

· 实验研究 ·

## 急性肺损伤幼鼠肺泡Ⅱ型上皮细胞和SP-A变化相关性的研究

舒林华<sup>1</sup>, 魏克伦<sup>1</sup>, 尚云晓<sup>1</sup>, 吴红敏<sup>1</sup>, 李娟<sup>1</sup>, 韩晓华<sup>1</sup>, 蔡栩栩<sup>1</sup>, 刘春峰<sup>1</sup>, 李玖军<sup>1</sup>, 王丽杰<sup>1</sup>, 石岐兴<sup>2</sup>

(1. 中国医科大学盛京医院儿科, 辽宁 沈阳 110004; 2. 解放军第463医院外科, 辽宁 沈阳 110042)

**[摘要]** 目的 该实验旨在研究急性肺损伤(ALI)时肺泡Ⅱ型上皮细胞(AEC-Ⅱ)超微结构变化和肺组织表面活性蛋白SP-A含量的变化关系,从而探讨ALI的发病机制。方法 48只Sprague-Dawley幼鼠被随机分为正常对照组和ALI组。腹腔注射脂多糖(LPS, 4 mg/kg)建立ALI模型,正常对照组注射等量生理盐水。LPS注射后24, 48, 72 h每亚组各处死8只大鼠。取左肺下肺组织待透射电镜检查。用Western blot方法测定肺组织SP-A的相对含量。结果 ALI 24 h时,AEC-Ⅱ微绒毛消失。24 h及48 h时板层小体(lamellar body, Lb)数量增加,体积增大,密度减低,排空明显增强,呈指环状绕核排列,细胞增生活跃,代谢旺盛。48 h时Lb呈巨大空泡样变性。肺组织SP-A含量明显高于对照组(24 h时ALI组为 $6.52 \pm 0.62$ ,对照组为 $5.02 \pm 0.35$ ,  $P < 0.01$ ; 48 h时ALI组为 $6.65 \pm 0.62$ ,对照组为 $5.01 \pm 0.36$ ,  $P < 0.01$ )。72 h时Lb破溃,数目明显减少,细胞核形态不规则,部分核边界不清,肺组织SP-A含量下降(ALI组为 $3.87 \pm 0.50$ ,对照组为 $5.22 \pm 0.36$ ,  $P < 0.01$ )。结论 LPS致幼鼠ALI时AEC-Ⅱ和肺组织SP-A的变化为时间依赖性,随AEC-Ⅱ损伤程度的加重肺组织SP-A由代偿转为失代偿,可能是发生ARDS的重要机制之一。

[中国当代儿科杂志, 2008, 10(4):504-508]

**[关键词]** 脂多糖;急性肺损伤;肺泡Ⅱ型上皮细胞;板层小体;肺表面活性蛋白A;大鼠

**[中图分类号]** R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)04-0504-05

### Relationship between alveolar epithelial type II cells and pulmonary surfactant protein A levels in young rats with acute lung injury

SHU Lin-Hua, WEI Ke-Lun, SHANG Yun-Xiao, WU Hong-Min, LI Juan, HAN Xiao-Hua, CAI Xu-Xu, LIU Chun-Feng, LI Jiu-Jun, WANG Li-Jie, SHI Qi-Xing. Department of Pediatrics, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Wei K-L, Email: weikl@cmu2h.com)

**Abstract: Objective** This study examined the relationship between the ultrastructural alterations of alveolar epithelial cells type II (AEC-II) and pulmonary surfactant protein A (SP-A) levels in the lung tissue of young rats with acute lung injury (ALI) in order to explore the possible mechanism of ALI. **Methods** Forty-eight young Sprague-Dawley rats were randomly divided into control and ALI groups. The rats in the ALI group were intraperitoneally injected with 4 mg/kg of lipopolysaccharide (LPS) in order to induce ALI. The control subjects were injected with the same volume of normal saline. Rats were sacrificed at 24, 48 and 72 hrs after LPS or NS injection. Lung samples were obtained from the lower parts of the left lung and fixed with 2.5% glutaraldehyde for transmission electron microscope examination and for Western blot test of SP-A. **Results** The microvilli of AEC-II disappeared 24 hrs after LPS injection. After 24 and 48 hrs of LPS injection, lamellar body (Lb) increased in number, enlarged in size and reduced in density, and the ring-like arrangement of Lb was present. By 48 hrs after LPS injection, giant Lb with vacuole-like deformity appeared. The contents of lung SP-A in the ALI group 24 hrs ( $6.52 \pm 0.62$  vs  $5.02 \pm 0.35$ ;  $P < 0.01$ ) and 48 hrs ( $6.65 \pm 0.62$  vs  $5.01 \pm 0.36$ ;  $P < 0.01$ ) after LPS injection were significantly higher than those in the control group. By 72 hrs after LPS injection, Lbs ruptured and were reduced in number. The shape of the nuclei was irregular and the border was blurred. The content of lung SP-A was greatly reduced in the ALI group 72 hrs after LPS injection compared with that in the control group ( $3.87 \pm 0.50$  vs  $5.22 \pm 0.36$ ;  $P < 0.01$ ). **Conclusions** The alterations of AEC-II and lung SP-A were time-dependent in young rats with ALI induced by LPS. In the early stage of ALI, the lung SP-A content showed a compensatory increase. With the increasing injury of AEC-II cells, the secretion of SP-A presented with a decompensation and the lung SP-A content decreased. This may be one possible mechanism for the development of ARDS. [Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(4):504-508]

**Key words:** Lipopolysaccharide; Acute lung injury; Alveolar epithelial type II cell; Lamellar body; Pulmonary surfactant protein A; Rats

[收稿日期]2008-02-14; [修回日期]2008-03-10

[作者简介]舒林华,男,博士,讲师。主攻方向:小儿急性肺损伤。

[通讯作者]魏克伦,教授,博士生导师,中国医科大学盛京医院儿科,邮编:110004。

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是儿科各年龄组临床上最常见的潜在的有害性最大的疾病之一。国外2008年最新资料报道<sup>[1]</sup>ARDS的死亡率为25%~40%,国内2005年报道<sup>[2]</sup>为62.9%。ALI/ARDS的本质来源于过度炎症所致的肺内皮细胞和肺上皮细胞的广泛性损伤,ALI是ARDS的早期阶段<sup>[3,4]</sup>。能降低肺泡表面张力和维持气-液平衡的肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)由肺泡II型上皮细胞(alveolar epithelial cell type II, AEC-II)合成、储存并分泌。AEC-II在维持PS的动态平衡和肺的免疫功能方面起着重要作用。AEC-II结构的完整性决定着AEC-II的功能。肺表面活性蛋白(pulmonary surfactant protein A, SP-A)是由AEC-II合成和分泌到肺泡腔中的一种胶原糖蛋白,具有先天的局部免疫功能,主要储存于AEC-II的板层小体(Lamellar body, Lb)中。探究ALI时AEC-II和肺组织SP-A变化之间相互联系的内在规律是研究ALI发病机制和探索新的治疗途径的基础和前提。目前国内尚未见此方面的报道。本实验旨在探索ALI条件下AEC-II与肺组织SP-A变化关系的内在联系。只有在疾病早期有效地控制ALI的发展进程,才能遏制ARDS的产生和发展,提高ARDS的存活率。小儿ALI/ARDS正成为临床危重医学的研究重点<sup>[4]</sup>。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

LPS由E. coli (O55:B5, Sigma Chemical Co.)提取。SP-A山羊多克隆抗体,驴抗羊多克隆抗体, Santa Cruz, Biotechnology, Inc.。硝酸纤维素膜, Millipore Corporation。3 MM滤纸, Whatman, Clifton, NJ, USA。2% 钨酸(OsO<sub>4</sub>)购自于英国,环氧树脂(Epon812)购自于日本。LKB超薄切片机购自于瑞典。JEM100CX-II型透射电子显微镜(Transmission Electron Microscope, TEM)购自于日本。

### 1.2 动物、ALI模型制备

由中国医科大学动物部提供的无病原体的Sprague-Dawley(SD)21日龄幼鼠48只(有动物使用合格证明),不分雌雄,体重44~61 g,随机分为对照组和ALI组,再按给药后24, 48, 72 h分为3个亚组(每亚组8只幼鼠)。ALI组腹腔注射LPS 4 mg/kg<sup>[6-8]</sup>造成ALI模型,对照组注射等量生理盐水。

### 1.3 取材标本制备和电镜研究

用10%水合氯醛4 mL/kg麻醉SD幼鼠,分别于给LPS后24, 48, 72 h无菌条件下横断腹主动脉处死。取左下肺部分组织置于洁净的Eppendorf管中,经液态氮转至-80℃冰箱保存待检。取左肺下叶部分肺组织1 mm×1 mm×1 mm,并于2.5%戊二醛液中双固定,在PBS中反复冲洗。在环氧树脂包埋前,标本在PBS中用2%的钨酸<sup>[9,10]</sup>固定1 h,然后乙醇梯度脱水。LKB超薄切片机切片,钠、铅双染色,透射电镜下观察。

### 1.4 左肺组织匀浆

将左肺组织放在匀浆缓冲液中(50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 包括1 mM EDTA, 2 mM phenylmethylsulfonyl fluoride和2.5 mM N-ethylmaleimide), 1 g肺组织:9 mL缓冲液。使用Polytron (Brinkman Instruments, Westbury, NY)匀浆仪匀浆,在冰上超声波降解肺组织,20 s×5次,300 r/min, 5 min,除去组织残块。

### 1.5 总蛋白分析

电泳前Lowry法测量肺组织匀浆的蛋白质浓度,调整样本的浓度均匀一致。

### 1.6 Western blot分析

从各组中取20 μL样品用8%的SDS用Western blot方法半定量测定幼鼠ALI时肺组织SP-A。从各组中取20 μL样品用8% SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,120 v 1.5 h。在含有192 mM glycine, 20% methanol, 25 mM Tris-HCl (pH 8.0)的电转移装置,将胶转印到两张3 MM滤纸(Whatman, Clifton, NJ)硝酸纤维素膜上,(Millipore公司提供)常压50 v 2 h,搅拌温度4℃, 3 h。转印成功由着色胶和硝酸纤维素膜证实。硝酸纤维素膜在5%的低脂奶粉的磷酸盐缓冲液中封闭2 h,接着在PBS-T中冲洗3次,10 min。硝酸纤维素膜在含有山羊抗大鼠SP-A抗体(1:500)的1% PBS-T中孵育1 h,分别在1% PBS-T中冲洗3次共10 min。再在含驴抗山羊血清(1:2 000, Santa Cruz公司)的1% PBS-T中1 h探测膜上抗体。将膜在PBS-T中冲洗3次,再在碱性磷酸酶缓冲液中孵育3次,每次10 min。用β-Naphthyl acid phosphate、o-Dianisidine和Tetrazotized染色,扫描照相。SP-A的图像用FlourChem数字影像系统V 2.0 (Alpha Innotech公司)进行t数字量化。统计数据来源于经SPSS 12.0软件处理的整合光密度(IDVs)值,并用百万分之一表示。

### 1.7 统计学分析

用SPSS12.0统计软件包进行,所有资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析和LSD法(方差

齐)及校正  $t$  检验(方差不齐),  $P < 0.05$  为差异有显著意义。

## 2 实验结果

### 2.1 电镜结果

**2.1.1 正常对照组 AEC-II 的超微结构** 用电子显微镜研究肺组织 AEC-II 的超微结构。正常条件下可以看到细胞核及清晰的核边界,细胞核内染色质均匀,细胞质内 Lb 呈圆形且密度均匀正常,细胞膜连续完整,微绒毛清晰(图 1A)。

**2.1.2 ALI 组 AEC-II 超微结构的变化** ALI 组 AEC-II 的超微结构与正常对照组相比发生了极大变化,呈现出多样性改变。24 h 时,AEC-II 表面的微绒毛消失,细胞质内 Lb 发生了系列变化,Lb 数目增加,尺寸增大,Lb 的密度开始减低。细胞核呈圆

形,饱满。AEC-II 较正常组的繁殖速度加快,可见核分裂。AEC-II 内边界清晰的细胞核被体积增大排空加强的 Lb 环绕,染色质浓缩成均匀的颗粒散布在细胞核内,细胞核内可见核仁(图 1B)。ALI 组 48 h 时,AEC-II 内的 Lb 的电子密度继续降低,排空增强,Lb 空泡样变性非常显著,可见特征性的巨大的 Lb<sup>[8]</sup>,Lb 内的内容物几乎排空<sup>[11]</sup>。在 24,48 h,Lb 呈指环状排列成为 ALI 组 AEC-II 超微结构典型的病理特征<sup>[9]</sup>。细胞核边界不规则,部分细胞核边界不清,染色质不均匀清晰。细胞核体积变小,部分细胞同一细胞核内可见两个核仁(图 1C)。AEC-II 72 h 时细胞质内可见散在的大小不一的 Lb 残留物。Lb 的数目明显减少,呈多形性和空泡样改变,细胞核体积变小,形态不规则,部分核膜僵硬,部分凹凸不平,部分边界模糊不清。核仁消失,部分出现核溶解,染色质不清(图 1D)。

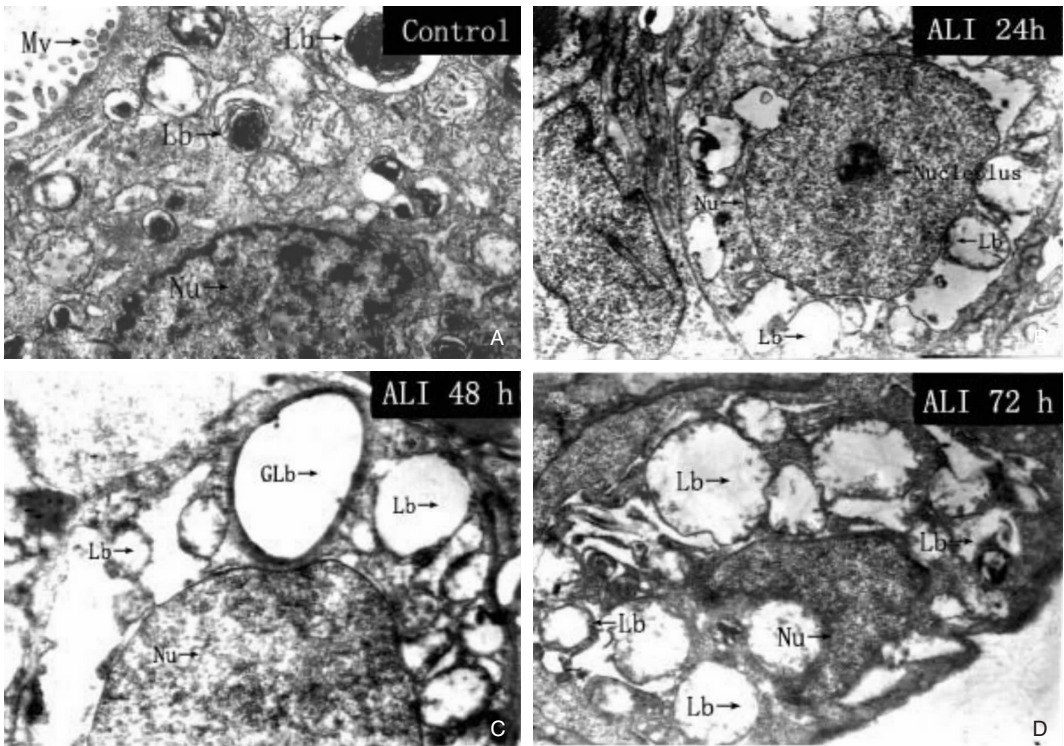


图1 电镜结果( $\times 10\ 000$ )

**A:**正常肺组织 AEC-II 电镜照片可见 AEC-II 的细胞核,染色质均匀,核膜边界清晰。细胞质内可见 AEC-II 特有的 Lb。Lb 电子密度高,充盈饱满,没有空泡样变,Lb 无排空现象。细胞膜完整清晰,表面可见 Mv; **B:**ALI 组 24 h 肺组织 AEC-II 电镜下 Mv 消失。Lb 数目增多,呈指环状绕核排列,体积略增大,密度普遍减低,排空明显增强。AEC-II 内可见核分裂后的两个细胞核,AEC-II 增生活跃,代谢旺盛;细胞核边界清晰,染色质均匀; **C:**AEC-II 48 h 时 Lb 数目增加,聚集在细胞核周围,呈指环状绕核排列,密度明显减低,排空增加,部分呈空泡样改变。细胞核体积减小,核质不均,染色质浓缩,异染质增多,呈颗粒状改变,未见核仁。出现巨大 Lb,伴有空泡样变形; **D:**AEC-II 72 h 时 AEC-II 细胞核尺寸变小,形态不规则,部分细胞核凹陷,部分核边界不清。细胞核内的染色质模糊不清。Lb 数目明显减少,破碎、残余的 Lb 散落在萎缩的细胞核外,微绒毛消失。Lb:板层小体;Mv:微绒毛;Nu:细胞核。

### 2.2 LPS 对肺组织 SP-A 的影响

采用 Western blot 方法测定 ALI 幼鼠肺组织 SP-A<sup>[11]</sup>。ALI 组与对照组相比在 24,48 h 时,SP-A 含

量明显增加,差异有显著性  $P < 0.01$ ;且在 48 h 处含量最高。72 h 时,SP-A 含量明显下降,低于正常对照组, $P < 0.01$ ,二者差异有显著性(表 1)。从肺

组织 SP-A 在不同时间段对 LPS 的反应看,在 24 ~ 48 h, SP-A 处于明显上升阶段,为 AEC- II 中 Lb 增多、排空增强代偿的结果, SP-A 处于代偿阶段;在 72 h, Lb 破碎、数目减少,导致肺组织 SP-A 明显下降, SP-A 处于失代偿阶段。

表 1 两组肺组织 SP-A 含量的比较

(n=8, $\bar{x} \pm s$ )					
分组	24 h	48 h	72 h	F	P
对照组	5.02 ± 0.35	5.01 ± 0.36	5.22 ± 0.36	0.413	>0.05
ALI 组	6.52 ± 0.62	6.65 ± 0.62	3.87 ± 0.50	27.530	<0.01
t	5.278	5.323	5.712		
P	0.001	0.001	0.001		

### 3 讨论

SP-A 是由 AEC- II 合成和分泌的、含量最多的一种多功能糖蛋白,广泛分布于 Lb、管髓体(Tubular myelin, TM)、内质网(Endoplasmic reticulum, ER)和高尔基体(Golgi complex, GC)中,对 TM 形成和 Lb 结构具有重要意义。SP-A 可以与许多呼吸道病原体相互作用,调节白细胞对病原微生物的反应,参与肺部免疫和炎症调节<sup>[12]</sup>。

肺组织 SP-A 含量的变化是时间依赖性的,与 AEC- II 超微结构的变化密切相关,尤其是 Lb 的数目、形态、体积、饱和程度和排列方式等更为密切。ALI 组肺组织 SP-A 在 24, 48 h 时处于代偿阶段,肺组织 SP-A 的高水平状态可能与下列机制有关:由 LPS 和 LPS 引发的炎症介质/抗炎介质失衡所产生的 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8 等大量炎症介质在 24 h 时刺激 AEC- II,致使 AEC- II 分裂增殖,细胞周转率加快;Lb 数目增加,呈指环状绕核排列,细胞代谢旺盛,SP-A mRNA 表达水平升高, SP-A 合成增多,故肺组织 SP-A 含量增加;AEC- II 对 SP-A 的再摄取和利用导致 SP-A 循环再利用增加<sup>[13]</sup>;SP-A 的合成速率大于 SP-A 的消耗速率。肺组织 SP-A 的含量维持在较高水平,为 AEC- II 代偿所致。在 48 h 时,Lb 的数目比 24 h 明显增多,Lb 排列更密集,体积略有增大,密度减轻;可见巨大的 Lb,呈空泡样改变,其中的 SP-A 已排空,所有这些变化使得 SP-A 的合成与分泌发挥到了顶点,故 ALI 组肺组织 48 h 时 SP-A 的含量最高。ALI 代偿期肺组织 SP-A 的含量处于高水平状态,与 2002 年 Griese 等<sup>[14]</sup>的报道相类似。

肺组织 SP-A 随着 AEC- II 超微结构进一步损伤和 Lb 破坏而进入失代偿期。AEC- II 内 Lb 数目减少,体积大小不等,密度减低,呈空泡样改变,部分

Lb 边界不清,可见破溃的 Lb 和残余的 Lb 碎片。细胞核固缩,形态不规则,核边界模糊、凹凸不平,核质均匀不一,可见浓缩的染色质颗粒。肺组织 SP-A 含量减少的可能的潜在机制是 AEC- II 超微结构的损害,Lb 破溃与裂解<sup>[9]</sup>,细胞骨架的破坏,AEC- II 凋亡、变性和坏死,导致 SP-A 含量下降。其次,随着 SP-A mRNA 下调效应的积累、叠加与放大,AEC- II 内 SP-A 的合成减少,肺组织 SP-A 含量逐渐下降。再次,肺组织 SP-A 可直接与 LPS 结合,导致 SP-A 严重减少<sup>[12]</sup>。LPS 是 SP-A 的主要配体,SP-A 的糖识别域(carbohydrate-recognition domain, CRD)与 LPS 结合<sup>[15]</sup>,使肺组织 SP-A 大量消耗。感染性 ALI 肺泡毛细血管通透性增加,血管内的炎性细胞和多形核白细胞大量聚集、迁移并释放大量的弹性蛋白酶、炎性细胞代谢产物以及大量漏出的血浆蛋白,均可降解 SP-A,其降解强度依次为纤维蛋白降解产物、纤维蛋白原、球蛋白和白蛋白。SP-A 对免疫细胞尤其是单核-巨噬细胞及中性粒细胞具有趋化作用。SP-A 可与病毒、细菌、真菌、原虫、支原体等大部分病原体等<sup>[16]</sup>各种病原微生物的表面结合。SP-A 作为调理素可以促进肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)的吞噬作用<sup>[13]</sup>,其机制可能是 SP-A 作为调理素与 AM 膜上的受体结合,使 AM 接近病原体便于吞噬,结合病原体后的 SP-A 能增强受体的活性,刺激 AM 的吞噬能力<sup>[16]</sup>。SP-A 促使 AM 内超氧自由基和/或 NO 大量生成,促进 AM 的杀菌作用,同时也促进 SP-A 的进一步消耗。SP-A 以剂量依赖方式下调促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP)-1 $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)-1 等的产生,通过抑制某些细胞因子和炎症介质的合成与释放抑制炎症反应,也加剧 SP-A 的损耗。SP-A 直接作用于 B 淋巴细胞或间接通过刺激免疫细胞因子作用于 B 淋巴细胞,激活该细胞产生免疫球蛋白 IgG, IgA, IgM, 同时使得 SP-A 更加减少。此外,本实验中肺组织 SP-A 的减少可能是 Günther 等<sup>[17]</sup>报道 ARDS 患者 BALF 中 SP-A 明显减少和 Lewis 等<sup>[18]</sup>发现 BALF 内 SP-A 降低的主要原因之一。

肺组织 SP-A 含量与 AEC- II 结构的损伤程度关系密切,特别是与 Lb 的变化密切相关。AEC- II 结构完整和功能协调是 SP-A 合成、储存和分泌的基础和前提。在 ALI 初期,AEC- II 启动代偿机制,Lb 的数量增加,SP-A 的合成与分泌增加,肺组织 SP-A 的含量上升,以增强肺局部免疫能力,抵御对肺组织

的损伤。在 ALI 失代偿期, AEC- II 的细胞器遭到损害和破坏, Mv 和 Lb 等裂解、破碎, 肺组织 SP-A 的含量明显下降, 肺的局部免疫功能降低, 损伤进一步加重。因此肺组织 SP-A 的含量在一定程度上反映了肺组织的损伤程度和损伤所处的阶段, 对研究 ALI 的发病机制、病情转归和预后具有重要的临床应用价值。本实验研究结果证实, LPS 致 SD 幼鼠 ALI 时 AEC- II 超微结构和肺组织 SP-A 的变化为时间依赖性, 随 AEC- II 超微结构的改变, Lb 的变化与破坏, 肺组织 SP-A 由代偿转为失代偿, 肺组织局部免疫功能减低和(或)丧失可能是 ALI/ ARDS 发生的重要机制之一。因此, 稳定 AEC-II 结构和增加肺组织 SP-A 含量是治疗 ALI/ ARDS 的关键措施之一。本实验结果为早期应用糖皮质激素和含 SP-A 的表面活性物质治疗 ALI/ ARDS 提供了客观依据。

### [参 考 文 献]

[1] Liu KD, Matthay MA. Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury/ARDS[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(2):578-586.

[2] 喻文亮, 陆铸今, 王莹, 施丽萍, 匡凤梧, 张剑晖, 等. 小儿急性呼吸窘迫综合征前瞻性多中心临床流行病学研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(6):448-453.

[3] 刘桂蕊. 急性肺损伤(2) [J]. 医学综述, 2005, 11(1):3.

[4] 钱桂生. 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征研究现状与展望[J]. 解放军医学杂志, 2003, 28(2): 97-101.

[5] Lu YM, Song ZF, Zhou X, Huang SG, Zhu DM, Yang XY, et al. A 12-month clinical survey of incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in Shanghai intensive care units[J]. Intens Care Med, 2004, 30(13):2197-2203.

[6] 舒林华, 吴秀清, 魏克伦, 舒林宏, 薛辛东, 吴红敏, 等. 脂多糖诱导的急性肺损伤幼鼠肺表面活性蛋白 D 的时序变化(英文) [J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(6):483-488.

[7] 舒林华, 薛辛东, 舒林宏, 刘春峰, 韩晓华, 吴红敏, 等. 地塞米松对脂多糖诱导的急性肺损伤幼鼠肺表面活性蛋白 D 的影响

(英文) [J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(2):155-158.

[8] Fehrenbach H, Brasch F, Uhlig S, Weisser M, Stamme C, Wendel A, et al. Early alterations in intracellular and alveolar surfactant of the rat lung in response to endotoxin[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157: 1630-1639.

[9] 舒林华, 薛辛东, 舒林宏, 刘春峰, 吴红敏, 韩晓华, 等. 脂多糖诱导的急性肺损伤幼鼠肺泡 II 型上皮细胞超微结构研究(英文) [J]. 国际儿科学杂志, 2007, 34(3):166-168.

[10] 舒林华, 魏克伦, 薛辛东, 韩晓华, 尚云晓, 蔡栩栩, 等. 地塞米松对脂多糖诱导的急性肺损伤幼鼠肺泡 II 型上皮细胞超微结构的影响(英文) [J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(6):521-525.

[11] Cleary GM, Antunes MJ, Ciesieka DA, Higgins ST, Spitzer AR, Chander A. Exudative lung injury is associated with decreased levels of surfactant proteins in a rat model of meconium aspiration [J]. Pediatrics, 1997, 100(6):998-1003.

[12] Sorensen GL, Husby S, Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease[J]. Immunobiology, 2007, 212(4-5):381-416.

[13] Rooney SA, Young SL, Mendelson CR. Molecular and cellular processing of lung surfactant [J]. FASEB J, 1994, 8(12):957-967.

[14] Griese M, Neumann M, von Bredow T, Schmidt R, Ratjen F. Surfactant in children with malignancies, immunosuppression, fever and pulmonary infiltrates[J]. Eur Respir J, 2002, 20(5): 1284-1291.

[15] Kalina M, Blau H, Riklis S, Kravtsov V. Interaction of surfactant protein A with bacterial lipopolysaccharide may affect some biological functions [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 1995, 268:L144-L151.

[16] Lawson PR, Reid KB. The roles of surfactant proteins A and D in innate immunity[J]. Immunol Rev, 2000, 173: 66-78.

[17] Günther A, Siebert C, Schmidt R, Ziegler S, Grimminger F, Yabut M, et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(1): 176-184.

[18] Lewis JF, Veldhuizen R, Possmayer F, Sibbald W, Whitsett J, Qanbar R, et al. Altered alveolar surfactant is an early marker of acute lung injury in septic adult sheep[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150(1): 123-130.

(本文编辑: 吉耕中)