善，分析方法更快、更有效。高效液相色谱的高效分离能力和原子荧光光谱结合经实际样品测试，已成功用于砷化合物形态分析[21-22]。今后应用于锑化合物检测研究上是十分具有吸引力的课题。

6 结　语

在过去几十年中，锑及其化合物检测从分光光度比色法到满足痕量分析要求的 ICP-MS，再到 HPLC 元素形态分离，其过程是分析技术的重大突破。HPLC 是元素形态分离的有效途径，HPLC 和 HG-AFS、ICP-AES、ICP-MS 等联用技术已应用于实际中的个别元素形态分析。但该方法的人员技术操作和理论知识要求高，还存在设备价格昂贵，一般实验室不具备的缺点，同时绝大多数药物、生物样品测定条件和分析参数待研究，需要较长的过程，这也决定了要建立高灵敏、高准确、高效率、高快捷的痕量分析检测方法，运用各种联用技术测定不同形态锑是我国今后研究发展的主要方向和趋势。

参考文献

[1] 张纪满. 湿法消解-氢化物原子荧光法测定尿锑[J]. 中国卫生检验，2007，17(10)：1893-1894.

[2] Winship KA. Toxicity of antimony and its compounds[J]. Adverse Drug React Acute Poisoning Rev，1987，6(2)：67-90.

[3] Gebel T. Arsenic and antimony：comparative approach on mechanistic toxicology[J]. Chem Biol Interact，1997，107(3)：131-144.

[4] Cavallo D，Iavicoli I，Setini A，et al. Genotoxic risk and oxidative DNA damage in workers exposed to antimony trioxide[J]. Environ Mol Mutagen，2002，40(3)：184-189.

[5] Sundar S，Chakravarty J. Antimony toxicity[J]. Int J Environ Res Public Health，2010，7(12)：4267-4277.

[6] 李小萍，葛宪民，梁德新，等. 尿锑作为职业接触三氧化二锑生物监测指标的研究[J]. 中国职业医学，2008，35(1)：67-68.

[7] Gebl T，Claussen K，Dunkelberg H. Human biomonitoring of antimony[J]. Int Arch Occup Environ Health，1998，71(3)：221-224.

[8] 徐伯洪，闫慧芳. 工作场所有害物质监测方法[M]. 北京：中国人民公安大学出版社，2003：32-34.

[9] 肖梅，韦国铭，苏旭，等. 石墨炉原子吸收法测定尿锑[J]. 广西科学院学报，2006，22(11)：439-440.

[10] 覃利梅，朱定姬，韦国铭，等. 石墨炉原子吸收光谱法直接测定尿中锑[J]. 理化检验-化学分册，2014，50(5)：637-639.

[11] 高寿泉. 尿中锑的石墨炉原子吸收光谱测定法[J]. 环境与健康杂志，2008，25(1)：62-64.

[12] 石杰，龚雪云，朱永登. 氢化物发生-原子荧光法测定丹参、川芎中的铅[J]. 光谱实验室，2003，38(6)：923-924.

[13] Bohari Y，Astruc A，Astruc M，et al. Improvement of hydride generation for the speciation of arsenic in natural freshwater samples by HPLC-HG-AFS[J]. J Atom Spectrom，2001，16(7)：774-778.

[14] 朱晓超. 微波消解-原子荧光光谱法测定尿中锑的方法研究[J]. 实用预防医学，2013，20(4)：490-491.

[15] 石杰，郭玮，秦文华，等. 尿中锑的原子荧光法测定[J]. 中国公共卫生，2007，23(1)：123-124.

[16] 金静，边疆，郭淑英. 职业病患者尿液中锑的原子荧光光谱测定法[J]. 中国卫生检验杂志，2008，18(6)：1062-1063.

[17] 欧阳秋，张裕曾，运珞珈，等. 尿中锑的氢化物发生-原子吸收光谱分析法的研究[J]. 职业与健康，2009，25(17)：1804-1806.

[18] 覃利梅，朱定姬，宁攀良，等. 两种尿锑检测方法的比较[J]. 工业卫生与职业病，2015，41(3)：197-199.

[19] 宁增平，尚唐付. 锑的表生地球化学行为与环境危害效应[J]. 地球与环境，2007，35(2)：176-180.

[20] Leal LO，Forteza R，Cerdà V. Speciation analysis of inorganic arsenic by a multisyringe flow injection system with hydride generation-atomic fluorescence spectrometric detection [J]. Talanta，2006，69(2)：500-508.

[21] Georgiadis M，Cai Y，Helena M. Extraction of ansenate and ansenite species from soils and sediments[J]. Environ Pollut，2006，141(1)：22-29.

[22] Wang Z，Zhou J，Lu X，et al. Arsenic speciation in uine from acute promyelocytic leukemia patients undergoing arsenic trioxide treatment[J]. Chem Res Toaicol，2004，17(1)：95-103.

（收稿日期：2015-11-18）

·综　述·

甘露聚糖结合凝集素与糖尿病的研究进展*

温楚玲 综述，王　燕△ 审校

（广东医学院微生物学与免疫学教研室，广东东莞 523808）

关键词：甘露聚糖结合凝集素；　糖尿病；　胰岛素抵抗

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2016.04.034　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1673-4130(2016)04-0512-03

糖尿病是一种严重影响人类生命健康的疾病。随着社会经济的发展、人们生活方式的改变（能量摄入增加和运动减少等）及人口老龄化，糖尿病的发病率逐年上升，已成为严重的社会公共卫生问题。甘露聚糖结合凝集素（MBL）是固有免疫系统补体中的重要一员，主要由肝细胞合成，作为急性期反应蛋白分泌入血。近年来，随着 MBL 相关研究的逐步深入，其与糖尿病的关系备受关注。为深入了解 MBL 在各型糖尿病发生发展中的作用，特综述如下，为糖尿病的预防、治疗及预后提供新的思路和方法。

1 MBL 结构和功能

MBL 属于 C 型凝集素超家族中胶凝素家族成员，具有“郁金香”样结构，类似补体 C1q。成熟 MBL 肽链有 4 个结构域，自 N 端至 C 端依次为富含半胱氨酸的 N 端区、胶原样区、颈区和 C 端糖识别区。完整的人 MBL 分子是由同质三肽链结构

* 基金项目：广东省卫生厅资助项目（A2014471）；广东医学院大学生创新实验项目（2014ZZDS006）；广东医学院大学生创新创业训练计划项目（XJ105711405）。　作者简介：温楚玲，女，本科在读，主要从事临床免疫学研究。　△ 通讯作者，E-mail：309863005@qq.com。

亚单位组成的寡聚体，多至六聚体，只有高聚体 MBL 分子才具有生物学活性。作为一种钙依赖性糖结合蛋白，MBL 可选择性识别多种病原体表面的糖结构，包括 D-甘露糖、L-盐藻糖、N-乙酰葡萄糖胺、N-乙酰甘露糖胺等，通过凝集素途径以不依赖抗原抗体反应和经典途径的方式激活补体系统，从而发挥溶菌、溶细胞、介导炎症、免疫调节作用，还可与吞噬细胞表面胶凝素受体结合介导调理作用，清除免疫复合物和凋亡细胞等。Nakamura 等[1]研究结果表明 MBL 以 Ca^{2+} 依赖的方式结合微生物来源和凋亡细胞来源的 DNA 和 RNA 片段，促进吞噬细胞对其内吞。MBL 还具有诱导细胞凋亡的作用，雷艳梅等[2]发现 MBL 通过上调 U937 细胞表面 Fas 受体的表达从而诱导其凋亡。

2　MBL 与糖尿病

2.1　MBL 与 1 型糖尿病（T1DM）　T1DM 是一种由 T 细胞参与介导的自身免疫性疾病，具有显著的遗传特点，在一系列环境诱因（如食物成分、化学因素、微生物感染等）的作用下，导致以胰岛 β 细胞进行性损害，引发胰岛素分泌绝对不足，而引起高血糖的内分泌代谢疾病。一些研究发现 T1DM 患者血清 MBL 高表达，且与其并发症发生密切相关。Ostergaard 等[3]研究结果表明 T1DM 小鼠模型中 MBL 表达增加，且与其血糖水平升高相一致。Sildorf 等[4]报道 T1DM 患者 MBL 水平高于其兄弟姐妹，且伴随 T1DM 特异性细胞因子（IL-1β、IL-12、IL-18 和 TNF-α）高表达，提示天然免疫系统和 MBL 在 T1DM 发生发展中的作用不容忽视。Hansen 等[5]发现 T1DM 患者血清 MBL 高表达，认为 MBL 诱导的补体激活可能参与糖尿病肾病的发生机制，且与其严重性密切相关。Pavlov 等[6]发现 MBL 及其激活的补体途径在急性以高血糖为主要诱因的血管功能障碍和心肌病中发挥重要的作用。有关 T1DM 患者体内 MBL 的表达水平，亦有学者持有不同的意见和研究结果。Roos 等[7]认为 MBL 水平的降低作用于胰岛素信号受体，引发胰岛素抵抗（IR），进而导致 T1DM 发生，另外 MBL 还与糖尿病肾病的发生发展密切相关。由此可见，MBL 与 T1DM 及其并发症密切相关，但在 T1DM 及其并发症发生发展过程中 MBL 的表达水平和作用机制尚存在争议，需进一步研究。

2.2　MBL 与 2 型糖尿病（T2DM）　在糖尿病患者中 T2DM 占 90％以上，其发病率在欧美及亚非地区均呈逐年增高趋势，尤以发展中国家的增加速度更快，据不完全统计，预计到 2025 年部分地区可能增至 170％，并呈现大范围流行态势。T2DM 的发病机制主要为 IR 与胰岛 β 细胞分泌功能受损，二者相互依存、相互作用。近年来研究结果表明 MBL 在 T2DM 中发挥着重要作用。秦映芬等[8]发现 T2DM 患者血中 MBL 水平显著降低，尤以合并大血管并发症的患者更为明显，从而提示 MBL 是糖尿病合并血管并发症的危险因素之一，与病情进展密切相关。陈竹雨等[9]研究结果表明 T2DM 的发生与 MBL Exon I 基因突变无直接因果关系，但 MBL 水平低下可能会加重 T2DM 的病情。另有学者发现 T2DM 组血清 MBL 水平高于健康组[10-11]，此与上述研究结果不一致。MBL 个体差异性大[12]，且是一种急性期反应蛋白，在应激状态，如病原微生物感染、炎症、外科手术等，其浓度可升高 2～3 倍[13]。MBL 水平差异可能与基因、环境及饮食习惯等因素有关。糖尿病肾病是糖尿病的重要微血管并发症。武晓慧等[14]发现 T2DM 患者血清 MBL 水平升高，与尿膜攻击复合物呈高度正相关，提示 MBL 途径补体激活可能与糖尿病肾病的发生及进展密切相关。Guan 等[15]研究结果表明糖尿病肾病患者血清 MBL 水平远远超过健康人，MBL 可作为糖尿病肾病的独立风险因子，提示 MBL 可能参与糖尿病肾病的发生机制。综上所述，MBL 可调控 T2DM 及其血管并发症，利用 MBL 进行临床干预及调控，将为 T2DM 及其并发症的治疗开辟新的途径，从而提高 T2DM 患者的生命质量。

2.3　MBL 与妊娠期糖尿病　妊娠期内分泌的改变已成共识，期间雌孕激素的作用，可使胰岛增大，β 细胞增生，胰岛素分泌逐渐增高，形成高胰岛素血症，但通常情况下，胎盘可同时分泌相应激素对抗胰岛素的异常增高作用，引发周围组织对胰岛素反应的敏感性下降，即 IR。妊娠期存在 IR 是一种生理性适应性改变，可显著影响妊娠妇女的三大物质代谢过程，表现为葡萄糖摄取和利用减少，以维持母体一定的血糖水平，满足胎儿生长和母体中枢神经系统对血糖水平的依赖作用；脂肪分解和氧化增加，可为机体提供足够的能量来源；蛋白质分解减少，可以满足胎儿生长的需要。然而，伴随妊娠期进展，如果 IR 程度增加，而胰岛素分泌代偿不足，则机体将出现妊娠期糖尿病（GDM）。

在 GDM 形成 IR 过程中，糖脂代谢异常，蛋白（如 C-反应蛋白[16]）水平改变，以及相关细胞因子、炎症因子调节机制的改变均参与其中[17]。文献[18]在研究 MBL 与 IR 的相关性时提出，MBL 作为一种重要的免疫调节因子，其表达水平的降低与炎症因子 TNF-α 等的增高密切相关，两者可共同促进 IR，参与 GDM 的发生发展过程。袁静等[19]也发现，MBL 基因突变所引发的 MBL 低表达，可经 TNF-α 作用触发 IR，最终引起 GDM。GDM 孕妇血清中可能存在着低水平的 MBL，当 MBL 水平低下时，MBL 途径功能减弱，大量的炎症因子被激活和释放，引起 IR 和糖脂代谢紊乱；GDM 的糖脂代谢紊乱和 IR 又可加重免疫和炎症反应。另外，MBL 基因的多态性可与其他炎症介质一起或独立作用，使机体处于慢性低度炎症状态，进而参与 GDM 的发生发展过程[20]。由此可见，如能提高妊娠妇女体内的 MBL 水平，则有可能通过减少炎症因子数量而减轻 IR，最终达到防治 GDM 的作用。

3　展　望

MBL 在炎症反应中发挥重要作用，它调控和制约着众多的炎症因子，导致 IR 和糖脂代谢紊乱，与糖尿病的发生发展密切相关。到目前为止糖尿病还没有一个特别好的诊疗和预测指标，MBL 检测方法简单，费用低廉，实验稳定性好，如果通过大样本的实验可以证实 MBL 与糖尿病的关系，MBL 将为糖尿病的诊疗和预测提供一个可行性和适用性较高的新指标，为临床快速诊断带来巨大帮助。那么究竟是什么原因引起糖尿病患者血清中 MBL 水平变化，为什么糖尿病患者血清中 MBL 水平高低与糖尿病患者预后关系密切，有关此方面的研究还有待进一步深入探索。

参考文献

[1]　Nakamura N, Nonaka M, Ma BY, et al. Characterization of the interaction between serum mannan-binding protein and nucleic acid ligands[J]. J Leukoc Biol, 2009, 86(3): 737-748.

[2]　雷艳梅，王燕，张丽芸，等. 甘露聚糖结合凝集素诱导人白血病细胞系 U937 细胞凋亡[J]. 热带医学杂志，2011，11(5)：496-499.

[3]　Ostergaard JA, Bjerre M, Dagnaes-Hansen F, et al. Diabetes-induced changes in mannan-binding lectin levels and complement activation in a mouse model of type 1 diabetes[J]. Scand J Immunol, 2013, 77(3): 187-194.

[4]　Sildorf SM, Eising S, Hougaard DM, et al. Differences in MBL lev-

els between juvenile patients newly diagnosed with type 1 diabetes and their healthy siblings[J]. Mol Immunol, 2014, 62(1): 71-76.

[5] Hansen TK, Forsblom C, Saraheimo M, et al. Association between mannose-binding lectin, high-sensitivity C-reactive protein and the progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2010, 53(7): 1517-1524.

[6] Pavlov VI, La Bonte LR, Baldwin WM, et al. Absence of mannose-binding lectin prevents hyperglycemic cardiovascular complications[J]. Am J Pathol, 2012, 180(1): 104-112.

[7] Roos A, Daha MR, van Pelt J, et al. Mannose-binding lectin and the kidney[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(12): 3370-3377.

[8] 秦映芬，方桂兴，张劼，等. 2 型糖尿病 MBL、hs-CRP 的水平及药物干预对其的影响[J]. 广西医科大学学报，2009，26(5)：698-700.

[9] 陈竹雨，陈远崇，贾天军，等. 2 型糖尿病患者 MBL 含量及 MBL ExonI 54 基因突变相关性研究[J]. 中国现代医学杂志，2012，22(34)：46-49.

[10] Zhang N, Zhuang M, Ma A, et al. Association of levels of mannose-binding lectin and the MBL2 gene with type 2 diabetes and diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2013, 8(12): 83059.

[11] Wang Y, Chen AD, Lei YM, et al. Mannose-binding lectin inhibits monocyte proliferation through transforming growth factor-beta1 and p38 signaling pathways[J]. PLoS One, 2013, 8(9): 72505.

[12] Zahedifard S, Rashidi E, Shams S, et al. Mannan-binding lectin serum levels in 593 healthy Iranian children and adults[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2014, 13(2): 120-124.

[13] Takahashi K. Lessons learned from murine models of mannose-binding lectin deficiency[J]. Biochem Soc Trans, 2008, 36(Pt 6): 1487-1490.

[14] 武晓慧，唐蕊，黄颂敏，等. MBL 途径补体激活与糖尿病肾病进展的相关性研究[J]. 西部医学，2012，24(7)：1260-1262.

[15] Guan LZ, Tong Q, Xu J. Elevated serum levels of mannose-binding lectin and diabetic nephropathy in type 2 diabetes[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119699.

[16] Hawkins M, Braun B, Marcus BH, et al. The impact of an exercise intervention on C - reactive protein during pregnancy: a randomized controlled trial[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2015, 15(1): 139.

[17] Huang QT, Huang Q, Luo W, et al. Circulating retinol-binding protein 4 levels in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(5): 337-344.

[18] Megia A, Gallart L, Fernandez-Real JM, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with gestational diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(10): 5081-5087.

[19] 袁静，丛林. 甘露聚糖结合凝集素与妊娠期糖尿病的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志，2007，15(9)：121-122.

[20] Daher S, Torloni MR, Gueuvoghlanian-Silva B Y, et al. Inflammatory mediator gene polymorphisms and gestational diabetes: a review of the literature[J]. J Reprod Immunol, 2011, 90(1): 111-116.

（收稿日期：2015-10-22）

· 综　　述 ·

转录因子特化蛋白 Sp1 在肿瘤中的研究进展*

杜叶平 综述，武春梅，苗晋华△ 审校

（中国人民解放军第二六四医院检验科，山西太原 030001）

关键词：转录因子特化蛋白-1；　肿瘤；　综述

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2016.04.035　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1673-4130(2016)04-0514-03

转录因子特化蛋白-1(transcription Specificity Protein 1, Sp-1)于 1983 年被发现，由 785 个氨基酸组成，相对分子质量为 81×10^3[1]。研究证实，Sp1 可与 DNA 的 GC-box 区域结合，增强基因的转录[2]。还可能与细胞内 DNA 损伤及染色体重构有关。在癌细胞中，可通过与 ATF7IP 形成复合体，诱导 TERT 和 TERC 基因表达而维持端粒酶的活性。目前发现，Sp1 的异常表达与肝癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌等肿瘤的发生发展有很大的关系[3-9]。

1　Sp1 的转录活性

转录因子 Sp1 归属于 Sp/KLF 家族[10]，通过 3 个 Cys2His2 样锌指结构的 DNA 结合模序特异的识别结合副含 GC 启动子序列，可在多种组织中表达，同时调节细胞生长进程。Sp1 可调节数千个编码基因的表达，包括细胞周期调节蛋白 A2、p21cip1/waf1、E-cadherin 和 Sp1 自身等。这些基因都参与细胞周期进程、细胞侵袭等生物学进展。Sp1 同样调节非编码基因的表达。

2　转录因子 Sp1 生理功能

Sp1 是一个重要的转录因子，可与 NF-κB 形成一个复合体，通过与组蛋白脱乙酰基酶 1 与组蛋白脱乙酰基酶 3 的募集反应，进而下调 miR-29b 的表达，来促成白血病细胞的增殖[11]。同样，Sp1 可与 HDAC4 形成复合体，下调 miR-200a 的表达，促进肝细胞癌的增殖和侵袭。此外，Sp1 还可激活 miR-34c、miR-132、miR-365 等的表达。Sp1 还可调节一些肿瘤相关基因：FGFR1、FGF-1、IGF1R、IGFBP-2、VEGF、TK1 等的表达[12-18]。

3　Sp1 与肿瘤

目前，细胞增殖、细胞周期进展、细胞黏附等多种分子变化均与肿瘤进展密切相关，这一系列的分子变化又受多种肿瘤相关基因的转录调节。转录因子 Sp1 与肿瘤发生发展的关系研究主要有白血病、大肠癌、肝癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、前列腺

* 基金项目：山西省自然科学基金资助项目(2013011043-4)。　作者简介：杜叶平，女，主管技师，主要从事肿瘤分子生物学研究工作研究。

△ 通讯作者，E-mail：miaojh337@163.com。