

肺表面活性物质气道分布及功能研究进展

卢冬梅¹, 李南方², 姚晓光²

1. 新疆维吾尔自治区人民医院呼吸与危重症医学科, 新疆 乌鲁木齐 830000;

2. 新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心 新疆高血压研究所, 新疆 乌鲁木齐 830000

关键词: 肺表面活性物质; 合成; 分泌; 气道分布; 呼吸道感染; 肺部疾病

中图分类号: R 56 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)10-1409-05

自 1929 年 Veergaard^[1] 首先提出肺表面活性物质以来, 我们已经知道肺表面活性物质的确切组成以及肺表面活性物质的合成、分泌、调节和代谢。肺表面活性物质的主要功能是降低肺泡表面张力和防止呼气末肺萎陷^[2], 对维持肺泡正常结构和稳定通气具有重要作用。对于肺表面活性物质的研究长期以来主要集中在急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和新生儿呼吸窘迫综合征方面, 随着对进一步研究发现, 它不仅存在于肺泡中, 也存在于气管及各级支气管中, 呼吸道中的表面活性物质可以维持气道稳定性促进液体的清除, 防止液体在管腔内聚集, 并具有宿主防御、免疫调节等重要功能。

1 肺表面活性物质的组成

1.1 肺表面活性物质的组成 肺表面活性物质是由 85% ~ 90% 的脂类, 约 10% 的表面活性物质相关蛋白和 2% 糖类组成的一种具有高度表面活性的复合物^[3]。脂类和蛋白质的相互作用对于维持表面活性物质的内平衡和表面活性的特性非常重要^[4]。表面活性物质中主要的脂质成分是磷脂, 至少有 50 种不同的磷脂^[3], 磷脂酰胆碱的种类占据表面活性物质磷脂的 75%; 其中二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC) 几乎是磷脂酰胆碱含量的一半, DPPC 是表面活性物质的主要组成成分, 也是降低表面张力的主要复合物。除了 DPPC, 表面活性物质还包含各种各样较小的脂质, 诸如缩醛磷脂、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇等一些小分子磷脂和中性脂质, 含多不饱和脂肪酸的磷脂和胆固醇。磷脂酰胆碱由肺泡 II 型上皮细胞在内质网内合成, 而后通过高尔基体转运到板层体内储存。在板层体内磷脂酰胆碱与表面活性蛋白结合成双分子层后以胞外分泌的方式分泌到肺泡腔中, 形成有一定规律的管髓体分布于气-液交界面, 维持肺泡形态稳定。这些管髓体在肺泡内可形成更小的囊泡状物质, 被 II 型肺泡上皮细胞重新摄取参加再循环或被巨噬细胞吞噬清除。表面活性物质脂类主要在肺泡 II 型上皮细胞合成, 少部分在呼吸道上皮的一些细胞膜合成^[5]。

DPPC 多排列成紧密的单层分子膜衬于肺泡的气液界面,

主要作用是通过改变分布密度调节表面张力和维持肺泡稳定性; 阻止肺泡毛细血管中液体向肺泡内滤出并使肺泡保持适宜的湿润状态; 降低吸气阻力和保持肺的顺应性以维持正常的通气效率。这些磷脂也可与疏水性表面活性蛋白 (surfactant protein, SP)-B、SP-C 相互作用以稳定单分子膜层, 当这些表面活性物质中的成分特别是磷脂、中性脂肪、SP-B、SP-C 一起作用时可以观察到最佳的表面张力降低能力。表面活性物质中不合适的胆固醇含量也可破坏降低表面张力的能力^[6-7]。磷脂也有减慢炎症介质的释放并抑制核因子 NF- κ B 和 L 选择素诱导的信号传导。尤其是阴离子磷脂显示出减少活性氧和前炎症因子等免疫抑制作用^[7-8]。

1.2 肺表面活性物质相关蛋白的组成 肺表面活性物质相关蛋白包含四种特有的蛋白质, 表面活性蛋白 SP-A、SP-B、SP-C、SP-D^[3], SP-A 含量最丰富。这些蛋白质可被分为两类: SP-A、SP-D 是大分子亲水性蛋白质, SP-B、SP-C 是两个小分子疏水性蛋白质。

SP-A 与 SP-D 同属于 C 型凝集素家族成员, 又称为胶原样凝集素家族。基因都位于 10q22 ~ q23。SP-D 和 SP-A 的分子结构相似, 一级结构分为 4 部分, 从 N 端到 C 端依次为: 富含半胱氨酸的 N 端、重复表达 Gly-X-Y 的胶原样区 (CLR 区)、 α 螺旋状的颈区及 Ca^{2+} 依赖的 C 型糖基识别区 (CRD 区)。N 端区含半胱氨酸, 连接亚单位中各肽链; CLR 区缠绕形成三联螺旋体结构; 颈区参与蛋白质的折叠; CRD 上有钙离子依赖识别位点, 在钙离子参与下识别结合病原体表面的碳水化合物的羟基。SP-D 的三级结构是由 3 条相同肽链组成的三聚体, 四级结构一般由 4 个三聚体构成十二聚体, 排列成“十字”形; SP-A 三聚体亚基由 2 个 SP-A1 分子与 1 个 SP-A2 分子构成。SP-A 四级结构一般由 6 个三聚体构成十八聚体, 排列成 6 枝的花束样。SP-A、SP-D 都是通过 C-型 CRD 和病原微生物表面的碳水化合物的羟基相结合, 由于 SP-A 和 SP-D 的 C-型 CRD 空间距离不同, 扩大了表面活性物质对病原体的识别范围。SP-A、SP-D 也对脂质的分泌及再摄取起调节作用, 在肺组织非抗体介导的免疫反应中发挥更大的作用^[9]。此外, SP-A、SP-D 与各种炎症细胞表面的配体相互作用, 具有激活或灭活涉及包括吞噬作用和活性氧及细胞因子产生细胞的功能^[10]。

SP-B 是一种以同源二聚体形式存在的、由二硫键连接 2 条含有 79 个氨基酸残基的多肽链所组成的疏水蛋白。SP-B

是由 SP-B 基因经转录和翻译成单体前蛋白原在 II 型细胞内加工合成的。支气管中的 Clara 细胞可表达表面活性蛋白前体 (proSP)-B, 但不能加工成熟的 SP-B^[11]。SP-B 和表面活性物质磷脂一起由板层体储存和分泌。SP-B 还可在 Ca^{2+} 参与下促进不饱和磷脂从磷脂单分子膜中移出, 使单分子膜中的 DPPC 进一步纯化浓缩, 有助于维持磷脂层结构的稳定。SP-B 的主要生理作用有降低肺泡表面张力, 防止肺泡萎陷; 稳定肺泡内压力; 维持肺顺应性; 防止肺水肿; 参与呼吸道免疫调节及防御机制等^[12]。虽然 SP-B 仅占有肺表面活性物质的 2%, 但在肺表面活性物质系统的结构、代谢和功能及维持 II 型上皮细胞分泌功能上都有着不可或缺的重要作用, SP-B 缺乏可导致致命性的呼吸窘迫, 经机械通气、外源性肺表面活性物质替代、体外膜肺等治疗常不能控制, 疾病往往急剧进展直至死亡, 常有家族成员死于相似疾病。

SP-C 基因 (SFTPC) 由单基因编码, 位于人类 8 号染色体的短臂上, 含有 6 个外显子和 5 个内含子。SP-C 是特异性的 II 型细胞分泌蛋白。proSP-C 含有四个结构域: 短的 N 末端部分 (残基 1-23) 位于细胞质内, 对细胞内的转运非常重要, 其跨膜区域是成熟 SP-C (残基 24-58) 的组成部分, 最后与磷脂分泌到肺泡。从结构上定义可分为连接器 (残基 59-89) 和 BRICHOS 区域 (残基 90-197) 两部分^[13]。BRICHOS 区域^[13] 在 proSP-C 复杂的翻译过程中起着重要作用, 避免蛋白质在细胞内形成淀粉样沉积。成熟的 SP-C 以 α 螺旋结构贯穿磷脂双分子层, 促进磷脂在肺泡表面的扩散, 对形成和维持稳定的肺泡表面活性物质单分子层结构起重要作用^[14-15]。另外, SP-C 氨基 N 端可与脂多糖结合抑制其活性, 并通过巨噬细胞干扰 Toll 样受体介导的炎症反应从而发挥气道的稳定和防御作用^[16]。

2 表面活性物质的合成、分泌及气道分布

表面活性物质的合成和分泌受多种因素影响, 呼吸过程中对肺泡 II 型上皮细胞的机械牵张被认为是最基本的生理促进因素, 深呼吸、体力劳动等能促进表面活性物质的合成和分泌, 周期性规律性的牵张力能在不增加细胞损伤的情况下促进表面活性物质分泌, 并且其促进作用强于单调无变化的牵张, 而过度牵张可抑制表面活性物质的分泌^[17]。一系列包括转录水平和蛋白水平表达的研究结果都表明氧含量增加时促进肺表面活性物质的分泌, 反之则抑制^[18-19]。

肺泡表面活性物质可通过如下机制到达气道: 呼吸时肺有节律的舒张和收缩运动; 表面活性物质由表面张力较低的区域向表面张力较高的区域扩散; 气道表面活性物质一部分经由黏液纤毛的摆动而来, 随着呼气时, 肺泡的气液交界表面活性物质的一部分经挤压至临近的细支气管, 大约有 7% 的肺泡表面活性物质经由此机制到达支气管树^[2]。表面活性物质周期性地到达呼吸道的运动由肺泡和支气管之间的表面张力梯度进一步推进^[20], 通过黏液纤毛的运输将表面活性物质从小气道转运到大气道。表面活性物质不仅存在于传导气道, 同时沿着支气管树分布, 具有维持一定的表面张力梯度的作用。

早在 1970 年, Macklem 等^[21] 就已报道呼吸道表面内附有直径小于 0.5 mm 的类似肺泡表面活性物质的物质。电镜下发现呼吸道表面活性物质是在上皮表面形成的不规则层和在纤毛之间的周围是磷脂膜的泡沫多孔结构。Goss 等^[22] 研究发现尽管肺泡 II 型上皮细胞是气道表面活性物质的主要生产者, 气道的无纤毛克拉拉细胞也是合成、分泌磷脂和三种特异性表面活性蛋白 SP-A、SP-B、SP-D 的部位^[23-24]。

终末气道的表面活性物质中的磷脂与肺泡表面活性物质中的磷脂作用一致, 但浓度有所下降^[25]。而 SP-C 以往认为是只在肺泡 II 型细胞产生的表面活性蛋白, 最近在人的鼻黏膜也被检测到^[26]。SP-A、SP-B、SP-D 在上呼吸道的鼻腔鼻窦假复层纤毛上皮和黏膜下分泌道也有表达^[27-28]。在胎儿及成人肺气管、支气管上皮以及黏膜下腺体均可检测到 SP-A mRNA 及蛋白, 而 SP-A2 是气管中的 SP-A 主要成分^[29]。在成人支气管上皮 SP-C mRNA 表达不明显, SP-B 在小支气管及细支气管有丰富的表达, 在 95% 高氧暴露下小鼠 SP-B mRNA 在细支气管及支气管上皮含量增加, 在肺泡上皮细胞含量减少^[30]; 高氧对肺泡和支气管上皮细胞 SP-D 的含量也有不同的影响^[31], 高氧状态下肺组织中表面活性蛋白的产生依赖于不同类型上皮细胞的调控方式。在气管、支气管浆液腺细胞、外周气道的内皮细胞亚群均可检测到 SP-D。对于呼吸道表面活性蛋白 SP-A、SP-B、SP-C、SP-D 等的研究大多来源于支气管肺泡灌洗液的研究。表面活性蛋白 SP-A、SP-D 在肺内分布不同, SP-A 更均匀的分布在近端和远端气道, 而表面活性蛋白 SP-D 在远端气道有着更高的水平^[32]。与对肺泡表面活性物质稳态控制的广泛了解比较, 对于呼吸道细胞产生的表面活性蛋白的调控知之甚少。经研究发现 $\beta 2$ 肾上腺素能受体激动剂、高通气刺激^[33] 及高氧对克拉拉细胞有促进分泌作用^[30]。

表面活性物质的清除方式主要是肺泡 II 型细胞的吸收和再利用; 还有一部分由肺泡巨噬细胞降解, 还有很少的一部分转移至气道, 穿过上皮内皮屏障进入血液循环。

支气管的表面活性物质层的组成结构与肺泡表面活性物质的组成一样, 气道表面活性物质的活性稍低。表面活性物质可克服小气道在较低肺容量易塌陷的倾向, 可防止呼气相时气道相对的管壁接触造成的液体阻塞; 并使呼气末气流自由流动。细支气管缺乏纤毛上皮及清除功能, 在呼吸周期中通过定期的收缩和扩张肺泡和外周气道得到补充表面活性物质; 在有纤毛的气道, 源于表面活性物质的磷脂存在于气道黏液的凝胶和溶胶之间, 表面活性物质调节黏液中凝胶和溶胶的比例以减少黏液的黏滞性, 增加纤毛的摆动频率以此优化黏液纤毛的清除能力; 参与气道黏膜的运输, 帮助气道清除异物, 调节气道中的液体平衡, 从而间接调节气道直径和气道壁厚度。

表面活性物质在气道的分布和作用提示其不仅与 ALL/ARDS 有关, 还可能参与到其他肺部疾病的发病机制中。

3 肺表面活性物质与肺部疾病

呼吸道中的表面活性物质主要是局部防御、稳定外周气

道、提供运输和防御、局部屏障和抗水肿作用,并且有直接松弛气道平滑肌作用。同时表面活性物质对外周气道的传导功能有着重要作用,肺表面活性物质可以减少支气管气-液交界面的表面张力,维持外周传导气道开放,降低气道高反应性。随着对肺表面活性物质研究的深入,越来越多的证据从遗传、代谢及炎症等机制表明肺表面活性物质与成人呼吸道疾病的发生相关。

3.1 呼吸道感染 表面活性蛋白 SP-A、SP-D 通过抑制细菌生长、促进宿主细胞摄取细菌,促进凝集和调理病原体在宿主防御功能上起重要作用。这些表面活性蛋白能与革兰阴性菌和革兰阳性菌结合。SP-A/SP-B 可与肺炎克雷伯菌^[34]、大肠杆菌^[34]、绿脓杆菌^[34-35]、嗜肺军团菌^[36]来源的细菌脂多糖相互作用,最终导致凝集反应,增加病原体摄取吸收,从而导致细菌生长抑制。动物研究表明 SP-A、SP-D 增加组织胞浆菌细胞膜渗透性直接抑制它的生长^[37],SP-A、SP-D 也与烟曲霉菌^[38]、皮炎芽生菌^[39]、球孢子菌属^[40]、新型隐球菌^[41]和卡氏肺孢子虫^[42]结合,都导致凝集反应促进吸收,抑制肺泡巨噬细胞的吞噬作用同时也抑制真菌生长。SP-A、SP-D 结合于甲型流感病毒的血凝素和神经氨酸酶以抑制他们的活性^[43]。SP-A、SP-D 也与 HIV^[44]和 RSV^[45]等病毒糖蛋白结合,促进病原体清除。由于 SP-A、SP-D 在气道黏液层及肺泡表面存在,它们有很好的定位,通过中和病毒、促进凝集反应并促进吞噬,以防止上皮细胞感染。而 SP-A、SP-D 基因敲除小鼠明显对感染、炎症易感^[34]。

另一方面,许多呼吸道感染也可改变表面活性物质组成,例如,铜绿假单胞菌抑制表面活性物质生物合成^[46],降低宿主防御和生理学功能^[47]并分泌弹性蛋白酶降解 SPA、SPD^[48]。同时,脂多糖作为革兰阴性菌细胞壁主要成分抑制磷脂合成与分泌^[46]。在炎症反应中,表面活性物质似乎受到细胞因子抑制诸如:TNF- α ,可导致表面活性物质生物合成酶的降解;人腺病毒可使表面活性物质磷脂作用紊乱;烟曲霉菌下调小鼠中 SP-B、SP-C 蛋白和 mRNA 表达;呼吸道合胞病毒感染中支气管上皮细胞 SP-A mRNA 翻译效率下降,并使 SP-A 蛋白水平下降。

作为免疫调节剂,SP-A 能抑制树突状细胞的成熟并抑制嗜酸性粒细胞释放 IL-8,研究表明 SP-A、SP-D 抑制过过敏原诱导的淋巴细胞增生。SP-A、SP-D 也可以直接结合于过敏原和微粒如花粉微粒、屋尘螨过敏原和烟曲霉菌,抑制特异性 IgE 结合变应原并减轻变应原引起的组织胺释放。

SP-C 在调节表面张力活性同时,也涉及到宿主防御功能,当它同时与脂多糖和吞噬细胞表面的模式识别分子 CD14 相互作用时可减少脂多糖引起的反应^[16]。且 SFTPC 缺失可增加小鼠对细菌、病毒的易感性,还可加重感染后炎症反应^[49]。

3.2 其他肺部疾病 表面活性物质功能异常可能部分参与了慢性阻塞性肺疾病(COPD)病理生理。表面活性物质中磷脂酰胆碱、SPA、SPD 含量在 COPD 患者支气管肺泡灌洗液中是减少的^[50]。而编码 SP-B 的基因多态性以及修饰的蛋白 SP-B 与 COPD 的易感性以及 COPD 急性加重的频率相关^[51]。有研究表明,SP-D 缺乏容易导致肺气肿的发生。吸烟是

COPD 发病的危险因素之一,在吸烟人群中,SP-D 的水平是下降的,在 COPD 患者中,SP-D 是肺损伤的标志物,也是 COPD 进展的标志物^[52]。

肺泡蛋白沉积症(PAP)的特点即是肺内大量的表面活性物质的累积,同时表面活性物质形成管髓体受损。在 PAP 患者支气管肺泡灌洗液中 SPA、SPB、SPC、SPD 含量增加,并且脂质组成成分改变造成功能受损。在 PAP 中表面活性物质增加,以粒细胞集落细胞刺激因子(GM-CSF)受体功能缺陷或是 GM-CSF 抗体功能发育缺陷为特点,而某些表面活性蛋白诸如 SPC 遗传基因多态性也与 PAP 相关。

特发性肺纤维化(IPF)患者和继发间质性肺病(ILD)的胶原血管病肺泡灌洗液中 SP-A、SP-D 水平显著下降。IPF 患者肺泡灌洗液中磷脂水平也减少。表面活性蛋白和脂质的减少提示肺泡 II 型上皮细胞的功能变化,当比较 SP-A/磷脂平均比率时,IPF 患者比健康人水平低;甚至在 2 年之内死亡的 IPF 患者比存活的患者 SPA/磷脂比率低^[53]。而 SP-C BRICHOS 结构区域 $\Delta 91-93$ 突变和连接器 173T 突变可导致 ILD 和类似免疫反应的淀粉样蛋白沉积。成人 SP-C 遗传变异引起的间质性肺疾病最常见的病理诊断为肺纤维化。

ARDS 患者表面活性物质生物活性显著降低,肺泡灌洗液中 SPA、SPB、磷脂在 ARDS 患者并且在 ARDS 高危患者中减少。由于急性肺损伤患者中存在肺表面活性物质代谢异常,SP-A 与 SP-D 可以作为临床的判断指标。SP-A 不仅作为肺部气血屏障完整性的评价指标,还可以判断肺部损伤程度。

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)由于上气道的结构与功能异常,导致睡眠过程中反复发生低氧和再氧合并引起氧化应激反应,氧自由基的大量生成直接或间接损伤内皮细胞,促进各种炎症反应,且可以引起肺组织中肺泡上皮及内皮细胞损伤,导致肺泡壁通透性增加,并可引起肺泡表面活性物质蛋白表达下降^[54],阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)对人肺表面活性物质的影响仍然不清楚,但一些理论上的证据支持 OSA 可能抑制肺表面活性物质的生成。在有限的研究中 OSAHS 患者通过外源性补充表面活性物质的治疗能显著减少气道塌陷,使睡眠呼吸紊乱指数降低至 20%~30%。

哮喘的发作或恶化可能是由于表面活性物质受损,这将会导致呼吸性细支气管关闭伴随着气体陷闭、黏液栓形成及气道阻力增加。这些因素当中,表面活性物质功能被哮喘急性发作时释放的物质、炎症因子、溶血卵磷脂所抑制,磷脂的组成发生改变。在过敏性支气管收缩实验模型中,表面活性物质功能障碍导致液体增加,引起气道阻塞和气道阻力增加。在哮喘动物实验中,通过预防性给予气道内外源性肺表面活性物质,急性发作的症状得到了缓解^[55]。

应用抗 SP-A 单克隆抗体检测的免疫组化方法显示约 50% 肺腺癌表达 SP-A,通过免疫印迹法可以在肺腺癌患者胸腔积液中检测到 SP-A,推测原因可能是表达 SP-A 的肿瘤细胞侵袭入胸膜腔^[56]。肺腺癌胸腔积液中 SP-A 的浓度比小细胞肺癌、其他部位来源的腺癌及结核胸腔积液的 SP-A 浓度增高 10 倍以上,因此,测量胸腔积液中 SP-A 浓度可用来鉴别原发于肺的腺癌还是其他来源的腺癌亦或是结核等感染性疾病所

致的胸腔积液^[57]。

研究发现,囊性肺纤维化患者,肺泡灌洗液中 SP-A 与 SP-D 水平低于正常,磷脂各成分含量异常。肺表面活性物质替代治疗可望改善肺纤维化患者的肺部功能,临床实验研究发现,肺表面活性物质替代治疗可促进纤毛摆动促使痰液排出,并改善患者肺功能。此外,SP-A、SP-D 血清浓度在放射性肺炎是增高的,这些疾病中血清 SP-A、AP-D 增高的机制仍不明确。

表面活性物质生成或功能异常伴随着肺部疾病,同时,肺部感染也改变表面活性物质代谢。一部分肺部疾病与表面活性物质产生不足或功能障碍有关,也有一部分疾病与表面活性物质过多有关。随着对表面活性物质结构、分布、功能及其基因表达调控研究的不断深入,表面活性蛋白有望成为检测肺部疾病及其活动性的生物学标记物并预测疾病的预后。对其功能的调控具有一定的临床应用前景,但其在肺部炎症与肺部疾病中的具体作用及机制仍待进一步阐明。

参考文献

- [1] Neergaard KV. Neue Auffassungen über einen Begriff der Atemmechanik; die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der OberflächenSP-Annung der Alveolen [J]. Z Gesamte Exp Med, 1929,66(1):373-394.
- [2] Speer CP, Sweet DG, Halliday HL. Surfactant therapy: past, present and future[J]. Early Hum Dev, 2013,89 Suppl 1:S22-S24.
- [3] Curstedt T, Calkovska A, Johansson J. New generation synthetic surfactants[J]. Neonatology, 2013,103(4):327-330.
- [4] Parra E, Pérez-Gil J. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films[J]. Chem Phys Lipids, 2015,185:153-175.
- [5] Akella A, Deshpande SB. Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders[J]. Indian J Exp Biol, 2013,51(1):5-22.
- [6] Gómez-Gil L, Schürch 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(10):2736-2745.
- [7] Blanco O, Pérez-Gil J. Biochemical and pharmacological differences between preparations of exogenous natural surfactant used to treat respiratory distress syndrome: role of the different components in an efficient pulmonary surfactant[J]. Eur J Pharmacol, 2007,568(1/3):1-15.
- [8] 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 Biol, 2002,27(6):714-721.
- [9] Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins[J]. Nat Rev Immunol, 2005,5(1):58-68.
- [10] Sano H, Kuroki Y. The lung collectins, SP-A and SP-D, modulate pulmonary innate immunity [J]. Mol Immunol, 2005,42(3):279-287.
- [11] Perez-Gil J, Weaver TE. Pulmonary surfactant pathophysiology: current models and open questions[J]. Physiology, 2010,25(3):132-141.
- [12] Whittsett JA. Review: The intersection of surfactant homeostasis and innate host defense of the lung: lessons from newborn infants[J]. Innate Immun, 2010,16(3):138-142.
- [13] Willander H, Askarieh G, Landreh M, et al. High-resolution structure of a BRICHOS domain and its implications for anti-amyloid chaperone activity on lung surfactant protein C [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012,109(7):2325-2329.
- [14] Guttentag S. Posttranslational Regulation of Surfactant Protein B Expression [J]. Semin Perinatol, 2008,32(5):367-370.
- [15] Wert SE, Whittsett JA, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction [J]. Pediatr Dev Pathol, 2009,12(4):253-274.
- [16] 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(1):53-62.
- [17] Andreeva AV, Kutuzov MA, Voyno-Yasenetskaya TA. Regulation of surfactant secretion in alveolar type II cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007,293(2):259-271.
- [18] Vives MF, Caspar-Bauguil S, Aliouat EM, et al. Hypobaric hypoxia-related impairment of pulmonary surfactant proteins A and D did not favour Pneumocystis carinii Frenkel 1999 growth in non-immunocompromised rats [J]. Parasite, 2008,15(1):53-64.
- [19] White CW, Greene KE, Allen CB, et al. Elevated expression of surfactant proteins in newborn rats during adaptation to hyperoxia [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001,25(1):51-59.
- [20] Mo YK, Kankavi O, Masci PP, et al. Surfactant protein expression in human skin: evidence and implications [J]. J Invest Dermatol, 2007,127(2):381-386.
- [21] Macklem PT, Proctor DF, Hogg JC. The stability of peripheral airways [J]. Respir Physiol, 1970,8(2):191-203.
- [22] Goss KL, Kumar AR, Snyder JM. SP-A2 gene expression in human fetal lung airways [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1998,19(4):613-621.
- [23] Johansson J, Curstedt T, Robertson B. The proteins of the surfactant system [J]. Eur Respir J, 1994,7(2):372-391.
- [24] Phelps DS, Floros J. Localization of pulmonary surfactant proteins using immunohistochemistry and tissue in situ hybridization [J]. Exp Lung Res, 1991,17(6):985-995.
- [25] Bernhard W, Haagsman HP, Tschernig T, et al. Conductive airway surfactant; surface-tension function, biochemical composition, and possible alveolar origin [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1997,17(1):41-50.
- [26] Schicht M, Knipping S, Hirt R, et al. Detection of surfactant proteins A, B, C, and D in human nasal mucosa and their regulation in chronic rhinosinusitis with polyps [J]. Am J Rhinol Allergy, 2013,27(1):24-29.
- [27] Gaunbaek MQ, Kjeldsen AD, Svane-Knudsen V, et al. Surfactant proteins A, B, C and D in the human nasal airway: Associated with mucosal glands and ciliated epithelium but absent in fluid-phase secretions and mucus [J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2014,76(5):288-301.

- [28] Kim JK, Kim SS, Rha KW, et al. Expression and localization of surfactant proteins in human nasal epithelium [J]. *Am J Physiol Lung Cell and Mol Physiol*, 2007, 292(4): L879 - L884.
- [29] Azad AK, Curtis A, Papp A, et al. Allelic mRNA expression imbalance in C-type lectins reveals a frequent regulatory SNP in the human surfactant protein A (SP-A) gene [J]. *Genes and Immun*, 2013, 14(2): 99 - 106.
- [30] Wikenheiser KA, Wert SE, Wispe JR, et al. Distinct effects of oxygen on surfactant protein B expression in bronchiolar and alveolar epithelium [J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(1): L32 - L39.
- [31] Aderibigbe AO, Thomas RF, Mercer RR, et al. Brief exposure to 95% oxygen alters surfactant protein D and mRNA in adult rat alveolar and bronchiolar epithelium [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 20(2): 219 - 227.
- [32] Mirgorodskaya E, Bredberg A, Pourazar J, et al. Distribution of surfactant proteins in proximal and distal airways [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44 Suppl 58: P2045.
- [33] Massaro GD, Massaro D. Morphologic evidence that large inflations of the lung stimulate secretion of surfactant [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1983, 127(2): 235 - 236.
- [34] Han S, Mallampalli RK. The role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(5): 765 - 774.
- [35] Gardner JC, Wu H, Noel JG, et al. Keratinocyte growth factor supports pulmonary innate immune defense through maintenance of alveolar antimicrobial protein levels and macrophage function [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310(9): L868 - L879.
- [36] Sawada K, Arika S, Kojima T, et al. Pulmonary collectins protect macrophages against pore-forming activity of *Legionella pneumophila* and suppress its intracellular growth [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(11): 8434 - 8443.
- [37] McCormack FX, Gibbons R, Ward SR, et al. Macrophage-independent fungicidal action of the pulmonary collectins [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(38): 36250 - 36256.
- [38] Carreto-Binaghi LE, Taylor ML. Surfactant proteins, SP-A and SP-D, in respiratory fungal infections: their role in the inflammatory response [J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 66.
- [39] Lekkala M, LeVine AM, Linke MJ, et al. Effect of lung surfactant collectins on bronchoalveolar macrophage interaction with *Blastomyces dermatitidis*: inhibition of tumor necrosis factor alpha production by surfactant protein D [J]. *Infect Immun*, 2006, 74(8): 4549 - 4556.
- [40] Awasthi S, Magee DM, Coalson JJ. *Coccidioides posadasii* infection alters the expression of pulmonary surfactant proteins (SP)-A and SP-D [J]. *Respir Res*, 2004, 5: 28.
- [41] Walenkamp AM, Verheul AF, Scharringa J, et al. Pulmonary surfactant protein A binds to *Cryptococcus neoformans* without promoting phagocytosis [J]. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29(1): 83 - 92.
- [42] Yong SJ, Vuk-Pavlovic Z, Standing JE, et al. Surfactant protein D-mediated aggregation of *Pneumocystis carinii* impairs phagocytosis by alveolar macrophages [J]. *Infect Immun*, 2003, 71(4): 1662 - 1671.
- [43] Hillaire ML, Haagsman HP, Osterhaus AD, et al. Pulmonary surfactant protein D in first-line innate defence against influenza A virus infections [J]. *J Innate Immun*, 2013, 5(3): 197 - 208.
- [44] Pandit H, Gopal S, Sonawani A, et al. Surfactant protein D inhibits HIV-1 infection of target cells via interference with gp120-CD4 interaction and modulates pro-inflammatory cytokine production [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102395.
- [45] Takahashi H, Sano H, Chiba H, et al. Pulmonary surfactant proteins A and D: innate immune functions and biomarkers for lung diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(5): 589 - 598.
- [46] Wu Y, Xu Z, Henderson FC, et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection reduces surfactant levels by inhibiting its biosynthesis [J]. *Cell Microbiol*, 2007, 9(4): 1062 - 1072.
- [47] Malloy JL, Veldhuizen RA, Thibodeaux BA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* protease IV degrades surfactant proteins and inhibits surfactant host defense and biophysical functions [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(2): L409 - L418.
- [48] Kuang Z, Hao Y, Walling BE, et al. *Pseudomonas aeruginosa* elastase provides an escape from phagocytosis by degrading the pulmonary surfactant protein-A [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27091.
- [49] Glasser SW, Senft AP, Maxfield MD, et al. Genetic replacement of surfactant protein-C reduces respiratory syncytial virus induced lung injury [J]. *Respir Res*, 2013, 14: 19.
- [50] Betsuyaku T, Kuroki Y, Nagai K, et al. Effects of ageing and smoking on SP-A and SP-D levels in bronchoalveolar lavage fluid [J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(6): 964 - 970.
- [51] Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, et al. Polymorphic variation in surfactant protein B is associated with COPD exacerbations [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(4): 938 - 944.
- [52] Winkler C, Atochina-Vasserman EN, Holz O, et al. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD [J]. *Respir Res*, 2011, 12: 29.
- [53] McCormack FX, King TE Jr, Bucher BL, et al. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152(2): 751 - 759.
- [54] Ito Y, Ahmad A, Kewley E, et al. Hypoxia-inducible factor regulates expression of surfactant protein in alveolar type II cells in vitro [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(5): 938 - 945.
- [55] Calkovska A, Uhlirarova B, Joskova M, et al. Pulmonary surfactant in the airway physiology: A direct relaxing effect on the smooth muscle [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 209: 95 - 105.
- [56] Mizutani Y, Nakajima T, Morinaga S, et al. Immunohistochemical localization of pulmonary surfactant apoproteins in various lung tumors. Special references to nonmucus producing lung adenocarcinomas [J]. *Cancer*, 1988, 61(3): 532 - 537.
- [57] Shijubo N, Tautahara S, Hirasawa M, et al. Pulmonary surfactant protein A in pleural effusions [J]. *Cancer*, 1992, 69(12): 2905 - 2909.