

纤维胶凝蛋白(ficolin)与感染性疾病

王世雄¹, 聂 浩²

摘要:纤维胶凝蛋白(ficolin)是一种在补体凝集途径中重要的起始物,其本质是含有胶原样结构域和纤维蛋白样结构域的蛋白质,它是天然免疫中的一种模式识别分子,可结合微生物表面的某些糖类,激活补体途径,调理吞噬作用,从而在抵抗疾病发生中起重要作用。本文对 ficolin 类型、功能及识别机制等方面进行总结,并探讨 ficolin 与感染性疾病的关系,以期为 ficolin 的研究提供理论支撑。

关键词:纤维胶凝蛋白;病毒;细菌;寄生虫

中图分类号:S855.1

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2019)01-0076-05

Ficolins and infectious diseases

WANG Shi-xiong¹, NIE Hao²

(Yangtze University Medicine School, Jingzhou 434023, China)

Abstract: Ficolin is an important starting material in the complement lectin pathway. It is a group of proteins that consisting of collagen-like and fibrinogen-like domains, it is a pattern recognition molecule can be combine with some sugars of microbial surface, activating the complement pathway, regulating phagocytosis, which plays an important role in disease resistance in innate immunity. The review provides an overview about kinds, functions and recognition mechanism of ficolins, in order to explore the relationship between ficolins and diseases, and put forward to theoretical support for ficolin research with a view.

Keywords: ficolin; virus; bacteria; parasite

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31502059) and the Science and Technology Research Program of Hubei Province (No. B2015447)

Corresponding author: Nie Hao, Email: 101681229@qq.com

纤维胶凝蛋白(ficolin)是一种在结构和功能上与甘露糖结合凝集素十分相似的糖蛋白^[1],其最早是由 Ichijo 等人研究发现并证实,从猪子宫内膜中分离出来的一种结合蛋白^[2],它属于补体途径甘露糖凝集素(MBL)家族中的一种。补体系统有三条不同途径:经典途径、凝集素途径以及旁路途径。经典途径是以抗原-抗体复合物为起始物并结合 C1q 而激活的途径;旁路途径的激活不依赖于抗体的形成,直接由病原微生物等提供接触表面,直接从 C3 开始激活的途径;而最晚发现的凝集素途径是由 MBL/ficolin 直接识别病原体表面的糖类结构,并

与 MBL 相关丝氨酸蛋白酶(MASPs)结合后,使之活化,并形成复合物,裂解 C2、C4 形成 C3 转化酶 C4b2a,其再与 C3 裂解物 C3b 结合形成 C5 转化酶 C4b2a3b,最终与 C6、C7、C8、C9 形成膜攻复合体(MAC),从而达到细胞溶解的效应,此途径又称为 MBL 途径。MBL 为钙离子依赖性蛋白,即由 MBL 介导的凝集素途径需要 Ca²⁺ 的参与才能激活,而纤维胶凝蛋白的凝集素途径则不需要 Ca²⁺ 的参与。纤维胶凝蛋白(ficolin)通过模式识别受体(PRRS)识别病原微生物表面的病原相关分子模式配体(PAMP),从而与病原表面的 MBL 相关丝氨酸蛋白酶(MASPs)结合,经甘露糖结合凝集素(MBL)途径激活并活化补体进而发挥免疫学效应,一方面可直接杀灭和溶解病原体,另一方面可通过补体的沉积加强吞噬细胞的吞噬作用,从而抵抗病原体的侵入,最终达到消灭病原的目的。

国家自然科学基金(No.31502059);湖北省教育厅科学技术研究项目(No.B2015447)

通讯作者:聂 浩,Email:101681229@qq.com;

ORCID:0000-0003-3527-1225

作者单位:长江大学医学部,荆州 434023

1 Ficolin 的类型与功能

目前在人类和脊椎动物中有 3 类 ficolin,为 M-ficolin (ficolin-1), L-ficolin (ficolin-2) 和 H-ficolin (ficolin-3), 分别由 FCN1, FCN2, FCN3 基因编码。

M-ficolin 在血清中含量较低,其主要表达于肺、脾及单核细胞表面相关蛋白^[3],它并不是由典型的胶原样结构域和纤维蛋白样结构域组成,Teh C 等人也曾报道称 M-ficolin 是存在于嗜中性粒细胞和单核细胞细胞质中的分泌蛋白^[4],加上目前对于其分子结构有关的文献很少,缺乏说服力,且它与疾病的发生机制还处于探索阶段,因此对于 M-ficolin 的研究有待进一步探讨。

L-ficolin 主要存在于血清中,在肝脏中表达,其与 MBL 相关丝氨酸蛋白酶(MASPs)形成复合物后可与革兰氏阳性菌的磷壁酸结合^[5],作为调理素增强吞噬作用,通过凝集素途径激活补体系统。此外,有报道称 L-ficolin 可通过增强嗜中性粒细胞对鼠伤寒沙门氏菌的摄取,达到介导细胞吞噬的作用,从而诱导小鼠产生抵抗伤寒杆菌的保护力^[6]。

H-ficolin 与前两者不同,其主要由肝细胞、胆管上皮细胞及 II 型肺泡细胞等合成并且分泌到肺泡间,它还可结合 GlcNAc 和 GalNAc^[5],但对甘露糖和乳糖无明显亲和力。有研究人员还证实了其具有耐细菌胶原酶的特点^[7]。并且 H-ficolin (ficolin-3) 被丹麦等学者^[8]证明其参与维持组织稳态和介导凋亡细胞的清除。此外 H-ficolin 和 IL-37 可减少人单核细胞中病毒的复制,并诱导产生调节病毒的细胞因子,从而达到抵抗病毒的目的^[9]。

2 Ficolin 与病毒性疾病

病毒性疾病是由致病性病毒引起的传染病。近些年来,有大量报道表明 ficolin 在抵抗病毒性疾病中扮演着重要的角色,其主要通过识别病毒表面的糖蛋白激活补体途径,降低病毒的感染性,但其具体分子作用机制鲜有报道,还有待进一步研究、探讨。

2.1 Ficolin 与 HBV、HCV 乙型肝炎(HBV)和丙型肝炎(HCV)是当前世界重点关注的公共卫生问题。全球约有 4 亿多人携带 HBV,平均每年约有 100 万人死于 HBV 相关的肝癌^[10]。同样的,全世界约有 3% 的人口感染丙型肝炎病毒^[11],并且迄今为止,还未有药物可有效作用于 HCV。因此新药的开发迫在眉睫,而 ficolin 作为天然免疫系统中的纤维胶凝蛋白,其对新药的研究及开发有着举足轻重的意义。国外有报道称丙肝患者血清中 MBL 含

量明显高于正常人,乙肝患者的 MBL 含量低于正常人水平^[12],因 ficolin 在结构和功能上与 MBL 具有相似性,可初步认为 ficolin 在 HBV 和 HCV 感染中有一定功能相关性。后续又有相关临床试验研究发现 24 例丙肝患者血清中 L-ficolin 含量比正常人明显升高,并且患者血清中的 L-ficolin 浓度与血清中 ALT 浓度呈正相关^[13],说明 ficolin 参与 HCV 引起的炎症反应,从而进一步证实 ficolin 与 HBV 和 HCV 之间有重要联系。此外, Yinglan Zhao 团队^[14]研究发现 Ficolin-2(L-ficolin)通过结合 HCV 表面 E1 和 E2 糖蛋白中和并抑制 HCV 的附着和感染,并从此项研究证实 ficolin-2 在病毒感染的早期阶段就能抑制 HCV 的进入。

2.2 Ficolin 与 HIV HIV 是一种造成人类免疫系统缺陷的病毒,即艾滋病病毒。其可直接侵犯人体的免疫系统,破坏细胞免疫和体液免疫,导致机体的免疫功能衰竭,并为条件性感染创造了极为有利的条件。另外 HIV 阳性患者可增加联合 HBV、HCV 感染^[15]。截至目前尚未有疫苗和药物能够有效的预防和治疗艾滋病。我国学者章晓玲及团队^[16]通过 ELISA 及统计学研究发现 103 例 HIV 阳性患者和 57 例健康献血者的血清标本中(已通过武汉大学伦理委员会批准),HIV 患者的血清 ficolin-2 浓度显着高于健康献血者,其中 HIV 患者中 ficolin-2 的平均浓度为 9.98 μg/mL,健康供血者 ficolin-2 的平均浓度为 4.31 μg/mL,并在此研究中通过体外实验证实重组 ficolin-2 蛋白可以与 HIV 包膜糖蛋白 gp120 结合,阻断 HIV 进入靶细胞,从而达到阻断病毒复制的目的。

2.3 Ficolin 与埃博拉病毒 埃博拉病毒是一种罕见的病毒,最早被发现于非洲刚果河流域,并肆虐当地村民,近年来又构成严重的公共卫生威胁。2014 年在西非造成最严重的流行大爆发,包括几内亚,利比里亚等西非各国^[17-19],其引起致命的出血热,死亡率高达 90%。有学者^[20]曾研究 MBL 在埃博拉病毒感染中的作用,用高剂量的 MBL 重组体处理埃博拉病毒感染的小鼠,证明其可提高小鼠存活率,并具有保护作用。类似于 MBL, ficolin 作为防御蛋白家族的一员,其也可识别各种病原体,激活凝集素补体途径,调理介导吞噬作用^[21-22]。所以可推测 ficolin 对埃博拉病毒感染也有一定的作用。同时, Michelow^[23]等人分别用重组人 MBL 和 3 组 L-ficolin/MBL126、L-ficolin/MBL76、L-ficolin/MBL64 嵌合蛋白测试对野生型小鼠埃博拉病毒感染的情况,测试证明 L-ficolin/MBL 嵌合蛋白组相比重组

人 MBL 组可明显减少野生型小鼠埃博拉病毒感染,其中 L-ficolin/MBL76 组生存率最高,因此可进一步说明 ficolin 在埃博拉病毒感染中起着关键性作用。此外,国外学者 Anne-Laure Favier 团队^[24]在研究中发现 ficolin-1 与埃博拉病毒糖蛋白相互作用,可以达到某种调节病毒的作用,并且通过表面等离子体共振光谱法进一步证实这种相互作用。

3 Ficolin 与细菌性疾病

细菌性疾病是一种由病原微生物感染引起的疾病,ficolin 可以通过结合病原微生物表面某些糖类而作用于微生物。国内外大量报道表明 ficolin 在抵抗细菌引起的疾病中扮演着不可缺少的角色。

3.1 Ficolin 与结核分枝杆菌 肺结核是由结核分枝杆菌感染肺引起的传染性疾病,并且其可感染其他器官,全世界大约有 1/3 的人感染分枝杆菌,尽管其很少一部分人发展为疾病,但其致死率很高,每年有许多患者得不到治疗,这些人中 70%会在十年内死亡^[25]。Luo F 等人^[26]曾进行临床试验发现 107 例肺结核患者中血清 L-ficolin 含量比正常人要低很多,与此同时,他们从此研究中发现并证实机体内和体外的 ficolin 通过识别结核分枝杆菌表面的糖脂并且黏附其表面,竞争性的阻断结核杆菌侵入人肺源性 A549 型肺泡细胞。

3.2 Ficolin 与链球菌 链球菌引起的一种严重的呈世界性分布的人兽共患疾病。致病性溶血性链球菌感染机体后可引起急性败血症,同时可使心脏、关节及神经系统功能紊乱,导致风湿性心脏病、急性肾小球肾炎等疾病^[27]。有研究称 MBL 和 ficolin-2 可通过 GlcNAc 和磷壁酸促进链球菌细胞壁上的补体累积^[28],Yunchi Endo^[29]等人用基因敲除的 C57BL/6J 小鼠分为 3 组模型:ficolin-A 缺陷,ficolin-B 缺陷及 ficolin-A 和 ficolin-B 双缺陷组,并分别感染肺炎链球菌。野生型小鼠同时感染肺炎链球菌作为对照组,观察其成活率,3 组基因敲除小鼠的存活率相比野生型显著降低。此项研究表明 ficolin-A 和 ficolin-B 在抵抗肺炎链球菌的感染起着重要作用。

4 Ficolin 与真菌性疾病

真菌是一大类真核细胞型微生物,目前已有 1 万个属、10 万余种。其与医学相关的达到 400 余种,可致人类发生感染性、中毒性及超敏反应性疾病。近些年来,由于药物尤其是抗生素的滥用等原因导致真菌病的发病率呈明显上升趋势。就此国内

外有学者发现补体途径的激活与调理是抵御真菌的一个重要组成部分。

4.1 Ficolin 与曲霉菌属 在侵入性曲霉菌感染的免疫受损宿主中,烟曲霉是人类最常见的致病因子,其次是黄曲霉、曲霉和黑曲霉^[30]。Stefan Bidula 等学者用 II 型肺泡细胞重组的 H-ficolin 验证了其与曲霉菌孢子具有结合力,观察到 H-Ficolin 的调理作用可激活并且增强凝集素补体途径的活化和 C3b 在烟曲霉分生孢子上的沉积,而 C3b 本身可以有助于增强曲霉的吞噬作用^[31],同时他们还调查了肺炎期间移植患者的肺泡灌洗液中 H-ficolin 与对照组相比其含量明显升高,并与烟曲霉菌表面有着显着的结合力^[32],由此表明 H-ficolin 可通过激活补体途径增强宿主—真菌相互作用和调节免疫作用。与此,哥本哈根大学学者^[33]参考 Yunchi Endo^[24]的实验方法:将基因敲除的 C57BL/6J 小鼠分为 3 组模型:ficolin-A 缺陷,ficolin-B 缺陷及 ficolin-A 和 ficolin-B 双缺陷组,分别感染烟曲霉菌,野生型老鼠感染烟曲霉菌作为对照组,PBS 组作为阴性对照组,通过一系列的实验证明机体在感染烟曲霉菌后 ficolin 可调节细胞因子的产生,促进炎症反应及烟曲霉分生孢子在肺中的清除。

4.2 Ficolin 与新型隐球菌及酵母菌 新型隐球菌是一种在人体内可引起危及生命感染的致病真菌,Silke Schelenz 等人^[34]证明 ficolinA 在酸性条件下对囊性新生隐球菌的结合亲和力相比生理 PH 条件下更加显著,此外在酸性环境下,II 型肺泡细胞对 ficolin 调理酵母的摄取也增加。他们的研究结果表明,ficolin-A 与酵母菌以及新型隐球菌可以特异性结合以及酸性条件对于 ficolin-A 在炎症和感染的部位表现出其最佳的结合和调理潜力是至关重要的。至于肺泡 II 型上皮细胞产生的 ficolin 调理真菌是否可能还通过诱导趋化因子生成来调节炎症还有待考证,但已有学者证明了这种相关凝集素可以激活 II 型表面蛋白 A,使其在体外产生促炎症细胞因子 TNF- α 等^[35]。

5 Ficolin 与寄生虫疾病

寄生虫是一种可作为病原体引起寄生虫病,也可作为媒介传播疾病的多细胞无脊椎动物和单细胞原生动物。近年来国外有研究人员发现补体凝集途径的 PRMs 可以识别和结合寄生虫并且在感染期间调节细胞因子和趋化因子水平^[36-37]。

5.1 Ficolin 与疟原虫 疟疾是人类的一种古老的疾病,是由疟原虫引起的感染性疾病。根据世卫组

织发布资料显示,疟疾流行于 99 个国家,其中 81% 疟疾患者来自非洲。国外研究人员 Kalmbach 等人在加蓬地区调查 6 个月到 6 岁年龄段感染疟原虫的儿童中发现,患有严重寄生虫血症患者的 MBL 和其蛋白水平表达都很低^[38],随后他们在实验中进一步研究发现其机制是 MBL 通过控制寄生虫血症而在疟疾感染过程中发挥着重要作用。又因 ficolin 是 MBL 家族中的一员,其结构和功能与 MBL 相似,因此推测 ficolin 在抵抗疟原虫感染有重要意义。

5.2 Ficolin 与锥虫 锥虫病是一种由锥虫侵入人体后局部增殖并在体内经血液、淋巴散播的传染性疾病。其分为 2 种:一种是通过唾液传播的涎源性锥虫,主要发生在非洲;而另一种是通过粪便传播的粪源性锥虫,主要发生在南美洲和中美洲,又被称为枯氏锥虫,其影响着拉丁美洲 10 几万人,每年约发病 4 万例^[39]。至此有学者研究表明 L-ficolin 和 H-ficolin 可与锥虫表面的糖基化分子结合^[40-41],结合后使依赖 Ca^{2+} 的补体途径快速激活以及 C3b 在其表面大量沉积,与此同时已经有学者证实 ficolin 也可与 IgM、IgA 和 IgG 抗体结合^[42-43],并在结合后可裂解锥虫,从而达到抵御寄生虫的目的。

6 结语

补体凝集素途径(即 MBL 途径)是抵抗病原感染的重要组成部分之一,而纤维胶凝蛋白(ficolin)作为可对病原表面的糖及糖蛋白具有识别功能的起始物,它与 MBL 有着相似的结构及作用机制,和 MBL 的微生物识别谱有部分重叠,可激活补体凝集素途径和 C3b 的沉积,但其激活凝集素途径时不需要 Ca^{2+} 的参与,并且糖结合特异性不同于 MBL,说明两者的配体又不完全相同。通过已有的研究表明,ficolin 与许多病毒、细菌、真菌等原生动物的感染息息相关。此外,不同个体 ficolin 的缺失和表达异常对疾病的易感性也有一定的影响,并可导致相关疾病的发生及发展。综上,ficolin 作为一种新型的、结构类似于 MBL 可以激活补体途径的蛋白,其在未来可作为一种潜在的免疫激动剂,能够用于抗病原微生物感染及免疫缺陷的治疗,它的发现对于相关疾病的发生与治疗有着重要的研究前景,相信随着科学的进步和研究的发展,ficolin 的发生机制以及给生命科学带来的进步有着重要的意义。

利益冲突:无

引用本文格式:王世雄,聂浩.纤维胶凝蛋白(ficolin)与感染性疾病[J].中国人兽共患病学报,

2019, 35 (1): 76-80. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2018.00.224

参考文献:

- [1] Matsushita M, Kuraya M, Hamasaki N, et al. Activation of the lectin complement pathway by H-ficolin (Hakata antigen)[J]. J Immunol, 2002, 168 (7): 3502-3506. DOI: 10.4049/jimmunol.168.7.3502
- [2] Lynch NJ, Roscher S, Hartung T, et al. L-ficolin specifically binds to lipoteichoic acid, a cell wall constituent of Gram-positive bacteria, and activates the lectin pathway of complement [J]. J Immunol, 2004, 172 (2): 1198-1202. DOI: 10.4049/jimmunol.172.2.1198
- [3] Liu Y, Endo Y, Iwaki D, et al. Human M-ficolin is a secretory protein that activates the lectin complement pathway[J]. J Immunol. 2005, 175 (5): 3150-3156. DOI: 10.4049/jimmunol.175.5.3150
- [4] Teh C, Le Y, Lee SH, et al. M-ficolin is expressed on monocytes and is a lectin binding to N-acetyl-D-glucosamine and mediates monocyte adhesion and phagocytosis of Escherichia coli [J]. Immunology, 2000, 101 (2): 225-232. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2000.00099.x
- [5] Ren Y, Ding Q, Zhang X. Ficolins and infectious diseases[J]. Virol Sin. 2014, 29 (1): 25-32. DOI: 10.1007/s12250-014-3421-2
- [6] Munthe-Fog L, Hummelshoj T, Ma YJ, et al. Characterization of a polymorphism in the coding sequence of FCN3 resulting in a Ficolin-3 (Hakata antigen) deficiency state[J]. Mol Immunol, 2008, 45 (9): 2660-2666. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.12.012
- [7] Verma A, White M, Vathipadiekal V, et al. H-ficolin inhibits replication of seasonal and pandemic influenza A viruses[J]. J Immunol, 2012, 189 (5): 2478-2487. DOI: 10.4049/jimmunol.1103786
- [8] Honoré C, Hummelshøj T, Hansen BE, et al. The innate immune component ficolin 3 (Hakata antigen) mediates the clearance of late apoptotic cells[J]. Arthritis Rheum, 2007, (5): 1598-1607. DOI: 10.1002/art.22564.
- [9] White MR, Tripathi S, Verma A, et al. H-ficolin and LL-37 reduce influence viral replication in human monocytes and modulate virus-induced cytokine production[J]. Innate Immun, 2017, 23 (1): 77-88. DOI: 10.1177/1753425916678470.x
- [10] Rokuhara A, Sun X, Tanaka E, Kimura T, et al. Hepatitis B virus core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic genotype B and C hepatitis B virus infection [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20 (11): 1726-1730. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.04087
- [11] Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy[J]. World J Hepatol, 2018, 10 (2): 186-212. DOI: 10.4254/wjh.v10.i2.186
- [12] Brown KS, Ryder SD, Irving WL, et al. Mannan binding lectin and viral hepatitis[J]. Immunol Lett, 2007, 108 (1): 34-44. DOI: 10.1016/j.imlet.2006.10.006
- [13] Hu YL, Luo FL, Fu JL, et al. Early increased ficolin-2 concentrations are associated with severity of liver inflammation

- and efficacy of anti-viral therapy in chronic hepatitis C patients [J]. Scand J Immunol, 2013, 77(2): 144-150. DOI:10.1111/sji.12014
- [14] Zhao Y, Ren Y, Zhang X, et al. Ficolin-2 inhibits hepatitis C virus infection, whereas apolipoproteinE3 mediates viral immune escape[J]. J Immunol, 2014, 193(2): 783-796. DOI:10.4049/jimmunol.1302563
- [15] Bhattacharai M, Baniya JB, Aryal N, et al. Epidemiological Profile and Risk Factors for Acquiring HBV and/or HCV in HIV-Infected Population Groups in Nepal[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018:9241679. DOI:10.1155/2018/9241679
- [16] Luo F, Chen T, Liu J, et al. Ficolin-2 binds to HIV-1 gp120 and blocks viral infection[J]. Virol Sin, 2016, 31(5): 406-414. DOI: 10.1007/s12250-016-3808-3
- [17] Baize S, Pannetier D, Oestereich L. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea[J]. N Engl JMed, 2014, 371(15): 1418-1425. DOI:10.1056/NEJMoa1404505
- [18] Reynard O, Volchkov V, Peyrefitte C. A first outbreak of Ebola virus in West Africa[J]. Med Sci, 2014, 30(6-7): 671-673. DOI:10.1051/medsci/20143006018
- [19] Gulland A. Fear spreads as number of Ebola cases in Guinea rises[J]. BMJ, 2014, 8;348:g2644. DOI:10.1136/bmj.g2644
- [20] Michelow IC, Lear C, Scully C, et al. High-dose mannose-binding lectin therapy for Ebola virus infection[J]. J Infect Dis, 2011, 203(2): 175-179. DOI:10.1093/infdis/jiq025
- [21] Lu J, Teh C, Kishore U, et al. Collectins and ficolins: sugar pattern recognition molecules of the mammalian innate immune system[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1572(2-3): 387-400. DOI:10.1016/S0304-4165(02)00320-3
- [22] Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense[J]. Annu Rev Immunol, 2003, 21(1): 547-578. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.140954
- [23] Michelow IC, Dong M, Mungall BA, et al. A novel L-ficolin/mannose-binding lectin chimeric molecule with enhanced activity against Ebola virus[J]. J Biol Chem, 2010, 285(32): 24729-24739. DOI:10.1074/jbc.M110.106260
- [24] Favier AL, Gout E, Reynard O, et al. Enhancement of ebola virus infection via ficolin-1 interaction with the mucin domain of GP glycoprotein[J]. J Virol, 2016, 90(11): 5256-5269. DOI:10.1128/JVI.00232-16
- [25] Beltrame MH, Boldt AB, Catarino SJ, et al. MBL-associated serine proteases (MASPs) and infectious diseases[J]. Mol Immunol, 2015, 67(1): 85-100. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.03.245
- [26] Luo F, Sun X, Wang Y, et al. Ficolin-2 defends against virulent Mycobacteria tuberculosis infection in vivo, and its insufficiency is associated with infection in humans[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73859. DOI:10.1371/journal.pone.0073859
- [27] Chang C. Cutting edge issues in rheumatic fever[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 42 (2): 213-237. DOI: 10.1007/s12016-011-8271-1
- [28] Neth O, Jack DL, Dodds AW, et al. Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition[J]. Infect Immun, 2000, 68(2): 688-693. DOI:10.1128/IAI.68.2.688-693.2000
- [29] Endo Y, Takahashi M, Iwaki D, et al. Mice deficient in ficolin, a lectin complement pathway recognition molecule, are susceptible to Streptococcus pneumoniae infection[J]. J Immunol, 2012, 189 (12): 5860-5866. DOI: 10.4049/jimmunol.1200836
- [30] Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program[J]. Med Mycol, 2005, 43(11): 49-58. DOI:10.1080/13693780400020113
- [31] Bidula S, Sexton DW, Yates M, et al. H-ficolin binds Aspergillus fumigatus leading to activation of the lectin complement pathway and modulation of lung epithelial immune responses [J]. Immunology, 2015, 146 (2): 281-291. DOI: 10.1111/imm.12501
- [32] Bidula S, Kenawy H, Ali YM, et al. Role of ficolin-A and lectin complement pathway in the innate defense against pathogenic Aspergillus species[J]. Infect Immun, 2013, 81(5): 1730-1740. DOI:10.1128/IAI.00032-13
- [33] Genster N, Prøstekjør Cramer E, Rosbjerg A, et al. Ficolins promote fungal clearance *in vivo* and modulate the inflammatory cytokine response in host defense against aspergillus fumigatus [J]. J Innate Immun, 2016, 8 (6): 579-588. DOI: 10.1159/000447714
- [34] Schelenz S, Kirchhof N, Bidula S, et al. Opsonizing properties of rat ficolin-A in the defence against Cryptococcus neoformans [J]. Immunobiology, 2013, 218(4): 477-483. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.06.006
- [35] Blau H, Riklis S, Kravtsov V, et al. Secretion of cytokines by rat alveolar epithelial cells: possible regulatory role for SP-A [J]. Am J Physiol, 1994, 266(2): L148-L155. DOI: 10.1152/ajplung.1994.266.2.L148
- [36] Korir JC, Nyakoe NK, Awinda G, et al. Complement activation by merozoite antigens of Plasmodium falciparum[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e105093. DOI: 10.1371/journal.pone.0105093
- [37] Ambrosio AR, De Messias-Reason IJ. Leishmania (Viannia) braziliensis: interaction of mannose-binding lectin with surface glycoconjugates and complement activation. An antibody-independent defence mechanism[J]. Parasite Immunol, 2005, 27 (9): 333-340. DOI: 10.1111/j.1365-3024.2005.00782.x
- [38] Kalmbach Y, Boldt AB, Fendel R, et al. Increase in annexin V-positive B cells expressing LILRB1/ILT2/CD85j in malaria [J]. Eur Cytokine Netw, 2006, 17(3): 175-180. DOI:10.1684/ecn.2006.0032
- [39] Sosoniuk E, Vallejos G, Kenawy H, et al. Trypanosoma cruzi calreticulin inhibits the complement lectin pathway activation by direct interaction with L-Ficolin [J]. Mol Immunol, 2014, 60 (1): 80-85. DOI:10.1016/j.molimm.2014.03.014