

甘露糖结合凝集素基因与中国北方汉族人群2型糖尿病的关系

张娜娜 马爱霞 程平 庄茂强 曹菲菲 陈兴栋 李淑元 吕明

【摘要】 目的 探讨甘露糖结合凝集素(MBL)基因与中国北方汉族人群2型糖尿病(T2DM)的关系。方法 收集318例北方汉族T2DM患者和448名血糖正常健康对照,应用多重SNaPshot技术检测MBL2基因rs1800450、rs1800451和rs11003125位点多态性。logistic回归分析该基因变异和其他危险因素对T2DM的作用。Haploview软件对3个位点进行连锁不平衡分析和单倍型分析。结果 rs1800451位点检测到的基因型均为CC,在病例和对照中均不存在变异,rs1800450和rs11003125位点多态性的分布符合Hardy-Weinberg平衡。rs1800450多态位点基因型频率和等位基因频率在病例组和对照组中分布的差异均有统计学意义($P=0.006$ 和 $P=0.003$),rs11003125多态位点基因型频率和等位基因频率的差异也均有统计学意义($P=0.010$ 和 $P=0.004$)。多元logistic回归模型分析显示超重、中心性肥胖、高胆固醇血症是T2DM的危险因素。携带rs1800450位点GG基因型以及rs11003125位点(GC+CC)基因型患T2DM危险显著增高。单倍型分析结果显示rs1800450和rs11003125单倍型构成为GC患糖尿病的风险明显增高($OR=2.21$, 95% $CI: 1.47 \sim 3.33$, $P=0.000$)。结论 MBL2基因第1外显子rs1800450多态、启动子rs11003125多态与T2DM可能相关。携带rs1800450位点G等位基因以及rs11003125位点C等位基因可能是汉族人群发生T2DM的危险因素。

【关键词】 2型糖尿病; 基因多态性; 甘露糖结合凝集素基因; 汉族

Association between mannose-binding-lectin gene and type 2 diabetic patients in Chinese population living in the northern areas of China ZHANG Na-na^{1,2}, MA Ai-xia¹, CHENG Ping^{1,2}, ZHUANG Mao-qiang^{1,2}, CAO Fei-fei^{1,2}, CHEN Xing-dong³, LI Shu-yuan³, LV Ming^{1,2}. 1 School of Public Health, 2 Clinical Epidemiology Unit of Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China; 3 MOE Key Laboratory of Contemporary Anthropology and Center for Evolutionary Biology, School of Life Sciences and Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University

Corresponding author: LV Ming, Email: lvming@sdu.edu.cn

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 30973595) and Promotive Research Fund for Young and Middle-aged Scientists of Shandong Province (No. BS2009SW038).

【Abstract】 Objective To investigate whether the mannose-binding-lectin 2 (MBL2) gene was associated with type 2 diabetes in the populations living the northern part of China. Methods The study involved 318 type 2 diabetic patients and 448 normoglycemic controls. The variances of rs1800450, rs1800451 and rs11003125 were determined by the Multiplex SNaPshot method. Fasting blood-glucose, triglyceride and total cholesterol were also measured. All of these results were analyzed by logistic regression method. Linkage disequilibrium and Haplotype measures were computed in all samples using Haploview. Results There seemed no mutation on rs1800451 while the rs1800450 and rs11003125 polymorphism was consistent with Hardy-Weinberg expectations in both the case and the control groups. Genotypes and allele frequencies of rs1800450 as well as rs11003125 were observed ($P=0.006$, $P=0.003$) and ($P=0.010$, $P=0.004$), respectively. Data from logistic regression analysis revealed that factors as overweight, abdominal obesity, hypercholesterolemia, GG genotype

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.09.019

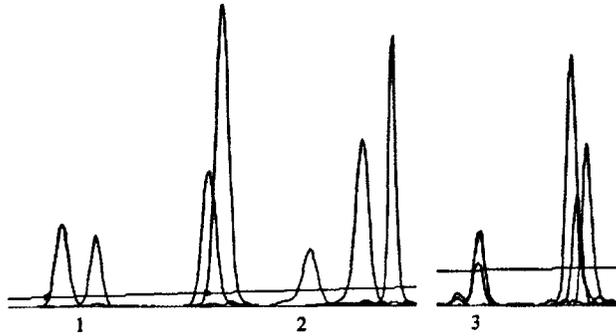
基金项目:国家自然科学基金(30973595);山东省优秀中青年科学家奖励基金(BS2009SW038)

作者单位:250012 济南,山东大学齐鲁医院临床流行病学研究室(张娜娜、马爱霞、程平、庄茂强、曹菲菲、吕明),公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室(张娜娜、程平、庄茂强、曹菲菲、吕明);复旦大学现代人类学教育部重点实验室(陈兴栋、李淑元)

通信作者:吕明, Email: lvming@sdu.edu.cn

15 min。

(4)DNA 测序: 1 μl 纯化产物加入 9 μl 分子质量内标 GeneScan-120 LIZ liz120 (Applied Biosystems) 和甲酰胺 hidi 的混合物 (8.8 μl hidi + 0.2 μl liz120), 混匀, 由 ABI3130 基因分析仪毛细管电泳分析, 运行 Peak Scanner Software (Version 1.0) 记录测序结果。SNaPshot 基因分型结果见图 1。



注: 红色: T, 蓝色: G, 黑色: C, 绿色: A; 1: exon1 处 +230 bp: GA 等位基因型 (rs1800450); 2: exon1 + 239 bp: CC 等位基因型 (rs1800451); 3: 启动子区域 -550 bp: GC 等位基因型 (rs11003125)

图 1 MBL2 基因外显子 +230 bp, +239 bp 和启动子区域 -550 bp 的波形和基因型

5. 统计学分析: 比较两组临床资料, 连续性资料经正态性检验, 服从正态或近似正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 *t* 检验和方差分析; 偏态分布用中位数和四分位数间距表示, 组间比较应用秩和检验。计数资料用 χ^2 检验, 计算 MBL2 基因 rs1800450, rs1800451, rs11003125 多态位点基因型频率和等位基因频率, 确定是否符合 Hardy-Weinberg 平衡, 应用 χ^2 检验进行组间比较。采用多元 logistic 回归模型分析不同基因型频率分布及相关危险因素与糖尿病的关系, $P < 0.05$ (双侧检验) 作为具有统计学意义的标准。以上数据分析均采用 SAS 9.1 软件。运用 Haploview 软件分别计算 3 个多态性位点间的连锁不平衡并分析两组样本的单倍型频率。

结 果

1. 临床资料: 病例组 318 例 (男 147 例, 女 171 例), 平均年龄 (60.56 ± 12.15) 岁; 对照组 448 例 (男 198 例, 女 250 例), 平均年龄 (61.96 ± 11.45) 岁。两组年龄、性别、吸烟的差异无统计学意义, BMI、WC、臀围、WHR、SBP、FPG、TG、TC 的差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 2。

2. 基因型频率和等位基因频率的分布特点: 两组中采用 SNP 分型技术检测 rs1800451 的基因型均

表 2 病例组和对照组一般临床资料

指标变量	病例组 (n=318)	对照组 (n=448)	P 值
性别			
男	147(46.23)	198(44.20)	
女	171(53.77)	250(55.80)	0.578
年龄(岁)	60.56 ± 12.15	61.96 ± 11.45	0.105
BMI(kg/m ²)	25.23 ± 3.57	23.59 ± 3.26	<0.0001
WC(cm)	93.55 ± 10.80	81.50 ± 9.03	<0.0001
臀围(cm)	98.56 ± 10.42	92.15 ± 6.49	<0.0001
WHR	0.95 ± 0.07	0.88 ± 0.06	<0.0001
SBP(mm Hg)	135.22 ± 19.75	127.83 ± 16.41	<0.0001
FPG(mmol/L)	8.61 ± 3.12	5.14 ± 0.61	<0.0001
TG(mmol/L)	1.85 ± 1.55	1.50 ± 0.92	<0.0001
TC(mmol/L)	5.30 ± 1.39	4.96 ± 0.93	<0.0001
吸烟(有/无)	126/192	161/294	0.230

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比 (%), 其余为 $\bar{x} \pm s$; 1 mm Hg = 0.133 kPa

为 CC, 且不存在变异; 两组的 rs1800450 和 rs11003125 基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。其中病例组 rs1800450 位点 GG、GA、AA 基因型频率分别为 78.3%、20.4%、1.3%, G 和 A 等位基因频率分别为 88.5%、11.5%; 对照组 GG、GA、AA 基因型频率分别为 67.8%、30.6%、1.6%, G 和 A 等位基因的频率分别为 83.1%、16.9%。三类基因型及等位基因频率在两组分布的差异有统计学意义 ($P = 0.006$ 和 $P = 0.003$), rs11003125 位点基因型和等位基因的频率在两组间分布的差异均有统计学意义 ($P = 0.010$ 和 $P = 0.004$)。见表 3。

表 3 rs1800450, rs11003125 多态位点基因型与等位基因频率的分布

项目	rs1800450			rs11003125		
	病例组	对照组	P 值	病例组	对照组	P 值
基因型	GG	249 (78.3)	304 (67.8)	GG	47 (14.8)	101 (22.5)
	GA	65 (20.4)	137 (30.6)	GC	169 (53.1)	235 (52.5)
	AA	4 (1.3)	7 (1.6)	CC	102 (32.1)	112 (25.0)
			0.006			0.010
等位基因	G	563 (88.5)	745 (83.1)	G	263 (41.4)	437 (48.8)
	A	73 (11.5)	151 (16.9)	C	373 (58.6)	459 (51.2)
			0.003			0.004
显性模型	GG	249 (78.3)	304 (67.9)	GG	47 (14.8)	101 (22.5)
	GA+	69 (21.7)	144 (32.1)	GC+	271 (85.2)	347 (77.5)
	AA			CC		
			0.002			0.007

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比 (%)

3. 不同基因型的临床指标比较: 病例组和对照组 rs1800450 位点 (GA+AA) 基因型与 GG 基因型的

差异有统计学意义($P=0.002$)。比较二类基因型在各临床指标中的分布,结果显示GG基因型的SBP、FPG、TG、TC指标高于(GA+AA)基因型,其中SBP和FPG的差异有统计学意义, P 值分别为0.020和0.008。rs11003125位点(GC+CC)基因型(突变后)和GG基因型在临床指标分布的结果显示:(GC+CC)基因型在BMI、WHR、SBP、FPG、TG、TC指标中高于GG基因型,其中仅FPG的差异有统计学意义($P=0.022$),见表4。

4. 与T2DM关系的多元logistic回归分析:为明确MBL2基因rs1800450、rs11003125不同基因型及各种临床生化指标是否为T2DM的独立危险因素,应用logistic回归模型进行分析,采用逐步回归法拟合模型,变量入选标准为0.05,剔除标准为0.1,纳入逐步回归模型中的初始变量有rs1800450基因型、rs11003125基因型、年龄、性别、BMI、血压、TC、TG、WHR,最终被入选的因素有BMI、WHR、TC及基因型。校正年龄、性别后rs1800450位点携带GG基因型患糖尿病的风险是携带(GA+AA)基因型的1.82倍($\chi^2=9.29, P=0.002, OR=1.82, 95\% CI: 1.23 \sim 2.67$),rs11003125位点携带(GC+CC)基因型患糖尿病的风险是携带GG基因型的1.52倍($\chi^2=3.45, P=0.030, OR=1.52, 95\% CI: 1.00 \sim 2.35$)。见表5。

5. 位点连锁不平衡和单倍型分析:rs1800450与rs11003125存在高度连锁不平衡。由图2可见LD的颜色为深红色,两位点存在强烈的连锁不平衡($D'=1$ 且 $LOD \geq 2$),对连锁不平衡结果进行验证,LD的颜色为深灰色,这两个位点的连锁不平衡有统计学意义。进一步对rs1800450与rs11003125构造单倍型并进行分析,结果显示若两位点单倍型构成GC,患糖尿病的危险增加2.21倍($\chi^2=14.51, P=0.000, OR=2.21, 95\% CI: 1.47 \sim 3.33$)。GG和AG单倍型构成的差异无统计学意义(表6)。

6. 效能检验:根据本研究中病例组、对照组的样本量及检验水准,将现有参数输入SAS程序后,算得

Estimated power 为0.9263,按照 $\alpha=0.05$ 的检验水准,发现病例对照RR值为1.8,这种差异的能力为92.63%(作者注:病例对照设计是按照年龄、性别频数匹配的原则,因病例还未收集结束,计算效能时是按照非匹配的原则)。

表4 MBL2基因rs1800450、rs11003125多态性不同基因型间的临床指标

指标变量	rs1800450			rs11003125		
	GA+AA (n=213)	GG (n=553)	P值	GC+CC (n=618)	GG (n=148)	P值
性别 男	108(31.30)	237(68.70)	0.051	274(79.42)	71(20.58)	0.425
女	105(24.94)	316(75.06)		344(81.71)	77(18.29)	
年龄(岁)	60.99±11.29	61.53±11.93	0.569	61.31±11.62	61.66±12.35	0.748
BMI(kg/m ²)	24.42±3.49	24.21±3.49	0.446	24.32±3.51	24.07±3.38	0.845
<24	99(26.54)	274(73.46)		302(80.97)	71(19.03)	
≥24	114(29.01)	279(70.99)		316(80.41)	77(19.59)	
WHR	0.91±0.07	0.91±0.08	0.959	0.91±0.07	0.90±0.07	0.474
<0.89	82(27.70)	214(72.30)		235(79.39)	61(20.61)	
≥0.89	131(27.87)	339(72.13)		383(81.49)	87(18.51)	
SBP(mm Hg)	128.7±18.37	131.7±18.12	0.020	131.2±18.31	129.5±17.87	0.169
<140	163(30.24)	376(69.76)		190(83.70)	37(16.30)	
≥140	50(22.03)	177(79.97)		190(83.70)	37(16.30)	
FPG(mmol/L)	6.33±2.54	6.68±2.72	0.008	6.67±2.73	6.21±2.43	0.022
<6.1	154(30.99)	343(69.01)		389(78.27)	108(21.73)	
≥6.1	59(21.93)	210(78.07)		229(85.13)	40(14.87)	
TG(mmol/L)	1.60±1.32	1.65±1.19	0.256	1.67±1.65	1.63±1.11	0.857
<1.7	149(29.10)	363(70.90)		414(80.86)	98(19.14)	
≥1.7	64(25.20)	190(74.80)		204(80.31)	50(19.69)	
TC(mmol/L)	4.98±1.04	5.14±1.20	0.075	5.12±1.20	5.01±0.93	0.373
<5.17	133(30.30)	306(69.70)		359(81.78)	80(18.22)	
≥5.17	80(24.46)	247(75.54)		259(79.20)	68(20.80)	

注:同表2

表5 MBL2基因rs1800450、rs11003125与DM影响因素的多元logistic回归分析

项目	β	$s_1(\beta)$	χ^2 值	P值	OR值(95%CI)
常数	-1.23	0.51	5.73	<0.0001	-
rs1800450					
GA+AA					1.0
GG	0.60	0.20	9.29	0.002	1.82(1.23~2.67)
rs11003125					
GG					1.0
GC+CC	0.42	0.22	3.45	0.030	1.52(1.00~2.35)
BMI(kg/m ²)					
<24					1.0
≥24	-0.60	0.17	12.70	<0.0001	1.83(1.31~2.55)
WHR					
<0.89					1.0
≥0.89	1.88	0.19	97.62	<0.0001	6.58(4.53~9.55)
TC(mmol/L)					
<5.17					1.0
≥5.17	0.46	0.17	7.58	0.006	1.60(1.14~2.21)

注:校正年龄、性别

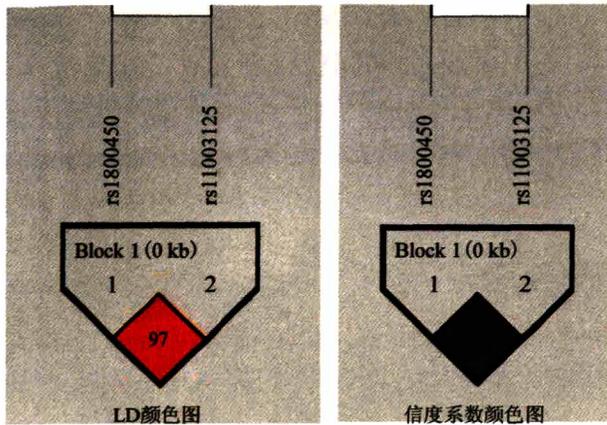


图 2 rs1800450 与 rs11003125 位点连锁不平衡分析

表 6 MBL2 基因 rs1800450、rs11003125 单倍型构成

rs1800450	rs11003125	单倍型频率		OR 值(95%CI)	P 值
		病例组	对照组		
G	C	0.584	0.511	2.21(1.47 ~ 3.33)	<0.0001
G	G	0.301	0.321	1.06(0.76 ~ 1.47)	0.736
A	G	0.112	0.167	0.80(0.59 ~ 1.10)	0.175

注:校正年龄、性别

讨 论

MBL 是一种与先天免疫防御相关的血清凝集素,通过结合微生物上的不同糖配体,利用 MBL 丝氨酸蛋白酶激活第 3 种补体通路(凝集素通路),进而发挥调理吞噬、凝集细菌及诱导炎症反应的作用^[3]。已有的研究表明 MBL 不足与系统性红斑狼疮和风湿性关节炎等自身免疫疾病相关^[3-5],近年来国外研究进一步说明 MBL 不足与 1 型糖尿病^[6]、妊娠糖尿病^[7]、糖尿病肾病^[8]、胰岛素抵抗和肥胖^[9]相关,MBL 通过诱导炎症和激活补体系统可能参与糖尿病血管并发症的发生^[10]。有研究表明,血清 MBL 的水平主要受 MBL2 基因结构决定,并受启动子区基因的活性的调节^[6],位于 exon1 上的 54 密码子上的 rs1800450 位点(B 基因型)、57 密码子上的 rs1800451 位点(C 基因型)、52 密码子上的 rs5030737 位点(D 基因型)错义突变与 MBL 功能缺陷相关^[8]。

MBL 基因位于 10 号染色体长臂(10q11.2~q21),其中 MBL1 基因为假基因,只有 MBL2 基因编码蛋白质产物,目前已知有 6 处基因多态位点^[11],外显子 1 上 3 个多态位点(B、C 和 D 基因型),启动子区和 5' 端 -550 G/C(H/L)、-221/C(Y/X)和 +4C/T(P/Q)。这些基因多态位点的发生频率在不同种族中分布存在差异,D 等位基因最为罕见且种族差异不明显,B 等位基因在欧洲人、亚洲人群和爱斯基摩人

群中的分布频率为 0.11~0.25,而在非洲和澳大利亚土族人群中极为罕见。相反,C 等位基因在欧洲人、亚洲人群和爱斯基摩人群中均罕见,而在非洲人群中却高达 0.22^[12]。施红等^[13]对中国 5 个民族的 MBL 基因多态调查结果显示,汉族人群 B 等位基因频率为 18.1%,未发现 C、D 等位基因;谷翔等^[14]报道湖北地区汉族人群 B 等位基因频率 12.0%,也未发现 C、D 等位基因,因此选择了 B 等位基因作为研究对象。选择 rs1800451 的原因主要是想验证是否与上述文献报道结果相一致。本研究对 rs1800450 和 rs1800451 多态分型后在病例组和对照组的 B 等位基因频率分别为 11.48% 和 16.85%,也未发现 C 等位基因,与国内文献报道结果一致,表明 B 等位基因是中国汉族人群 MBL2 外显子 1 区的主要变异体。由于 MBL2 基因功能缺陷除了与外显子 1 相关外,还受到启动子区域调控,启动子区域的 rs11003125 位点及外显子 1 上的 rs1800450、rs1800451 位点均为在国外其他人群研究中的阳性位点。因此,本研究以 MBL2 基因 rs1800450(B 基因型)、rs1800451(C 基因型)和 rs11003125(-550 G/C)为研究对象,进一步探讨该变异与我国北方汉族人群 T2DM 的关系。

本研究采用多重单碱基延伸 SNP 分型技术(multiplex SNaPshot),对 318 例 T2DM 患者和 448 例对照进行基因分型,发现 rs1800450 位点在 A 等位基因及 rs11003125 位点在 C 等位基因显性遗传模型下,差异有统计学意义($\chi^2=10.11, P=0.002$; $\chi^2=7.19, P=0.007$),rs1800450 位点 G 等位基因和 rs11003125 位点 C 等位基因在病例组的频率显著高于对照组($P=0.003$ 和 $P=0.004$),这说明 G 等位基因和 C 等位基因与中国北方汉族人群 T2DM 相关,参与了发生发展过程。Muller 等^[3]对土著人和白种人研究结果也显示,携带 rs1800450 位点 G 等位基因和 rs11003125 位点 C 等位基因增加了 T2DM 的患病风险。进一步比较 rs1800450 位点不同基因型临床生化指标的差异,结果提示 G 等位基因可能增加了高血糖和高血压的风险,A 等位基因可能是血糖、血压和血脂的保护因素。多元 logistic 回归模型在校正了年龄、性别后,显示 BMI、WHR、TC 和不同基因型与 T2DM 存在关联,携带 rs1800450 位点 GG 基因型患 T2DM 的风险是携带(GA+AA)基因型的 1.82 倍,rs1800450 位点突变之前的基因型为 GG,突变后为 GA 和 AA,变异后的 A 等位基因是 T2DM 的保护因素,携带 rs11003125 位点(GC+CC)基因型患 T2DM 的风险是携带 GG 基因型的 1.52 倍,

rs11003125 位点突变之后的基因型为(GC+CC),变异后的C等位基因是T2DM的危险因素。单倍型分析的结果进一步证实了个体如果同时携带rs1800450位点G等位基因和rs11003125位点C等位基因则患糖尿病的危险性大大增加($OR=2.21$, $P<0.0001$)。传统危险因素如超重、中心性肥胖和高胆固醇血症则是T2DM的独立危险因素。目前对MBL2基因与T2DM关系报道结果不一致。国内对MBL2基因与T2DM的研究较少,秦映芬等^[15]对MBL2基因54密码子与T2DM的研究发现,MBL2基因rs1800450多态可能与T2DM及其大血管并发症无关,但血清MBL水平升高可能与T2DM大血管并发症发生有关。国外很多研究证实了血清MBL水平与T2DM及并发症存在关联。尽管血清MBL水平受MBL2基因结构的影响,但不排除受到机体其他因素如炎症、感染等的影响。该结果提示在今后的研究中不仅要考虑从遗传学的角度还要考虑到血清学指标对T2DM的影响。Muller等^[3]对患T2DM的土著印第安人($n=3723$)和阿米什人($n=486$)的研究发现,MBL2通过激活骨骼肌的脂肪酸氧化参与代谢并影响胰岛素的分泌^[16],在调整年龄、性别、家族史后,rs1800450和rs11003125多态与T2DM的易感性仍相关联,这种关联同样存在于美洲原住印第安人和高加索人中。本研究结论与Muller等的报道一致。

综上所述,由于T2DM致病机制复杂,MBL2基因与糖尿病关联的生理学机制仍未清楚,但之前的研究已经说明了MBL2基因在炎症反应中发挥着双重作用^[17]。本研究只是探讨MBL2基因外显子1上的rs1800450和rs1800451突变以及启动子rs11003125多态与中国汉族人群T2DM的关联,而糖尿病是一个多基因疾病,在今后的研究中可以联合检测血清甘露糖水平以及其他相关基因的突变对糖尿病的影响,更为客观的反映MBL2基因与糖尿病的关联性。本研究是以医院为基础收集的病例对照人群,难免存在选择偏倚。此外,由于MBL2基因的变异存在种族差异,我国是一个多民族的国家,因此关于MBL2基因与T2DM的关系可在多个民族中继续验证。

参 考 文 献

- [1] Lin Y, Li PQ, Cai L, et al. Association study of genetic variants in eight genes/loci with type 2 diabetes in a Han Chinese population. *BMC Medical Genetics*, 2010, 11: 97.
- [2] Hansen TK, Tarnow L, Thiel S, et al. Association between mannose-binding lectin and vascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004, 53: 1570-1576.
- [3] Muller YL, Hanson RL, Bian L, et al. Functional variants in MBL2 are associated with type 2 diabetes and pre-diabetes traits in Pima Indians and the old order Amish. *Diabetes*, 2010, 59(8): 2080-2085.
- [4] Turner MW, Hamvas RM. Mannose-binding lectin: structure, function, genetics and disease associations. *Rev Immunogenet*, 2000, 3: 305-322.
- [5] Tsutsumi A, Ikegami H, Takahashi R, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism in patients with type 1 diabetes. *Hum Immunol*, 2003, 64: 621-624.
- [6] Araujo J, Brandao LA, Guimaraes RL, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms are associated with type 1 diabetes in Brazilian children and adolescents. *Hum Immunol*, 2007, 68: 739-743.
- [7] Megia A, Gallart L, Fernández-Real JM, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 5081-5087.
- [8] Roos A, Daha MR, van Pelt J, et al. Mannose-binding lectin and the kidney. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 3371.
- [9] Fernández-Real JM, Straczkowski M, Vendrell J, et al. Protection from inflammatory disease in insulin resistance: the role of mannan-binding lectin. *Diabetologia*, 2006, 49: 2402-2411.
- [10] Hansen TK, Gall MA, Tarnow L, et al. Mannose-binding lectin and mortality in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 2007-2013.
- [11] Gu YY. Mannose-binding lectin: from bench to personalized medicine. *J Med Postgrad*, 2008, 21: 537-541. (in Chinese) 顾圆圆. 甘露糖结合凝集素的研究进展. *医学研究生学报*, 2008, 21(5): 537-541.
- [12] Madsen HO, Garred P, Thiel S, et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol*, 1995, 155(6): 3013-3020.
- [13] Shi H, Wang FS, Jin L, et al. Genotype polymorphism and its implications of mannose-binding protein allele in 5 Chinese nationalities. *Chin J Med Genet*, 2001, 18(3): 202-205. (in Chinese) 施红, 王福生, 金磊, 等. 中国五个民族的甘露糖结合蛋白基因多态性特点及意义. *中华医学遗传学杂志*, 2001, 18(3): 202-205.
- [14] Gu X, Guo XM, Wang W, et al. The study on the relationship between genotype polymorphism of mannose-binding lectin and susceptibility to coronary artery disease in the subjects of Han nationality of Hubei province. *J Clin Cardiol*, 2005, 21(7): 423-425. (in Chinese) 谷翔, 郭小梅, 王嵬, 等. 湖北地区汉族人群甘露糖结合凝集素基因性与冠心病易感性关系研究. *临床心血管病杂志*, 2005, 21(7): 423-425.
- [15] Qin YF, Fang GX, Luo ZJ, et al. Relationship between mannose-binding lectin and macrovascular in type 2 diabetes mellitus. *Chin J Endocrinol Metab*, 2009, 25(5): 519-521. (in Chinese) 秦映芬, 方桂兴, 罗佐杰, 等. 甘露糖结合凝集素与2型糖尿病大血管病变的关系. *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25(5): 519-521.
- [16] Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product, of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 2005-2010.
- [17] Garred P, Harboe M, Oettinger T, et al. Dual role of mannan-binding protein in infections: another case of heterosis? *Eur J Immunogenet*, 1994, 21: 125-131.

(收稿日期: 2011-04-02)

(本文编辑: 张林东)