类病理标志物存在关联, 但其临床意义仍有待进一步明确[10]-[12][25]。目前,  $\beta 2M$  在不同体液中的正常浓度范围、主要影响因素以及检测结果的一致性尚不清楚。鉴于  $\beta 2M$  易受年龄、肾功能、炎症水平及共病情况的影响[32][33], 后续研究应优先构建不同人群血液及脑脊液中  $\beta 2M$  的参考区间, 并明确关键混杂因素。

目前尚不清楚血液  $\beta 2M$  与脑脊液  $\beta 2M$  是否反映相同的生物学过程。血液指标获取便捷, 适用于大规模筛查随访, 但易受多种全身因素影响[33]。脑脊液指标更贴近中枢病理, 但侵入性较强。已有研究表明, 外周血  $\beta 2M$  可能更多反映全身性衰老状态及炎症背景, 而脑脊液  $\beta 2M$  则更反映中枢胶质细胞的反应及 tau 相关病理改变。后续研究仍需通过配对检测血液与脑脊液样本、结合纵向随访数据, 进一步阐明二者的对应关系及更适用的应用场景。

随着 AD 研究进入多标志物整合与生物学期阶段, 单独讨论  $\beta 2M$  水平的意义较有限, 更应将其纳入现有 AD 生物标志物体系进行联合分析, 并在疾病分层框架中评估其在诊断和预后中的补充价值[4][34]。与 p-tau217、GFAP 等前沿标志物相比,  $\beta 2M$  在诊断准确性上尚不具备优势, 但其可能在反映免疫衰老、神经炎症背景及病理异质性等方面提供补充信息。后续研究应重点比较  $\beta 2M$  在 AD 诊断、预后评估及疗效监测中的实际应用价值, 明确其更适合作为筛查指标、病理分层指标, 还是更适用于机制研究与风险评估的辅助指标。

当前,  $\beta 2M$  是否具备疾病特异性, 以及其在 AD 病程中是致病驱动因素还是伴随变化, 仍是待解决的关键问题。未来仍需依托大样本队列、长期纵向随访、多标志物联合检测及机制实验, 进一步明确其在 AD 连续体中的动态变化及可干预性。总体而言,  $\beta 2M$  能否发展为具有临床意义的补充型生物标志物, 仍有赖于上述问题的进一步明确。

## 6. 结语

综合目前研究进展来看,  $\beta 2M$  在 AD 领域的相关研究已积累一定基础数据与研究证据。现有临床研究结果显示,  $\beta 2M$  与 AD 患者认知功能表现、 $A\beta/\tau$  相关病理标志物及胶质细胞反应之间存在明确关联。基础实验研究则进一步提示,  $\beta 2M$  可能通过参与  $A\beta$  共聚集、调控神经炎症/胶质细胞反应及介导突触功能障碍等途径, 参与 AD 的病理生理进程。然而, 当前相关研究证据仍以相关性观察及机制性推断为主,  $\beta 2M$  与 AD 之间的因果关系、疾病特异性及临床转化价值尚未得到充分证实与明确。据此, 现阶段  $\beta 2M$  更适宜被界定为 AD 研究领域值得重点关注的候选分子, 而非已成熟应用于临床的 AD 生物标志物或潜在治疗靶点。后续研究需依托大样本、纵向随访及多生物标志物整合的研究设计, 进一步明确  $\beta 2M$  在 AD 连续体中的具体作用机制及临床应用前景, 为其临床转化提供坚实的研究支撑。

## 参考文献

- [1] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators (2022) Estimation of the Global Prevalence of Dementia in 2019 and Forecasted Prevalence in 2050: An Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, **7**, e105-e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
- [2] Knopman, D.S., Amieva, H., Petersen, R.C., Ch  telat, G., Holtzman, D.M., Hyman, B.T., Nixon, R.A. and Jones, D.T. (2021) Alzheimer Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- [3] Livingston, G., Huntley, J., Liu, K.Y., Costafreda, S.G., Selb  k, G., Alladi, S., et al. (2024) Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2024 Report of the Lancet Standing Commission. *The Lancet*, **404**, 572-628. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01296-0)
- [4] Jack, C.R., Andrews, J.S., Beach, T.G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., et al. (2024) Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, **20**, 5143-5169. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>
- [5] Dage, J.L., Eloyan, A., Thangarajah, M., Hammers, D.B., Fagan, A.M., Gray, J.D., et al. (2023) Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the Longitudinal Early-Onset Alzheimer's Disease Study. *Alzheimer's & Dementia*, **19**, S115-S125. <https://doi.org/10.1002/alz.13399>
- [6] Kubota, M., Bun, S., Takahata, K., Kurose, S., Momota, Y., Iwabuchi, Y., et al. (2025) Plasma Biomarkers for Early Detection of Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study in a Japanese Cohort. *Alzheimer's Research & Therapy*, **17**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01778-8>
- [7] Young-Pearse, T.L., Lee, H., Hsieh, Y., Chou, V. and Selkoe, D.J. (2023) Moving beyond Amyloid and Tau to Capture the Biological Heterogeneity of Alzheimer's Disease. *Trends in Neurosciences*, **46**, 426-444. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.03.005>
- [8] Kozlowski, S., Takeshita, T., Boehncke, W., Takahashi, H., Boyd, L.F., Germain, R.N., et al. (1991) Excess  $\beta 2$  Microglobulin Promoting Functional Peptide Association with Purified Soluble Class I MHC Molecules. *Nature*, **349**, 74-77. <https://doi.org/10.1038/349074a0>
- [9] Mori, M., Terui, Y., Ikeda, M., Tomizuka, H., Uwai, M., Kasahara, T., Kubota, N., Itoh, T., Mishima, Y., Douzo-no-Tanaka, M., Yamada, M., Shimamura, S., Kikuchi, J., Furukawa, Y., Ishizaka, Y., Ikeda, K., Mano, H., Ozawa, K. and Hatake, K. (1999) Beta(2)-Microglobulin Identified as an Apoptosis-Inducing Factor and Its Characterization. *Blood*, **94**, 2744-2753.
- [10] Liu, Z., Tang, F., Yang, J., Chen, X., Wang, Z. and Li, Z. (2024) The Role of Beta2-Microglobulin in Central Nervous System Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **44**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1007/s10571-024-01481-6>
- [11] Huang, Y., Ma, Y., Gao, P., Wang, Z., Huang, L., Hou, J., et al. (2023) Plasma  $\beta 2$ -Microglobulin and Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Pathology in Cognitively Intact Older Adults: The CABLE Study. *Alzheimer's Research & Therapy*, **15**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01217-6>
- [12] Sheng, Z., Wang, L., Chen, M., Zhong, F., Wu, S., Liang, S., et al. (2025) Cerebrospinal Fluid  $\beta 2$ -Microglobulin Promotes the Tau Pathology through Microglia-Astrocyte Communication in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, **17**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01665-8>
- [13] Chambers, J.E., Jessop, C.E. and Bulleid, N.J. (2008) Formation of a Major Histocompatibility Complex Class I Tapasin Disulfide Indicates a Change in Spatial Organization of the Peptide-Loading Complex during Assembly. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 1862-1869. <https://doi.org/10.1074/jbc.m708196200>
- [14] Migalska, M., Sebastian, A. and Radwan, J. (2019) Major Histocompatibility Complex Class I Diversity Limits the Repertoire of T Cell Receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 5021-5026. <https://doi.org/10.1073/pnas.1807864116>
- [15] Li, L., Dong, M. and Wang, X. (2016) The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative

- Multifunctional Regulator. *Chinese Medical Journal*, **129**, 448-455. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.176084>
- [16] Wilkinson, M., Gallardo, R.U., Martinez, R.M., Guthertz, N., So, M., Aubrey, L.D., *et al.* (2023) Disease-Relevant  $\beta$ 2-Microglobulin Variants Share a Common Amyloid Fold. *Nature Communications*, **14**, Article No. 1190. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36791-8>
- [17] Shen, Y. and Zhang, J. (2021) Tight Regulation of Major Histocompatibility Complex I for the Spatial and Temporal Expression in the Hippocampal Neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article ID: 739136. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.739136>
- [18] Ribic, A., Flügge, G., Schlumbohm, C., Mätz-Rensing, K., Walter, L. and Fuchs, E. (2011) Activity-Dependent Regulation of MHC Class I Expression in the Developing Primary Visual Cortex of the Common Marmoset Monkey. *Behavioral and Brain Functions*, **7**, Article 1. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-7-1>
- [19] Smith, L.K., He, Y., Park, J., Bieri, G., Snelhage, C.E., Lin, K., *et al.* (2015)  $\beta$ 2-Microglobulin Is a Systemic Pro-Aging Factor that Impairs Cognitive Function and Neurogenesis. *Nature Medicine*, **21**, 932-937. <https://doi.org/10.1038/nm.3898>
- [20] Yang, R., Fu, S., Zhao, L., Zhen, B., Ye, L., Niu, X., *et al.* (2017) Quantitation of Circulating GDF-11 and  $\beta$ 2-Mg in Aged Patients with Age-Related Impairment in Cognitive Function. *Clinical Science*, **131**, 1895-1904. <https://doi.org/10.1042/cs20171028>
- [21] Villeda, S.A., Luo, J., Mosher, K.I., Zou, B., Britschgi, M., Bieri, G., *et al.* (2011) The Ageing Systemic Milieu Negatively Regulates Neurogenesis and Cognitive Function. *Nature*, **477**, 90-94. <https://doi.org/10.1038/nature10357>
- [22] Dominici, R., Finazzi, D., Polito, L., Oldoni, E., Bugari, G., Montanelli, A., *et al.* (2018) Comparison of  $\beta$ 2-Microglobulin Serum Level between Alzheimer's Patients, Cognitive Healthy and Mild Cognitive Impaired Individuals. *Biomarkers*, **23**, 603-608. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2018.1468825>
- [23] Argyropoulos, C.P., Chen, S.S., Ng, Y., Roumelioti, M., Shaffi, K., Singh, P.P., *et al.* (2017) Rediscovering Beta-2 Microglobulin as a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Frontiers in Medicine*, **4**, Article ID: 73. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00073>
- [24] Wu, H., Lee, L. and Wang, W. (2016) Associations among Serum Beta 2 Microglobulin, Malnutrition, Inflammation, and Advanced Cardiovascular Event in Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **31**, e22056. <https://doi.org/10.1002/jcla.22056>
- [25] Zhao, Y., Zheng, Q., Hong, Y., Gao, Y., Hu, J., Lang, M., *et al.* (2023)  $\beta$ 2-Microglobulin Coaggregates with  $A\beta$  and Contributes to Amyloid Pathology and Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease Model Mice. *Nature Neuroscience*, **26**, 1170-1184. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01352-1>
- [26] Chen, Y. and Yu, Y. (2023) Tau and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Interplay Mechanisms and Clinical Translation. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02853-3>
- [27] Botella Lucena, P. and Heneka, M.T. (2024) Inflammatory Aspects of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica*, **148**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1007/s00401-024-02790-2>
- [28] Singh, D. (2022) Astrocytic and Microglial Cells as the Modulators of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 206. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02565-0>
- [29] Yang, F., Liang, Y., Wang, X., Wang, J., Gao, W., Ye, Q., *et al.* (2025) The Evolution of Alzheimer's Disease: From Mitochondria to Microglia. *Ageing Research Reviews*, **111**, Article 102838. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102838>
- [30] Kim, M., Cho, K., Cho, M., Kim, N., Kim, K., Kim, D., *et al.* (2023) Neuronal MHC-I Complex Is Destabilized by Amyloid- $\beta$  and Its Implications in Alzheimer's Disease. *Cell & Bioscience*, **13**, Article No. 181. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01132-1>
- [31] Gao, Y., Hong, Y., Huang, L., Zheng, S., Zhang, H., Wang, S., *et al.* (2023)  $\beta$ 2-Microglobulin Functions as an Endogenous NMDAR Antagonist to Impair Synaptic Function. *Cell*, **186**, 1026-1038.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.021>
- [32] Wang, J., Chen, M., Masters, C.L. and Wang, Y. (2023) Translating Blood Biomarkers into Clinical Practice for Alzheimer's Disease: Challenges and Perspectives. *Alzheimer's & Dementia*, **19**, 4226-4236. <https://doi.org/10.1002/alz.13116>
- [33] Schöll, M., Verberk, I.M.W., del Campo, M., Delaby, C., Therriault, J., Chong, J.R., *et al.* (2024) Challenges in the Practical Implementation of Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease. *The Lancet Healthy Longevity*, **5**, Article 100630. <https://doi.org/10.1016/j.lanhl.2024.07.013>
- [34] Therriault, J., Schindler, S.E., Salvadó, G., Pascoal, T.A., Benedet, A.L., Ashton, N.J., *et al.* (2024) Biomarker-Based Staging of Alzheimer Disease: Rationale and Clinical Applications. *Nature Reviews Neurology*, **20**, 232-244. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00942-2>