

· 临床研究 ·

深圳地区学龄前儿童血清甘露聚糖结合凝集素分析

陈卫东¹, 肖琴², 邹德学¹

(北京大学深圳医院 1. 检验科; 2. 输血科, 广东 深圳 518036)

[摘要] 目的 甘露聚糖结合凝集素是机体天然免疫的关键组成成分, 该研究探讨学龄前儿童血清甘露聚糖结合凝集素的水平及分布特征, 为预防儿童感染提供指导依据。方法 随机留取深圳市三所幼儿园 118 名 3~6 岁儿童的血清标本, 其中男性 62 例, 女性 56 例, 通过酶联免疫吸附法测定血清甘露聚糖结合凝集素的水平。结果 深圳地区学龄前儿童血清甘露聚糖结合凝集素的浓度为 779.07 ± 268.98 ng/mL, 其中男性值为 783.89 ± 252.30 ng/mL, 女性值为 773.65 ± 288.29 ng/mL, 均值无性别差异 ($P > 0.05$)。血清甘露聚糖结合凝集素低于 500 ng/mL 的儿童有 16 名, 占 13.6%, 其中 50~500 ng/mL 有 14 名, 50 ng/mL 以下 2 名。结论 深圳地区学龄前儿童血清甘露聚糖结合凝集素的分布范围为 779.07 ± 268.98 ng/mL, 可为临床和科研工作者提供参考, 对血清甘露聚糖结合凝集素低于正常值下限的儿童可以适当使用抗生素预防感染。 [中国当代儿科杂志, 2008, 10(2): 149-151]

[关键词] 甘露聚糖结合凝集素; 儿童, 学龄前

[中图分类号] R446 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)02-0149-03

Serum mannan-binding lectin levels in preschool children from Shenzhen

CHEN Wei-Dong, XIAO Qin, ZOU De-Xue. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Hospital, Peking University, Shenzhen, Guangdong 518036, China (Email: bayyyz@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective Mannan-binding lectin (MBL) is a C-type serum lectin that plays a central role in the innate immune response. At present there is no a reference range of serum MBL levels for children in China. This study investigated serum MBL levels in preschool children from Shenzhen. **Methods** A total of 118 children (62 boys and 56 girls) at ages of 3-6 years and sampled randomly from three kindergartens of Shenzhen were enrolled in this study. Serum MBL concentrations were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The mean serum MBL concentration in these children was 779.07 ± 268.98 ng/mL. There were no significant differences in the value of serum MBL between boys and girls (783.89 ± 252.30 ng/mL vs 773.65 ± 288.29 ng/mL) ($P > 0.05$). Sixteen children (13.6%) had MBL concentrations less than 500 ng/mL (the low limited value used abroad), including 14 cases with 50-500 ng/mL and 2 cases with less than 50 ng/mL. **Conclusions** This study provides a reference range of serum MBL concentration for preschool children. MBL may be a useful marker for the prevention of infection in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (2): 149-151]

Key words: Mannan-binding lectin; Child, preschool

甘露聚糖结合凝集素 (mannan-binding lectin, MBL) 是由肝脏产生被分泌到血液的 C-型血清凝集素, 是机体天然免疫的关键组成成分, 它可结合到微生物表面的糖分子上通过直接介导调理吞噬作用和激活凝集素补体路径抵抗微生物的入侵, 组成机体的第一道防线, 当机体的免疫力被抑制或儿童早期机体的获得性免疫尚未发育成熟时, MBL 组成的第一道防线在抵抗微生物的入侵过程中尤为重要^[1]。MBL 缺陷包括 MBL 含量减少或 (和) MBL 功能缺陷, 但临床常见的缺陷为 MBL 含量减少。研究已显

示 MBL 缺陷会使个体患感染性疾病的机率增加, MBL 缺陷的儿童尤其易患急性呼吸道感染^[2]。因此对 MBL 含量显著降低的儿童可以适当用抗生素预防感染。国内李萍等^[3]对成年人血浆 MBL 含量进行过研究, 但对儿童血清 MBL 含量资料尚无相关报道。在抵抗微生物入侵方面, MBL 对儿童早期显得更为重要, 因此在本研究中我们试图对学龄前儿童血清 MBL 的分布范围进行探讨。

[收稿日期] 2007-04-06; [修回日期] 2007-07-03
[作者简介] 陈卫东, 女, 大学, 主管技师。主攻方向: 临床免疫。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机留取深圳市三所幼儿园 118 名 3~6 岁儿童的血清标本,其中男性 62 例,女性 56 例,血清标本于 -20°C 保存,保存期限均在 1 周之内。所研究的 118 名儿童均无明显的医学病变,且 1 周内无明显感染。

1.2 研究方法

使用 MBL 寡聚体 ELISA 试剂盒 (AntibodyShop, 丹麦)测定血清中 MBL 浓度,具体操作如下:①用标本稀释液将血清标本稀释 30 倍(对低于试剂盒检测下限的血清标本不作稀释),然后将稀释或未稀释的标本及 8 种不同浓度的 MBL 标准品分别加入到已包被抗体的反应板微孔中,在微型震荡器上以每分 200 转的频率室温震荡 1 h;②弃去微孔中液体,洗板机洗板 3 次,在吸水纸上拍干反应板,再向每孔加入 100 μL 生物素化 MBL 抗体,然后同步步骤①震荡 1 h;③同步步骤②洗板 3 次,再向每孔加入 100 μL HRP-亲合素,然后同步步骤①震荡 1 h;④同步步骤②洗板 3 次,再向每孔加入 100 μL TMB 底物,室温避光放置 15 min,最后加入 100 μL 终止液终止显色反应;⑤用酶标仪于 450 nm 和 620 nm 双波长比色,读取 MBL 浓度。

2 结果

2.1 血清 MBL 值

深圳地区学龄前儿童血清 MBL 值为 779.07 ± 268.98 ng/mL,其中男性为 783.89 ± 252.30 ng/mL,女性为 773.65 ± 288.29 ng/mL,均值无性别差异 ($P > 0.05$)。

2.2 血清 MBL 值的分布特征

因目前国内尚无儿童血清 MBL 正常值范围作参考,故我们采用国外公认的正常值下限即 500 ng/mL 为参考^[4]。血清 MBL 低于 500 ng/mL 的儿童有 16 名,占 13.6%,其中 50~500 ng/mL 有 14 名,50 ng/mL 以下 2 名,最低值为 2.58 ng/mL。

3 讨论

MBL 是天然免疫的重要组成成分,它可结合到细菌、真菌、原虫及部分病毒表面的糖分子上,与 3 种 MBL 相关丝氨酸蛋白酶 (MASP1、MASP2 及

MASP3)相互作用,裂解补体 C2 和 C4,进而形成 C4b2a 复合物。C4b2a 复合物具有 C3 转化酶活性,可进一步激活补体,抵抗微生物的入侵^[5]。最近研究发现 MBL 还可在缺乏 MBL 相关丝氨酸蛋白酶的情况下通过 C2 依赖的旁路激活补体 C3,以抵抗微生物的侵袭^[6]。MBL 蛋白单体是由位于 10q11.1-q21 的 *mb1* 2 基因编码的产物,在血液中 MBL 蛋白单体聚合成寡聚体 (3~6 聚体),MBL 蛋白寡聚体才能真正发挥其激活补体的作用^[7]。*mb1* 2 基因由 4 个外显子组成,它们分别编码信号肽区、胶原区、颈区和糖基识别区,在基因启动子区和外显子区的突变常使 MBL 蛋白单体的合成减少或结构异常,使得血液中 MBL 蛋白含量降低或 MBL 蛋白单体不能聚合^[8]。

MBL 缺陷的成人当免疫系统功能被抑制时,如器官移植后使用免疫抑制剂易出现感染,MBL 缺陷的成人患自身免疫性疾病的机率也会增加^[9]。川崎病是一种儿童自身免疫性疾病,研究显示患儿可能因血清 MBL 值降低而容易感染,增加了患川崎病的可能性^[10]。在儿童早期由于获得性免疫尚未发育成熟,MBL 组成的防线在抵抗微生物入侵时尤为重要,MBL 含量降低往往预示着个体感染机率增加,因此对 MBL 含量显著降低的儿童可以适当使用抗生素预防感染,以降低他们感染的机率。研究已显示 *mb1* 2 基因纯合突变或复合性杂合突变可造成 MBL 含量的显著降低,个体的血清 MBL 含量多在 50 ng/mL 以下或检测不到;*mb1* 2 基因杂合突变也可使 MBL 含量降低,但血清 MBL 含量多在 50~500 ng/mL 之间^[11]。目前报道的 MBL 正常值范围多为不同人群的成人值,儿童正常值范围未见报道。成人血清 MBL 含量分布广泛,其中白种人群均值多在 800~1 000 ng/mL 之间。李萍等^[12]对我国成年人血浆 MBL 含量进行过研究,发现汉、蒙及回族成人血浆的 MBL 含量均值分别为 2 000 ng/mL,2 790 ng/mL 及 3 080 ng/mL,明显高于白种人群。我们所测得深圳地区学龄前儿童血清 MBL 的分布范围在 2.58 ng/mL~1 126.12 ng/mL 之间,均值为 779.07 ng/mL,其中男性均值为 783.89 ng/mL,女性均值为 773.65 ng/mL,这与国外报道较为一致^[13]。但我们所测得均值与李萍等报道相差较大,原因可能为研究对象年龄的差别,或者是测定所用的试剂盒生产厂家不同所致。本研究虽取样较少,但深圳为典型的移民城市,取样仍具有一定的代表性。

虽然国内没有儿童血清 MBL 正常值范围的报

道,但我们发现深圳学龄前儿童血清 MBL 均值与国外报道较为一致,深圳学龄前儿童血清 MBL 正常值下限与白种人群成人血清 MBL 的正常值下限相差不大。在我们研究的 118 名对象中,血清 MBL 值低于 500 ng/mL 的儿童有 16 名,占 13.6%,其中 50 ~ 500 ng/mL 有 14 名,50 ng/mL 以下 2 名。研究显示在白种人群中成人血清 MBL 值低于 500 ng/mL 的人约占 1/3,低于 50 ng/mL 的人约占 10%^[14]。而我们的研究显示深圳学龄前儿童血清 MBL 值低于 500 ng/mL 的个体占 13.6%,低于 50 ng/mL 的个体仅占 1.7%。这种差异可能有两方面原因:一种可能是中国学龄前儿童血清 MBL 值在正常下限的人群比例本身低于白种人群,另一原因可能是中国人群学龄前儿童血清 MBL 正常值下限高于白种人群^[15]。若是中国学龄前儿童血清 MBL 值在正常下限的人群比例低于白种人群,我们推测中国人群中 *mbl 2* 基因的突变率低于白种人群,但这需要进一步分析研究对象的 *mbl 2* 基因序列才能获得证实。因学龄前儿童获得性免疫尚未发育成熟,MBL 是他们抵抗微生物感染的第一道防线。对这 16 名血清 MBL 值低于 500 ng/mL 的儿童在必要时可以适当使用抗生素进行预防,降低他们被感染的机会。

[参 考 文 献]

[1] Arnold JN, Dwek RA, Rudd PM, Sim RB. Mannan binding lectin and its interaction with immunoglobulins in health and in disease [J]. Immunol Lett, 2006, 106 (2): 103-110.

[2] Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases [J]. Clin Infect Dis, 2003, 37 (11): 1496-1505.

[3] 李萍,贾天军,季建军. 健康蒙古族人血浆 MBL 浓度测定及其临床意义[J]. 临床检验杂志, 2005, 23 (2):149.

[4] Garred P, Larsen F, Madsen HO, Koch C. Mannose-binding lectin deficiency-revisited [J]. Mol Immunol, 2003, 40 (2-4):

73-84.

[5] Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy [J]. Lancet, 2001, 358 (9282): 637-638.

[6] Degn SE, Thiel S, Jensenius JC. New perspectives on mannose-binding lectin-mediated complement activation [J]. Immunobiology, 2007, 212 (4-5): 301-311.

[7] Dumestre-Perard C, Ponard D, Arlaud GJ, Monnier N, Sim RB, Colomb MG. Evaluation and clinical interest of mannan binding lectin function in human plasma [J]. Mol Immunol, 2002, 39 (7-8): 465-473.

[8] Teillet F, Lacroix M, Thiel S, Weilguny D, Agger T, Arlaud GJ, et al. Identification of the site of human mannan-binding lectin involved in the interaction with its partner serine proteases; the essential role of Lys55 [J]. J Immunol, 2007, 178 (9): 5710-5716.

[9] Saevarsdottir S, Vikingsdottir T, Vikingsson A, Manfredsdottir V, Geirsson AJ, Valdimarsson H. Low mannose binding lectin predicts poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatoid, 2001, 28 (4): 728-734.

[10] 杨军,李成荣,李永柏,黄惠君,李若馨,王国兵. 甘露糖结合凝集素基因 54 号密码子多态性与川崎病易感性的研究 [J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(3):176-179.

[11] Hakozaki Y, Yoshiba M, Sekiyama K, Seike E, Iwamoto J, Mitanni K, et al. Mannose-binding lectin and the prognosis of fulminant hepatic failure caused by HBV infection[J]. Liver, 2002, 22 (1): 29-34.

[12] 李萍,贾天军,石万元,韩瑞,季建军,张蔗民. 汉、蒙、回族健康献血者血浆 MBL 含量调查 [J]. 中国输血杂志, 2005, 18 (4):4-5.

[13] Hansen TK, Thiel S, Knudsen ST, Gravholt CH, Christiansen JS, Mogensen CE, et al. Elevated levels of mannan-binding lectin in patients with type 1 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (10): 4857-4861.

[14] Kaur S, Gupta VK, Shah A, Thiel S, Sarma PU, Madan T. Plasma mannan-binding lectin levels and activity are increased in allergic patients[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116 (6): 1381-1383.

[15] Cedzynski M, Szemraj J, Swierko AS, Bak-Romaniszyn L, Banasik M, Zeman K. Mannan-binding lectin insufficiency in children with recurrent infections of the respiratory system[J]. Clin Exp Immunol, 2004, 136 (2): 304-311.

(本文编辑:吉耕中)