

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.045

肺表面活性物质及其在肺感染作用中的研究进展*

刘中洋 杨 阳 袁荣刚 王晓波[△]

(沈阳军区药物研究所 解放军第 210 医院 辽宁 大连 116021)

摘要:肺表面活性物质是位于肺泡上皮细胞表面的由关键性脂质蛋白质组成的具有多种功能的复合物。肺表面活性物质中各组成部分的联合效应是肺保持稳定性和宿主防御传染病病原体的基础。在此,就肺表面活性物质的主要成分、结构、功能及其与肺感染的关系做一简要综述。

关键词:肺表面活性物质;蛋白质;脂质;感染

中图分类号:R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)02-376-04

The Investigative Progression of the Surfactant and its Role in the Pulmonary Infection Surfactant*

LIU Zhong-yang, YANG Yang, XI Rong-gang, WANG Xiao-bo[△]

(Institute of Materia Medica of Shenyang Military Region, The 210th Hospital of Chinese people's Liberation Army, Dalian, Liaoning, 116021, China)

ABSTRACT: Pulmonary surfactant is a complex surface-active substance comprised of key phospholipids and proteins that has many essential functions. Surfactant's unique composition is integrally related to its surface-active properties, its critical role in host defense, and emerging immunomodulatory activities ascribed to surfactant. Together these effector functions provide for lung stability and protection from a barrage of potentially virulent infectious pathogens. This article is about pulmonary surfactant composition, structure, function and relationship with lung infection.

Key words: Surfactant; Protein; Lipids; Infection

Chinese library classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)02-376-04

空气中的颗粒物、微生物和气体都可能会对肺稳态有不利的影响并使其易受感染。呼吸过程中,由于巨大表面积的肺泡表面与环境不断接触,肺是人体易发生感染的主要部位。但健康个体却并不易发生严重的下呼吸道感染和损伤。肺相对抗感染的内在能力主要是由于它具有有效的宿主防御系统。

气道和肺泡上皮的组成结构作为一个宿主防御系统可阻止颗粒物和病原体进入呼吸道结合于肺的内表面,尤其是呼吸道柱状上皮细胞的粘液纤毛清除功能,可清除已入侵的病原体和颗粒物。上皮细胞产生的细胞因子、趋化因子和生长因子也可辅助清除感染。此外,还可通过招募嗜中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞,甚至发生适应性免疫反应对感染部位的病原体进行消除和处置。上皮细胞本身合成和分泌多种抗菌剂的中间体,如多肽和蛋白质,这些物质可以直接杀死微生物或驱使嗜中性粒细胞或巨噬细胞促进细菌清除。然而,许多这些宿主细胞释放的生物活性产物也与表面活性物质作用,在宿主防御系统中发挥维持肺稳定和抗病原体作用。

1 表面活性物质及其在维持肺稳态中的作用

肺表面活性物质的一个主要作用是降低肺泡表面张力,从

而稳定结构以防止肺泡萎陷^[1,2]。同时具有阻挡病原体入侵,改善粘液纤毛运输,限制高表面张力的肺水肿发展,并抑制血清成分渗漏进入气道等多种功能,是宿主防御系统重要组成部分。近年来将其应用于肺部感染的动物模型及表面活性物质替代疗法越发引起人们的关注^[3]。事实上,表面活性物质的关键生理和生物活性一直是其在基础及转化医学研究的一大重点。

1.1 表面活性物质的组成、合成和分泌

肺表面活性物质是位于肺泡上皮细胞表面由脂质和蛋白质组成的复杂混合物,包括大约 90%的脂类,其中 80-85%磷脂,5%至 10%中性脂质和 10%的蛋白质。磷脂酰胆碱(PC)是最主要的磷脂占约 75-80%,并在哺乳动物物种之间具有高度保守性^[4]。

PC 的主要成分为二饱和酯酰卵磷脂(DPPC)占大约 50%具有直接降低肺表面张力的功能。磷脂酰甘油(PG)和磷脂酰肌醇(PI)占磷脂部分的 8-15%。此外,还有如磷脂酰甘油,磷脂酰丝氨酸,磷脂酰肌醇和磷脂酰乙醇胺等一些小分子磷脂和中性脂质^[5]。尽管蛋白质占表面活性物质很小一部分,但对于维持表面活性物质的正常功能具有非常重要的作用。目前发现主要有 4 种表面活性蛋白(SP)-A, SP-B, SP-C, SP-D^[6]。表面活性物

* 基金项目:国家 "重大新药创制" 科技重大专项(2009ZX109002-019)

作者简介:刘中洋(1981-),男,博士,主治医师,主要研究方向:急性肺损伤机制及救治,电话:(0411)39847087, E-mail: blue5632@sina.com

△ 通讯作者:王晓波,教授,博士生导师,研究方向:药剂学、药理学及新药研发, E-mail: wxbbenson0653@sina.com

(收稿日期:2014-04-19 接受日期:2014-05-15)

质主要是由 II 型肺泡上皮细胞内质网内合成^[5],而后通过钙依赖性的胞吐作用经高尔基体转运至板层体内贮存^[6]。除了生化介质外, β -肾上腺素、通气模式的变化都是促使表面活性物质分泌的生理触发器。分泌后的表面活性物质形成规律的管状髓鞘板层体,被认为是表面活性物质单层的前体,分布于气-液交界面,以维持肺泡形态的稳定。随着呼吸运动的进行,表面活性物质不断的被分泌形成管髓体,在肺泡内形成更小的囊泡状物质,被 II 型上皮细胞重新摄取参与再循环或被巨噬细胞吞噬,以维持表面活性物质池的平衡。

1.2 表面活性脂质

脂质并不是表面活性物质在膜上发挥表面活性的单一成分,但是主要的活性成分。而膜上富集的 DPPC 是 PC 中降低表面活性的主要成分。在呼吸加压阶段,其它不饱和脂质被挤出,而 DPPC 形成高密度单分子膜,降低表面张力防止肺泡在呼气末发生肺不张。其它磷脂,包括阴离子磷脂,PG 和 PI,都被认为可增强膜的吸收^[5]。

磷脂与疏水表面活性蛋白 SP-B 和 SP-C 作用以维持膜稳定^[6]。实验发现,发挥最佳降低表面张力能力时,表面活性物质中的各成分,特别是磷脂、中性脂肪、SP-B 和 SP-C 均可被检测到^[1]。胆固醇是表面活性物质中最主要的中性脂质,胆固醇和其他中性脂质加入到 DPPC 或 DPPC-PG 膜中可提高吸附率。这个过程可能会导致膜的流动性增加并调节膜的重分配。而表面活性物质中胆固醇量过多或过少,会破坏降低表面张力的能力^[7]。

1.3 表面活性蛋白

表面活性物质含有 SP-A,SP-B,SP-C,SP-D 四个相关的蛋白质,其中 SP-A 和 SP-D 较大,属于亲水性糖蛋白,是宿主防御系统发挥显著作用的重要组成部分。SP-B 和 SP-C 是较小的多肽,具有高度疏水性,通常与脂质隔离^[6]。这些疏水蛋白可协助降低表面张力,防止肺泡塌陷,从而维持肺泡稳定,同时还可协助磷脂在膜上的吸附和再分配,并可调节表面活性物质的产生^[1]。PLUNC(肺,鼻上皮细胞克隆)是一个在上呼吸道发现的相对较新的表面活性蛋白。PLUNC 具有类似于 SP-B 和 SP-C 降低表面张力功能,同时也具有类似于 SP-A 和 SP-D 的免疫作用。PLUNC 还可损害绿脓杆菌形成生物膜的能力。此外,PLUNC 相关的家庭成员,如杀菌/通透性增加蛋白(BPI)和脂多糖结合蛋白(LBP),与革兰氏阴性菌反应,也可发挥抗菌活性^[7]。

1.4 疏水性表面活性蛋白

编码 SP-B 蛋白的基因在 2 号染色体内突变或 SP-B 蛋白数目的减少都会导致严重甚至致命的新生儿呼吸衰竭^[7]。SP-B 以二聚结构合成和存储,并随着表面活性磷脂从板层体分泌,可维持压缩膜的稳定性和提高表面舒张力性能^[5]。有研究表明,SP-B 可能通过聚集铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌等细菌,最终杀死细菌完成宿主防御^[8]。因此,SP-B 是至关生存的重要蛋白^[6]。

SP-C 与 SP-B 有许多相似的功能。SP-C 是一个基因集中在 8 号染色体的小白蛋白(~ 4.2 kDa)^[1,4],与 SP-B 相似被存储并随磷脂一同从板层体分泌^[7]。同时作为一种膜蛋白,包含的跨膜片段可作为信号肽帮助自身与脂双层界面处的表面活性单层

连结。SP-C 促进磷脂的吸附和再利用以优化表面活性物质活性^[2,7,8]。此外,SP-C 可能通过与脂多糖(LPS)和吞噬细胞中的 CD-14 作用而减少 LPS- 引起的反应,从而发挥宿主防御作用^[1,8]。有研究表明,SP-C 与 LPS 的结合可能依赖于 LPS 结构中的糖脂部分。但 SP-C 与 CD-14 结合去除病原体的机制还需深入研究^[1]。SP-C 的缺失并不能导致小鼠死亡,但 SP-C 蛋白的错误折叠或缺失可伴有间质性肺疾病^[9]。这些结果表明,SP-C 对于表面活性物质发挥作用而言并非至关重要,但作为表面活性物质扩大作用范围的重要组成部分。

1.5 亲水性表面活性蛋白

SP-A 和 SP-D 是在表面活性物质中分子量较大的亲水性蛋白质,属于钙依赖性胶原凝集素家族的成员^[2,8]。在啮齿类动物中 SP-A 和 SP-D 的表达和分布相似^[4,8],单体由三螺旋结构的胶原区和钙依赖的糖识别域(CRD)组成^[1,7]。SP-A 在肺泡中的主要功能是帮助形成具有高度表面活性的管状髓鞘结构,尤其在 SP-B,SP-C 和钙的参与下,有助于磷脂降低表面张力,调节磷脂的合成、分泌和再循环^[1,4,10]。SP-D 与 SP-A 的免疫功能相辅相成,不仅维持表面活性物质中磷脂的稳定,还参与肺的先天性防御和非抗体介导的免疫反应,SP-D 的缺乏会导致表面活性物质的稳态失衡^[1]。

2 表面活性蛋白在感染中的作用

大量数据表明亲水性蛋白 SP-A 和 SP-D 是先天防御系统中不可或缺的部分,发挥聚合和控制病原体,以及调控巨噬细胞的功能^[9]。这两种蛋白质能够结合多种不同的病原体,包括真菌和酵母菌,革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌,分枝杆菌,支原体,病毒等^[5,6]。大多数情况下,病原体结合在蛋白质的 CRD 区域^[6,10]。伴随着蛋白质复合受体结构以及 SP-A 和 SP-D 间 CRD 区域范围的变化,使得它们能够识别和结合更多的病原体^[1,11]。这种应对多样病原体的能力可能部分解释了健康人群不易发生严重呼吸道感染的原因^[6]。

2.1 应对病原体

细菌 SP-A 和 SP-D 能够结合并中和革兰氏阴性和革兰氏阳性菌,诱导细菌聚集,提高巨噬细胞的趋化和活化^[1,9]。SP-A 和 SP-D 都能与 LPS 结合,但通过不同的组件:SP-D 通过核心寡糖对 LPS 结合^[8,9],而 SP-A 与脂质 A 域结合^[5,10]。SP-D 能与革兰氏阳性细菌的肽聚糖和脂磷壁酸结合^[11],而 SP-A 是对细胞外粘附蛋白发挥作用。与细菌结合后,SP-A 和 SP-D 通过多种机制增大清除率。SP-A 和 SP-D 也可作为调理素增强吞噬细胞对细菌的吞噬力^[6]。此外,也可通过增加细菌膜通透性发挥抗菌作用。SP-D 能够有效地聚集绿脓杆菌^[9],SP-A 没有直接作用于绿脓杆菌的能力^[13],而是通过刺激肺泡巨噬细胞,间接促进细菌吞噬。而金葡菌在 SP-A 作用下与其 SP-A 受体 210 (SP-R210)作用,促使肺泡巨噬细胞发挥吞噬作用^[12]。文献报道,利用 SP-R210 还可杀死牛分枝杆菌(卡介苗)^[12]。

支原体、真菌和酵母菌 SP-A 和 SP-D 都能与支原体结合^[8,10],SP-A 具有更强的清除作用,可有效地限制肺炎支原体引发的促炎反应的生物信号^[7],还可作为一个微生物生长抑制信号限制肺支原体感染^[5]。SP-A 和 SP-D 可结合真菌和酵母并促使

从肺系统中清除。真菌和酵母结合于 SP-D 的 CRD 域,而酿酒酵母和白色念珠菌等结合于其表面的糖蛋白^[5]。也可通过抑制生长发挥作用,如对白色念珠菌,吞噬作用可能受到聚集体大小的抑制。而烟曲霉与 SP-A 或 SP-D 结合后一同被巨噬细胞吞噬^[6]。

病毒 病毒与其他病原体的感染不同,主要由于它们需要进入细胞而发生后续的复制^[6],因此病毒感染对呼吸系统具有破坏性作用^[9]。SP-A 和 SP-D 对 A 型流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)和单纯疱疹病毒 1 型等多种病毒都具有结合、凝集和增强细胞吞噬的作用^[39]。通过表面活性蛋白的 CRD 域与病毒表面上的糖蛋白结合,尽管 RSV 上的糖蛋白不同,但都可减少感染^[13]。SP-A 和 SP-D 也可以通过调理和非调理机制促进病毒吞噬^[15]。此外,蛋白通过识别并结合 A 型流感病毒表面的血凝素和神经氨酸酶聚糖阻碍病毒进入细胞,导致病毒凝集和失活^[13]。

如今通过敲除这些蛋白可得到先天免疫缺陷的小鼠已经成为共识。SP-A 缺失的结果是由于缺乏识别和调节巨噬细胞导致病原体清除延迟^[6,13,14],而大量抗炎物质的释放并不能弥补病原体清除延迟的损失。SP-D 基因敲除小鼠也显示对各种病原体清除率的降低而发生强大的肺部炎症反应^[6,13,14],结果可能会导致入侵的微生物的生长、增殖和感染力增加^[5]。因此,SP-A 和 SP-D 缺失的小鼠显然易于对感染并对炎症敏感^[2,8,13,15]。值得注意的是,人类中存在两个亚型,SP-A1 和 SP-A2。SP-A 的亚群可能是不同人群对微生物感染差异性的原因,但这些亚型的具体功能,还需要深入研究。总体而言,现有的数据清楚地表明,SP-A 和 SP-D 可能是先天免疫系统不可或缺的组成部分。

2.2 调节炎症反应

表面活性蛋白也可对抗宿主的炎症反应。如 SP-A 和 SP-D 在调节炎症,加速细胞凋亡和阻碍促炎症细胞因子和其他促炎症反应产物释放中发挥重要作用^[6]。机体清除死亡细胞存在多种机制,细胞凋亡的嗜中性粒细胞即通过 SP-A 和 SP-D 与这些细胞的表面上髓过氧化物酶相互作用而被清除^[14]。

SP-D 也被发现可与免疫球蛋白 M 相互作用以提高吞噬细胞清除晚期凋亡细胞的作用。当不能对病原体直接作用时,SP-A 和 SP-D 即与巨噬细胞上的信号抑制肽(SIRP- α)结合,衰减释放促炎症反应产物,尤其是细胞因子^[2]。研究发现 SP-A 和 SP-D 的基因敲除小鼠的促炎症细胞因子增加,而炎症反应又导致感染加重^[13]。此外,有研究发现这些蛋白本身易亚硝基化,而使其三级结构变形。例如,S-亚硝基化的 SP-D 对巨噬细胞具有化学趋化作用并可诱导促炎症信号发生^[15]。

SP-A 可调节巨噬细胞识别微生物的信号通路以控制炎症。在 II 型肺泡壁细胞,SP-A 通过与多种受体结合,如 P63 和 SPAR,激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI-3K)从而触发下游 Akt 激酶磷酸化。由于 Akt 通常可灭活下游的促凋亡信号,如糖原合成酶激酶 3 β 和叉头转录因子 FKHR,因此激活的 PI-3K-Akt 是一条促存活通路。同时 Akt 的活化促使 I κ B α 磷酸化导致转录因子 NF κ B 核转位,而诱导促炎症基因表达。但在巨噬细胞中,SP-A 增加了 TLR2 的表达,而损害细胞活性,从而降低 Akt 的活化和核 NF κ B 的表达。因此,SP-A 差异性的调节肺细胞内的关键信号,调控着炎症基因的表达^[16]。

3 脂类在感染中的作用

最近的研究表明表面活性磷脂在调节免疫反应中具有潜在的重要作用。磷脂,特别是阴离子脂质具有免疫抑制作用,如抑制活性氧和促炎症细胞因子的释放^[17]。这些调节脂质可能是通过自我保护或反馈抑制来限制长期炎症。

3.1 磷脂的免疫抑制作用

最近研究发现,在肺表面活性物质中较小组份的阴离子磷脂,如棕榈酰油酰磷脂酰甘油(POPG)和磷脂酰肌醇(PI)也具有免疫调节活性。POPG 和 PI 通过干扰 Toll 样受体与 NF- κ B 诱导的细胞因子信号,如受体分子、CD-14 和 MD-2,从而抑制 LPS 诱导的肺巨噬细胞一氧化氮的释放和肿瘤坏死因子- α 反应。实验中还发现,阴离子磷脂损害促炎症信号与肺炎支原体和呼吸道合胞病毒有关^[18]。心磷脂,另一种在表面活性物质中微量的阴离子磷脂成分,具有较强的表面活性,从肺炎受伤的宿主细胞中释放可产生免疫抑制作用。

3.2 脂质抗病毒感染作用

病毒是与表面活性磷脂相互作用的常见病原体。迄今为止,二棕榈酰磷脂酰甘油(DPPG)是表面活性物质中唯一可以抑制病毒感染的磷脂,特别是可作用于牛痘病毒。小囊泡中含有的 DPPG 通过阻断病毒粒子附着到宿主细胞而抑制病毒感染。DPPG 可能阻碍病毒配体与细胞表面受体结合以破坏细胞膜间的作用^[19]。是否存在其他具有类似抗病毒感染作用的磷脂还需进一步的研究。

3.3 脂质促进病毒进入宿主细胞作用

大量数据表明,表面活性磷脂有利于病毒侵入宿主细胞。主要的表面活性脂质 DPPC 与腺病毒结合,促进病毒进入^[18,19]。DPPC 经肺泡分泌后可为肺泡细胞重新利用,腺病毒与 DPPC 结合后利用此途径进入肺泡上皮细胞。这条途径只能结合特定的饱和脂肪(如 DPPC),而单不饱和的 PC 能结合病毒,阻碍病毒粒子进入细胞^[19]。

磷脂酰丝氨酸(PS)通过增加病毒与细胞膜融合,作为细胞凋亡的信号同时增强了病毒感染^[17-19]。在细胞凋亡阶段,PS 作为胞葬信号进出细胞。而在病毒中 PS 以包被形式存在。牛痘病毒,尤其是成熟的病毒,通过与 PS 相互作用或包被作为细胞内在化作用的胞葬信号,进入宿主细胞,抑制启动的炎症反应,绕过免疫系统的识别,使其能顺利扩散到周围的细胞。但是,PS 的这种能力也可被作为包被病毒的载体运用与基因转移治疗。

4 表面活性物质各成分在病毒感染中的作用

一些研究表明,改变表面活性物质的成分会导致呼吸道感染^[7,9,12,13]。利用肺炎细胞或动物模型进行研究,发现病原体改变表面活性物质的代谢,可能是引起感染的致病因素。病原体在下呼吸道通过直接减少了肺泡内的可用载脂蛋白和脂质,降低表面活性物质的生物合成,或破坏其分泌作用从而改变肺表面活性物质的平衡^[7,10,17]。研究发现绿脓杆菌释放的毒力因子可降低与之相作用的蛋白^[5,8,17,18],细菌外毒素的脂酶活性使磷脂水解^[19,20]。绿脓杆菌还可分泌针对性介导 SP-A 和 SP-D 的 CRD 领域降解的弹性蛋白酶和蛋白酶 IV^[7,17,20]。蛋白酶 IV 也表现出抗 SP-B 活性,从而导致表面活性物质功能受损^[18]。这些蛋白酶

解可能会导致宿主容易发展成严重感染^[17]。铜绿假单胞菌类粘蛋白菌株通过抑制基因转录的限速酶和 PC 合成所需的胞苷酰转移酶,降低表面活性磷脂的水平^[19]。类粘蛋白菌株抑制 SP-B 和 SP-C 的基因转录,减少 SP-B 和 SP-C 蛋白的生成^[19]。此外,革兰阴性菌的其他成分,如 LPS 抑制磷脂的合成和分泌^[19,20]。细菌可通过间接控制宿主细胞释放细胞因子而抑制表面活性物质生成,如肿瘤坏死因子- α ,它可使表面活性物质的生物合成酶降解^[17-20],人类腺病毒还可以改变表面活性磷脂成分^[21],烟曲霉和卡氏肺囊虫可以下调 SP-B 和 SP-C 蛋白及 mRNA 的表达^[1]。

5 结语

尽管对肺表面活性物质的组成和作用已有大量的报道,但仍然有许多未知问题需要解决。SP-B, SP-C 和磷脂是维持表面活性至关重要的组成部分,它们的缺失或改变会影响肺的正常功能,甚至带来毁灭性损伤。SP-A 和 SP-D 是参与调节先天宿主防御的重要成员。因此,我们仍然需要开展更多的研究,充分了解表面活性物质的生物学功能及与临床相关疾病的关系。据预计,下一阶段的研究将围绕基因组学,脂类组学以提高我们对表面活性物质的基础性了解。这些方法可在将来为诊断高风险人群下呼吸道感染提供新颖的策略,并能优化肺感染和炎症的治疗方案。

参考文献(References)

- [1] Orgeig S, Hiemstra PS, Veldhuizen EJ, et al. Recent advances in alveolar biology: evolution and function of alveolar proteins [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2010, 173(Suppl): S43-S54
- [2] Maina JN, West JB, Orgeig S, et al. Recent advances into understanding some aspects of the structure and function of mammalian and avian lungs[J]. *Physiol Biochem Zool*, 2010, 83:792-807
- [3] Ledford JG, Pastva AM, Wright JR. Review: Collectins link innate and adaptive immunity in allergic airway disease[J]. *Innate Immun*, 2010, 16: 183-190
- [4] Haagsman HP, Hogenkamp A, van Eijk M, et al. Surfactant collectins and innate immunity[J]. *Neonatology*, 2008, 93: 288-294
- [5] Gomez-Gil L, Schurch D, Goormaghtigh E, et al. Pulmonary surfactant protein SP-C counteracts the deleterious effects of cholesterol on the activity of surfactant films under physiologically relevant compression-expansion dynamics[J]. *Biophys J*, 2009, 97: 2736-2745
- [6] Muhlfield C, Becker L, Bussinger C, et al. Exogenous surfactant in ischemia/reperfusion: effects on endogenous surfactant pools [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29: 327-334
- [7] Gakhar L, Bartlett JA, Penterman J, et al. PLUNC is a novel airway surfactant protein with anti-biofilm activity [J]. *PLoS One*, 2010, 5: e9098
- [8] Garcia-Verdugo I, Garcia de Paco E, Espinassous Q, et al. Synthetic peptides representing the N-terminal segment of surfactant protein C modulate LPS-stimulated TNF-alpha production by macrophages[J]. *Innate Immun*, 2009, 15: 53-62
- [9] Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, et al. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease [J]. *J Pediatr*, 2005, 146: 370-375
- [10] Alcorn JF, Wright JR. Degradation of pulmonary surfactant protein D by *Pseudomonas aeruginosa* elastase abrogates innate immune function[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 30871-30879
- [11] Shang F, Rynkiewicz MJ, McCormack FX, et al. Crystallographic complexes of surfactant protein A and carbohydrates reveal ligand-induced conformational change[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 7577-7585
- [12] Sever-Chroneos Z, Krupa A, Davis J, et al. Surfactant protein A (SP-A)-mediated clearance of *Staphylococcus aureus* involves binding of SP-A to the staphylococcal adhesin eap and the macrophage receptors SP-A receptor 210 and scavenger receptor class A[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 4854-4870
- [13] Qi L, Kash JC, Dugan VG, et al. The ability of pandemic influenza virus hemagglutinins to induce lower respiratory pathology is associated with decreased surfactant protein D binding [J]. *Virology*, 2011, 412: 426-434
- [14] Jakel A, Clark H, Reid KB, et al. Surface-bound myeloperoxidase is a ligand for recognition of late apoptotic neutrophils by human lung surfactant proteins A and D[J]. *Protein Cell*, 2010, 1: 563-572
- [15] Guo CJ, Atochina-Vasserman EN, Abramova E, et al. S-nitrosylation of surfactant protein-D controls inflammatory function[J]. *PLoS Biol*, 2008, 6: e266
- [16] Henning LN, Azad AK, Parsa KV, et al. Pulmonary surfactant protein A regulates TLR expression and activity in human macrophages [J]. *J Immunol*, 2008, 180: 7847-7858
- [17] Mander A, Langton-Hewer S, Bernhard W, et al. Altered phospholipid composition and aggregate structure of lung surfactant is associated with impaired lung function in young children with respiratory infections [J]. *Am J Respir Cell Mol Bio*, 2002, 27: 714-721
- [18] Chao W, Spragg RG, Smith RM. Inhibitory effect of porcine surfactant on the respiratory burst oxidase in human neutrophils. Attenuation of p47phox and p67phox membrane translocation as the mechanism[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96: 2654-2660
- [19] Laliberte JP, Moss B. Appraising the apoptotic mimicry model and the role of phospholipids for poxvirus entry [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 17517-17521
- [20] Zhou J, Wu Y, Henderson F, et al. Adenoviral gene transfer of a mutant surfactant enzyme ameliorates *pseudomonas*-induced lung injury[J]. *Gene Ther*, 2006, 13: 974-985
- [21] Pankhaniya RR, Tamura M, Allmond LR, et al. *Pseudomonas aeruginosa* causes acute lung injury via the catalytic activity of the patatin-like phospholipase domain of ExoU [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32: 2293-2299