

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.09.008  
文章编号: 1005-8982 (2024) 09-0057-07

综述

## 中性粒细胞弹性蛋白酶在支气管扩张中的生物学功能及中药干预研究进展\*

杨小钰<sup>1</sup>, 张惠勇<sup>1</sup>, 邸彩霞<sup>2</sup>, 陈林锦<sup>1</sup>, 潘辰慧<sup>1</sup>, 樊雅欣<sup>1</sup>, 张少言<sup>1</sup>, 吴显伟<sup>1</sup>,  
鹿振辉<sup>1</sup>, 吴定中<sup>1</sup>, 郑培永<sup>1</sup>, 邱磊<sup>1</sup>

(1.上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 2.上海交通大学医学院附属瑞金医院  
呼吸与危重症医学科, 上海 200025)

**摘要:** 中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)是中性粒细胞原代颗粒中的一种主要蛋白酶, 参与支气管扩张复杂病理的发生、发展, 具有调节炎症反应、控制感染、增加黏液分泌、降解细胞外基质和细胞因子及损害免疫系统等多种生物学功能, 与疾病预后有关, 可作为临床治疗结果的预测因子和可能的治疗靶点。尚未有大量高级别临床研究证明内源性及外源性NE抑制剂对支气管扩张的疗效。中医药发挥其多靶点、多途径、精准施治等作用干预NE介导的支气管扩张, 在改善临床症状、减少急性加重次数、减轻气道炎症反应等方面具有优势。该文综述NE在支气管扩张中的主要生物学功能, 以及中医药干预NE介导的气道炎症的进展, 期望为临床和科研提供有价值的参考依据。

**关键词:** 支气管扩张; 中性粒细胞弹性蛋白酶; 生物学功能; 中医药

**中图分类号:** R562.22

**文献标识码:** A

## Research progress on the biological function of neutrophil elastase in bronchiectasis and the intervention of traditional Chinese medicine\*

Yang Xiao-yu<sup>1</sup>, Zhang Hui-yong<sup>1</sup>, Di Cai-xia<sup>2</sup>, Chen Lin-jin<sup>1</sup>, Pan Chen-hui<sup>1</sup>, Fan Ya-xin<sup>1</sup>, Zhang Shao-yan<sup>1</sup>,  
Wu Xian-wei<sup>1</sup>, Lu Zhen-hui<sup>1</sup>, Wu Ding-zhong<sup>1</sup>, Zheng Pei-yong<sup>1</sup>, Qiu Lei<sup>1</sup>

(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;  
2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ruijing Hospital Affiliated to  
School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

**Abstract:** Neutrophil elastase (NE) is a major protease in neutrophil primary granules, involved in the occurrence and development of complex pathology of bronchiectasis, with a variety of biological functions such as regulating inflammatory response, controlling infection, increasing mucus secretion, degrading extracellular matrix and cytokines, and damaging the immune system, and has important correlations with disease prognosis, NE can be used as a predictor of clinical treatment outcome and a possible therapeutic target. There are not a large number of high-level clinical studies demonstrating the efficacy of endogenous and exogenous NE inhibitors in bronchiectasis. Traditional Chinese medicine plays its role in multi-target, multi-pathway and precise treatment to intervene in NE-

收稿日期: 2023-05-15

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82104834); 上海市科委项目(No: 21Y21920400, 20Y21900200); 上海市申康中心项目(No: SHDC2020CR2006A); 上海市浦东新区卫健委科研项目(No: PW2020D-1); 上海市徐汇区卫健委联合攻关项目(No: XHLHGG202107); 龙华医院爱建援助项目(No: AJ046)

[通信作者] 邱磊, 男, E-mail: temdoctorql@163.com

mediated bronchiectasis, which has advantages in improving clinical symptoms, reducing the number of acute exacerbations, and reducing airway inflammatory response. This article analyzes the main biological functions of NE in bronchiectasis and the progression of traditional Chinese medicine intervention in NE-mediated airway inflammation, hoping to provide valuable reference for clinical and scientific researchers.

**Keywords:** bronchiectasis; neutrophil elastase; biological function; traditional Chinese medicine

支气管扩张是一种复杂的、具有异质性的慢性气道疾病,其特征是不可逆的支气管病理扩张,并伴有咳嗽、咳痰和反复呼吸道感染<sup>[1]</sup>。2013~2017年中国成人支气管扩张患病率增加了2.31倍,总体患病率以年均32.8%的速度上升,人均总费用和住院费也明显增加(分别增加了2.18倍和1.83倍)<sup>[2]</sup>。支气管扩张的病理生理机制复杂,从1986年COLE提出“恶性循环”到FLUME进一步阐释“恶性旋涡”理论,其机制至今仍未完全明确<sup>[3]</sup>。支气管扩张被认为是一种中性粒细胞炎症疾病,中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)是中性粒细胞原代颗粒中的一种主要蛋白酶,不仅能够降解弹性蛋白、纤维连接蛋白、胶原蛋白等细胞外基质成分,还参与了破坏蛋白酶-抗蛋白酶平衡,促进多种炎症因子分泌,加重组织、器官炎症损伤<sup>[4]</sup>。NE已被证明是静脉血栓栓塞<sup>[5]</sup>、肾小球肾炎、肺气肿等慢性疾病的生物标志物。NE在支气管扩张中同样扮演重要角色,包括炎症生物标志物、疾病严重程度的潜在预测指标、临床疗效的预测因子、治疗的靶点等,但其具体作用及其机制尚不明确。

## 1 NE结构与分布

NE是由218个氨基酸残基组成的29KD丝氨酸蛋白酶,成熟的NE由6个反向平行的 $\beta$ 折叠形成1个 $\beta$ 桶结构,2个 $\beta$ 桶结构形成的折叠构成了其三维结构,活性位点(组氨酸、天冬氨酸和丝氨酸)位于2个桶之间的连接处。NE在骨髓原核细胞中合成,以成熟形式主要储存在中性粒细胞的嗜苯胺蓝颗粒中<sup>[6]</sup>。NE还可存在于核膜及细胞表面,未激活的中性粒细胞膜上也有少量NE表达,巨噬细胞、平滑肌细胞和肥大细胞也可表达NE。当细菌、毒素损伤颗粒、炎症细胞因子等激活中性粒细胞时,NE分布于吞噬溶酶体、中性粒细胞膜表面及细胞外间质,杀灭细菌同时引起炎症反应诱导肺组织损伤。当活化的中性粒细胞进入弹性蛋白酶依赖的程序性细胞死亡过程(NETosis),NE易位至细胞核,通过

分裂组蛋白参与染色质的降解,释放中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET);NE在机体免疫防御、参与炎症反应及其调控过程发挥重要作用。

## 2 NE在支气管扩张中的生物学功能

在支气管扩张中,NE不仅参与调节炎症反应,而且在控制感染、增加黏液分泌、降解细胞外基质、损害上皮细胞等重要的病理生理环节发挥重要作用。

### 2.1 促进炎症反应

在中性粒细胞介导支气管扩张气道炎症反应中,NE起重要作用。病原体定植是中性粒细胞迁移至气道的主要刺激来源,炎症细胞因子趋化中性粒细胞到肺部,中性粒细胞产生多种宿主防御机制,包括吞噬作用、脱颗粒、活性氧的产生、促炎细胞因子的产生和NET的形成。NE促进炎症反应主要通过增加细胞因子的表达和释放激活促炎症信号通路,产生级联反应。白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)是一种重要的中性粒细胞趋化因子,在NE促炎通路上意义显著,其主要来源于上皮细胞,巨噬细胞、中性粒细胞及肥大细胞等也可分泌IL-8,在炎症反应中高表达<sup>[7]</sup>。支气管扩张患者痰液中NET与NE、IL-8及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )含量密切相关,可作为疾病活动度的重要标志<sup>[8]</sup>。除IL-8、TNF- $\alpha$ 外,NE还可通过激活其他细胞因子如:IL-1 $\alpha$ 、IL-33、IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ ,导致中性粒细胞趋化性和气道炎症增加;同时中性粒细胞释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)如MMP-8、MMP-9,加剧气道炎症及导致气道重塑<sup>[9]</sup>。抗菌IL-37作为新型支气管扩张生物标志物,具有广谱抗菌作用,但支气管扩张患者反复感染,抗菌肽反而进一步刺激炎症,加重疾病严重程度、增加疾病活动性和气道感染<sup>[10]</sup>。

## 2.2 清除病原体

NE对气道感染具有重要的调控作用。气道感染可直接造成肺组织结构损伤及慢性炎症,细菌负荷与气道炎症标志物直接相关,是支气管扩张病情加重的主要驱动因素。ORIANO等<sup>[11]</sup>通过微生物生态学定量研究发现假单胞菌属、铜绿假单胞菌种及痰中铜绿假单胞菌基因组拷贝量与支气管扩张患者痰液中高水平NE相关。NE可通过参与吞噬溶酶体形成降解被吞噬的病原体,对革兰阴性菌有显著的抗菌活性,NE可降解铜绿假单胞菌主要的外膜蛋白F(OmpF)达到清除目的,NE还可直接杀伤组织周围病原体<sup>[12]</sup>。另外,通过NETosis产生NET,可直接捕获并清除病原菌,蛋白质组学分析证实,痰液中NET与疾病严重程度的密切相关<sup>[8]</sup>。有研究发现长期雾化吸入庆大霉素可显著降低痰液中的游离弹性蛋白酶活性及减轻痰液中的细菌负荷<sup>[13]</sup>。NET对多种病原体均有不同程度的抗感染作用,而这些病原体也通过不同方式逃避NET捕获。研究发现铜绿假单胞菌可通过脂多糖、鞭毛和释放毒力因子等多种刺激物介导NETosis,降解NET,目前对NETosis与疾病联系的研究逐渐深入,但NET在体内的杀灭和控制作用仍存在高度争议<sup>[14]</sup>。

## 2.3 降低气道分泌物清除能力

NE可使气道清除能力降低,导致痰液滞留,成为感染和炎症的“港湾”。纤毛上皮作用及气道黏液特征决定了气道黏液清除率。NE主要通过上调黏蛋白、损伤气道纤毛结构及降低气道液体水化作用降低气道清除能力。患者气道感染定植菌(如铜绿假单胞菌)分泌的有毒介质及死亡后的分解物刺激气道上皮细胞杯状化生,使气道处于黏液高分泌状态。支气管扩张可表现为小气道早期和严重的黏液脓性梗阻,气道主要黏蛋白成分是黏蛋白5AC(mucin 5AC, MUC5AC)和黏蛋白5B(mucin 5B, MUC5B)<sup>[15]</sup>,NE可上调MUC5AC、MUC5B的基因表达;NE还能激活原代人支气管上皮细胞分泌的黏蛋白。相关细胞因子上调,包括IL-13、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17、IL-9、TNF- $\alpha$ 等,微生物和微生物产物增加,如脂多糖、肺炎支原体、铜绿假单胞菌、鼻病毒和非分型流感病毒,刺激杯状细胞化生<sup>[16]</sup>。NE可降低纤毛运动功能,损伤纤毛结构,钟南山院士团队基于“上-下气道同病”假说研究发现支气管扩张患者纤

毛功能障碍可继发于慢性细菌或病毒感染或炎症标志物损伤,而NE是调控炎症、感染的枢纽<sup>[17]</sup>。在囊性纤维化研究中发现NE还可通过降解跨膜传导调节器(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)激活上皮钠通道(epithelial Na<sup>+</sup> channel, ENaC)使气道水化功能受损,导致气道黏液高浓缩,发生气道黏液阻塞,为细菌定植创造环境,加重感染,降低肺功能<sup>[18]</sup>。

## 2.4 降解细胞外基质及细胞因子

NE参与降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)及细胞因子,ECM在气道重塑方面具有重要意义,细胞因子也贯穿支气管扩张病理生理过程。ECM的沉积失衡和降解是支气管扩张患者气道重构的重要原因,NE可特异性降解弹性蛋白、纤维连接蛋白、层黏连蛋白等多种ECM蛋白。NE降解弹性蛋白,释放促纤维化因子转化生长因子- $\beta_1$ (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ),使支气管扩张患者基底膜增厚,造成气道不可逆重塑<sup>[6]</sup>。NE还可影响气道上皮细胞增殖、分化、凋亡或衰老。NE降解细胞因子/趋化因子如IL-2、IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、TNF- $\alpha$ 、血管生成因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、细胞受体如蛋白酶激活受体、补体C3bi等,对炎症反应、血管生成、免疫防御均产生重要影响<sup>[17]</sup>。

## 2.5 参与蛋白酶和抗蛋白酶平衡

NE作为一种蛋白酶,与抗蛋白酶之间的动态平衡对呼吸免疫系统具有重要作用。蛋白酶与抗蛋白酶失衡可能导致支气管扩张患者气道炎症反应加剧、细胞外基质降解和肺组织损伤。蛋白酶在直接抵抗微生物入侵及调节炎症因子中起着核心作用。 $\alpha_1$ 抗胰蛋白酶( $\alpha_1$  antitrypsin, A1AT)是一种由肝细胞、免疫细胞和支气管上皮细胞分泌的丝氨酸蛋白酶的不可逆抑制剂<sup>[19]</sup>。A1AT对NE有很高的亲和力,支气管扩张中NE和A1AT之间的不平衡及A1AT的遗传缺陷或继发性缺陷可能导致支气管扩张病情的进展。分泌性白细胞蛋白酶抑制剂(secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI)是NE主要靶点,研究显示唾液中低SLPI含量与痰

液中低 SLPI 含量、支气管扩张严重程度指数下降及急性加重频率降低有关<sup>[20]</sup>。Elafin 是一种弹性蛋白酶特异性抑制物,作为内源性抗蛋白酶同样对 NE 亲和力较高,但其抗菌多局限于铜绿假单胞菌<sup>[21]</sup>。NE 的活性与其抑制剂之间的不平衡可导致肺组织损伤、肺部感染、气流受限和气道重塑。

## 2.6 损害免疫系统

蛋白酶和抗蛋白酶失衡,可能导致高浓度的 NE 干扰支气管扩张患者先天和适应性免疫,进一步促进炎症,降低清除微生物能力。NE 可以降解乳铁蛋白(抗微生物糖蛋白),还可通过降解表面活性剂蛋白、补体 C3bi 及其受体 CR1,以及假单胞菌特异性 IgG,使中性粒细胞和巨噬细胞微生物清除功能异常<sup>[16]</sup>。另外,NE 可通过降解 T 细胞表面受体导致淋巴细胞功能受损,并干扰单核来源的树突状细胞(monocyte-derived dendritic cell, mDC)的抗原呈递过程,导致局部免疫抑制,NE 降解细胞表面受体 CD40、CD80 和 CD86 来抑制 mDC 成熟<sup>[22]</sup>,导致 mDC 无法启动淋巴细胞增殖或细胞因子的产生。这些机制研究有待在支气管扩张患者中深入开展。

## 3 NE 抑制剂

支气管扩张的治疗目标是减轻症状,延缓病情进展。稳定期以抗菌药物、气道廓清、祛痰、黏液活性药物等为主<sup>[23]</sup>。但现仍未有效药物突破“恶性漩涡”壁垒。针对“恶性漩涡”切分治疗缺乏大型随机试验,暂无强有力证据支持。而 NE 可作为临床治疗结果的预测因子和可能的治疗靶点。在蛋白酶-抗蛋白酶平衡中识别不同的治疗靶点有助于精准治疗,但目前 NE 内源性抑制剂及外源性抑制剂的临床疗效尚未能达到预期。

### 3.1 内源性抑制剂

机体合成内源性抗蛋白酶包括 A1AT、SLPI、Elafin 以抵抗 NE 活性来实现蛋白酶-抗蛋白酶平衡,具有杀菌、抗病毒和抗真菌特性<sup>[24]</sup>。其中,SLPI 和 Elafin 属于警示性抗蛋白酶,A1AT 为系统性抗蛋白酶,当机体受到外界有害刺激导致 NE 释放过多,A1AT 无法抵抗,SLPI、Elafin 可提高活性以平衡机体蛋白酶-抗蛋白酶系统<sup>[25]</sup>。SLPI 和 Elafin 具有“防御素/抗菌肽样”特性,Elafin 可下调炎症细胞因子、调

节免疫,改善气道炎症反应<sup>[26]</sup>。SLPI 不仅可以抗 NE,也可通过核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)通路下调巨噬细胞对细菌脂多糖的反应来保护肺组织免受炎症产物的影响<sup>[27]</sup>。内源性 NE 抑制剂与 NE 失衡,需要外源性 NE 抑制剂来减少组织损伤和延缓炎症进展。

### 3.2 外源性抑制剂

目前临床开展了诸多外源性 NE 抑制剂的研究,探究 NE 抑制剂在减少支气管扩张加重次数、改善肺功能、提高生活质量及预后方面的作用,个别药物显示出在某些方面的优势,但作用机制并不明确,且大多数生物利用度低,稳定性较差,化合物的半衰期较短,其余药物未显示出显著疗效或药物毒副作用超过预期。这可能与 NE 检测方法、研究对象异质性有关。如 2013 年,STOCKLEY 等<sup>[28]</sup>报道了 AZD9668(选择性和可逆的 NE 抑制剂)治疗 38 例支气管扩张的多中心 2a 期随机对照实验研究结果:AZD9668 组在改善肺功能方面具有一定优势,AZD9668 组第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in first second, FEV<sub>1</sub>)提高 100 mL,炎症性生物标志物(如 IL-6 和 IL-8)也有降低的趋势,但 AZD9668 组和安慰剂组的痰液量、症状和生活质量没有显著差异。2019 年,WATZ 等<sup>[29]</sup>报道了 BAY85-8501(选择性和可逆的 NE 抑制剂)治疗 94 例非囊性支气管扩张的多中心 2a 期随机对照实验研究结果:BAY85-8501 组较安慰剂组在生活质量、肺功能方面未见明显改善,痰中 IL-8 水平略有升高外,不同治疗组之间的其他生物标志物没有显著差异。2020 年 CHALMERS 等<sup>[30]</sup>报道了 DPP-1 抑制剂 *Brensocatic*(可逆的丝氨酸蛋白酶抑制剂)治疗 256 例非囊性支气管扩张的多中心 2 期随机对照实验研究结果:2 种剂量(10 mg 和 25 mg) *Brensocatic* 显著延长了治疗 6 个月间发生首次肺部加重的时间(134 d VS 96 d,  $P < 0.05$ )。 *Brensocatic* 也显著降低了肺部症状加重的发生率,在治疗 6 个月间,痰液及血液<sup>[31]</sup>的 NE 浓度与安慰剂相比呈剂量依赖性降低。 *Brensocatic* 治疗患者最常见的不良反应是咳嗽、头痛、痰量增多、呼吸困难、感染性支气管扩张加重和腹泻。进一步研究外源性 NE 抑制剂的临床效益及作用机制已成为支气管扩张药物研发的重要方向。

## 4 中药对NE介导气道炎症的作用

中医中,支气管扩张属于“肺痿”“咳嗽”“咯血”等范畴<sup>[32]</sup>,其病机以肺脾虚为本,痰热瘀为标,以“扶正祛邪”为总治则<sup>[33]</sup>。中医药可通过抗菌、抗病毒、调节炎症因子、抑制气道基质破坏、抗氧化应激及调节机体免疫反应等多方面治疗支气管扩张:中药提取物(如银杏双黄酮<sup>[34]</sup>、柚皮<sup>[35]</sup>、枇杷叶三萜酸<sup>[36]</sup>等)、中药复方及中成药(如:千金苇茎汤<sup>[37]</sup>、萎芩止嗽煎<sup>[38]</sup>、清肺逐瘀方<sup>[39]</sup>及肺力咳合剂<sup>[40]</sup>等)在缓解临床症状、提高肺功能、减轻气道炎症反应及减少气道黏液分泌等方面具有优势。钟云青等<sup>[41]</sup>开展了款冬花散(款冬花、炙麻黄、浙贝母、桑白皮、生石膏、前胡、紫菀、旋覆花、白术、甘草等组成)治疗痰热壅肺证支气管扩张模型大鼠的研究,结果显示:款冬花组大鼠气道肺组织白三烯 B4 (Leukotriene B4, LTB4)、TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-10 含量及 mRNA 表达较模型组明显降低,且呈现一定量效关系。王丽等<sup>[42]</sup>开展了清金化痰汤(黄芩、麦冬、浙贝母、瓜蒌、桑白皮、山栀子、知母、茯苓、桔梗、陈皮、甘草组成)含药血清对支气管扩张大鼠炎症反应的研究,结果显示:低剂量组和高剂量组血清 IL-8、MMP-9 和 TNF- $\alpha$  水平低于模型组,高剂量组血清 IL-8、MMP-9 和 TNF- $\alpha$  水平低于低剂量组。巩雪等<sup>[43]</sup>通过生物信息学方法研究发现清金化痰汤中山奈酚在内的多个有效成分可通过介导辅助性 T 淋巴细胞 17 (Thelpercell 17, Th17) 细胞分化、缺氧诱导因子-1 信号通路、NF- $\kappa$ B 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路在内的多通路缓解气道高黏液分泌状态、减轻炎症反应。吴其标等<sup>[44]</sup>开展支扩宁合剂(黄芩、桑白皮、杏仁、枳壳、郁金、南沙参、麦冬、薏苡仁、冬瓜仁、全瓜蒌、黛蛤散、丹参、白茅根组成)治疗支气管扩张模型小鼠的研究,结果表明支扩宁合剂明显降低 NE 含量,抑制其蛋白分解活性。有药理实验研究发现黄芩可通过调节前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和白三烯 C4 (Leukotrienes C4, LTC4) 等炎症介质降低毛细血管通透性,减少白细胞渗出,降低炎症反应;丹参酮 II a 对白细胞游走趋化有明显的抑制作用,丹参对 NE 具有直接抑制作用<sup>[45]</sup>。刘贵颖等<sup>[46]</sup>开展的痰热清注射液治疗 60 例支气管扩张的小样本临床研究发现,经支气管镜灌洗痰热清注射液能明显减少支气管扩张患者气道内 NE 的含量;痰热清注射液中主要成分有抗炎及细胞保护的

作用,除黄芩外,连翘能抑制花生四烯酸级联酶的激活,减少炎症趋化因子,减少中性粒细胞释放 NE,减轻炎症反应。温宇龙等<sup>[47]</sup>开展了加味苍麻丸(苍术、生麻黄、桔梗、莱菔子、党参、茯苓、瓜蒌、黄芩组成)治疗 80 例慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 稳定期、支气管扩张稳定期的临床研究,结果显示加味苍麻丸在减少病情急性加重次数、改善临床症状、提高咳嗽咳痰评估问卷评分 (CASA-Q)、减少痰量、改善肺功能方面具有优势。NE 与 COPD 急性加重期所引起的炎症反应密切相关,中医药主要可通过减少炎性介质释放及气道黏液分泌缓解气道炎症反应,减轻气道阻塞。钟秀君等<sup>[48]</sup>开展了用反激逆从法(代表方:蠲饮泄肺方)治疗 72 例 COPD 急性加重期患者的临床研究,结果显示蠲饮泄肺方可调节 NE 的表达,降低 IL-6 水平而减轻气道炎症反应。来薛等<sup>[49]</sup>发表了固本止咳中药(黄芪、淫羊藿、白术、蜜百部、赤芍、黄芩、防风组成)治疗 COPD 模型小鼠后的研究结果,发现其可有效通过增强呼吸道黏膜免疫功能控制 COPD 小鼠呼吸道黏膜炎症,减少肺组织中 NE 的过度表达;方中淫羊藿总酮可促进 B 淋巴细胞增殖、促进免疫球蛋白分泌;芍药可抗炎、抗氧化;防风多糖提高胸腺细胞活力<sup>[50]</sup>。因此,中医药具有多靶点、多途径、多效应的特点,可能通过调控 NE 介导的炎症反应,抑制气道炎症、促进黏液清除,延缓病情进展,但中医药治疗 NE 介导的气道炎症机制有待进一步明确。

## 5 总结

支气管扩张病理机制复杂,微生物感染、免疫缺陷、先天肺/气管结构异常、慢性肺疾病等各种病因引起支气管扩张,其病理特征为慢性反复感染、炎症、纤毛清除能力下降以及肺组织结构受损,出现支气管异常和持久扩张;黏液纤毛清除受损导致气道分泌物的积累,破坏正常的宿主防御,使患者更容易受到感染;持续的感染会引发炎症反应,从而导致异常的气道重塑和结构损伤。致病环节相互关联,互为因果。NE 在支气管扩张发病机制中扮演重要的角色,研发 NE 靶向药物对改善临床症状、减少急性发作次数、改善预后等方面具有重要意义。NE 参与上调细胞黏附分子,促进中性粒细胞与内皮细胞黏附及组织浸润、蛋白酶-抗蛋白酶平衡、释放促炎症分子、激活补体及诱导细胞因子表达,形成恶性漩涡,放大炎症反应。识别可能评估疾病

严重程度和预测进展和结果的生物标志物在支气管扩张诊疗过程中尤为重要。未来的临床试验需要验证NE活性的截点,并将NE作为支气管扩张患者临床管理中的一个有效的生物标志物。综上所述,积极探索NE在支气管扩张中的病理生理作用具有以下挑战:①探索NE抑制剂干预支气管扩张各环节靶细胞及信号通路,有效阻断炎症级联反应,控制感染,减少气道黏液分泌,改善临床症状,致力于NE内源性抑制剂探索及外源性特异性抑制剂的研发,满足临床需求;②进一步探索气道定植微生物(如铜绿假单胞菌、链球菌等)与NE活性关系;③深入研究NE相关生物标志物,力图影响上游标志物阻断NE释放;④以往对NE抑制剂的研究大多未将NE含量纳入随机对照试验中,NE抑制剂可能只针对高NE含量的患者有效,这也解释了以往NE抑制剂临床疗效不显著的原因。考虑对纳入临床实验的患者根据NE含量进行分层,对高含量NE患者行抑制剂治疗,有助于精准施治,制订个性化的治疗方案,提高支气管扩张临床诊治水平;⑤开展体内外实验,运用分子生物学、药理学、多组学等多学科交叉技术,充分阐释中药干预NE介导气道炎症的分子机制和效应物质基础,同步探索中药与NE抑制剂的协同作用。基于NE分层开展队列研究和中医证候调查,将NE等生物标志物与中医证候联合,构建用于指导治疗和预测结局的中医证候评价体系。考虑将NE作为中医药治疗支气管扩张的探索性指标,丰富支气管扩张中医药临床研究的评价指标体系。重视NE作为生物标志物在支气管扩张中的作用,制订合理的治疗方案,是未来治疗支气管扩张的方向。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 郑慧珍,姜霁津,毛贝,等.支气管扩张症研究年度进展2022[J].中华医学杂志,2023,103(8):623-627.
- [2] FENG J N, SUN L N, SUN X Y, et al. Increasing prevalence and burden of bronchiectasis in urban Chinese adults, 2013-2017: a nationwide population-based cohort study[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 111.
- [3] KEIR H R, CHALMERS J D. Pathophysiology of bronchiectasis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2021, 42(4): 499-512.
- [4] 赵志红,齐凤芹.重症肺炎患儿中性粒细胞弹性蛋白酶、血管细胞黏附分子-1的表达及其预后价值分析[J].中国现代医学杂志,2022,32(16):19-24.
- [5] XU X B, WU Y T, XU S X, et al. Clinical significance of neutrophil extracellular traps biomarkers in thrombosis[J]. Thromb J, 2022, 20(1): 63.
- [6] CHALMERS J D, MOFFITT K L, SUAREZ-CUARTIN G, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(10): 1384-1393.
- [7] ZENG W L, SONG Y Q, WANG R Z, et al. Neutrophil elastase: from mechanisms to therapeutic potential[J]. J Pharm Anal, 2023, 13(4): 355-366.
- [8] KEIR H R, SHOEMARK A, DICKER A J, et al. Neutrophil extracellular traps, disease severity, and antibiotic response in bronchiectasis: an international, observational, multicohort study[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(8): 873-884.
- [9] BERGIN D A, HURLEY K, MEHTA A, et al. Airway inflammatory markers in individuals with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. J Inflamm Res, 2013, 6: 1-11.
- [10] 仇裕鹏,霍建民.生物标志物在支气管扩张症诊治中的研究进展[J].临床肺科杂志,2022,27(5):781-785.
- [11] ORIANO M, GRAMEGNA A, TERRANOVA L, et al. Sputum neutrophil elastase associates with microbiota and *Pseudomonas aeruginosa* in bronchiectasis[J]. Eur Respir J, 2020, 56(4): 2000769.
- [12] FUSCHILLO S, DE FELICE A, BALZANO G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms[J]. Eur Respir J, 2008, 31(2): 396-406.
- [13] FINCH S, MCDONNELL M J, ABO-LEYAH H, et al. A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(11): 1602-1611.
- [14] GIAM Y H, SHOEMARK A, CHALMERS J D. Neutrophil dysfunction in bronchiectasis: an emerging role for immunometabolism[J]. Eur Respir J, 2021, 58(2): 2003157.
- [15] RAMSEY K A, CHEN A C H, RADICIONI G, et al. Airway mucus hyperconcentration in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(6): 661-670.
- [16] VOYNOW J A, SHINBASHI M. Neutrophil elastase and chronic lung disease[J]. Biomolecules, 2021, 11(8): 1065.
- [17] ZHANG R L, PAN C X, TANG C L, et al. Motile ciliary disorders of the nasal epithelium in adults with bronchiectasis[J]. Chest, 2023, 163(5): 1038-1050.
- [18] MEOLI A, EICKMEIER O, PISI G, et al. Impact of *CFTR* modulators on the impaired function of phagocytes in cystic fibrosis lung disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12421.
- [19] ORIANO M, AMATI F, GRAMEGNA A, et al. Protease-antiprotease imbalance in bronchiectasis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5996.
- [20] SIBILA O, PEREA L, CANTÓ E, et al. Antimicrobial peptides, disease severity and exacerbations in bronchiectasis[J]. Thorax, 2019, 74(9): 835-842.
- [21] THOMASSEN J C, TROJAN T, WALZ M, et al. Reduced

- neutrophil elastase inhibitor elafin and elevated transforming growth factor- $\beta_1$  are linked to inflammatory response in sputum of cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa*[J]. ERJ Open Res, 2021, 7(3): 00636-02020.
- [22] ROGHANIAN A, WILLIAMS S E, SHELDRAKE T A, et al. The antimicrobial/elastase inhibitor elafin regulates lung dendritic cells and adaptive immunity[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 34(5): 634-642.
- [23] XU J F, GAO Y H, SONG Y L, et al. Research advances and clinical management of bronchiectasis: Chinese perspective[J]. ERJ Open Res, 2022, 8(2): 00017-02022.
- [24] ROGHANIAN A, SALLENAVE J M. Neutrophil elastase (NE) and NE inhibitors: canonical and noncanonical functions in lung chronic inflammatory diseases (cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease)[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2008, 21(1): 125-144.
- [25] 王中伟,文辉,王雨辰,等. 人中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂的研究进展[J]. 药理学报, 2023, 58(4): 909-918.
- [26] SWEATT A J, MIYAGAWA K, RHODES C J, et al. Severe pulmonary arterial hypertension is characterized by increased neutrophil elastase and relative elafin deficiency[J]. Chest, 2021, 160(4): 1442-1458.
- [27] MAJCHRZAK-GORECKA M, MAJEWSKI P, GRYGIER B, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), a multifunctional protein in the host defense response[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 28: 79-93.
- [28] STOCKLEY R, de SOYZA A, GUNAWARDENA K, et al. Phase II study of a neutrophil elastase inhibitor (AZD9668) in patients with bronchiectasis[J]. Respir Med, 2013, 107(4): 524-533.
- [29] WATZ H, NAGELSCHMITZ J, KIRSTEN A, et al. Safety and efficacy of the human neutrophil elastase inhibitor BAY 85-8501 for the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomized controlled trial[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2019, 56: 86-93.
- [30] CHALMERS J D, HAWORTH C S, METERSKY M L, et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatic in bronchiectasis[J]. N Engl J Med, 2020, 383(22): 2127-2137.
- [31] CIPOLLA D, ZHANG J M, KORKMAZ B, et al. Dipeptidyl peptidase-1 inhibition with brensocatic reduces the activity of all major neutrophil serine proteases in patients with bronchiectasis: results from the WILLOW trial[J]. Respir Res, 2023, 24(1): 133.
- [32] 张欣怡,张洪春. 论中医药治疗支气管扩张症[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1518-1521.
- [33] 邱磊,张少言,岑俊,等. 中医药治疗支气管扩张症研究进展与思考[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(4): 163-168.
- [34] 陶铸. 银杏中抗气道炎症活性成分及其作用机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [35] 杨娟,周向东. 柚皮素对炎症性气道黏液高分泌的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(5): 726-731.
- [36] 朱敏芳,张捷,冯丽,等. 枇杷叶提取物对中性粒细胞弹性蛋白酶的抑制作用[J]. 中成药, 2017, 39(1): 177-180.
- [37] 刘子云,谢东,周刚. 千金苇茎汤加减方辅助治疗支气管扩张症效果及对中医临床症状、肺功能和炎症因子改善情况[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(10): 70-74.
- [38] 叶贵文,钟明,陈惠,等. 萎芩止嗽煎结合针灸治疗支气管扩张合并感染(痰热壅肺证)临床研究[J]. 四川中医, 2023, 41(3): 71-74.
- [39] 纪秀萍,王世伟,高寿青,等. 清肺逐瘀方联合黏液溶解剂治疗支气管扩张症急性加重期患者的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2022, 31(7): 1257-1259.
- [40] 李明爽. 肺力咳合剂联合常规西药治疗支气管扩张伴感染(痰热郁肺证)的临床观察及对NEUT%的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
- [41] 钟云青,王秀峰,但晓霞,等. 款冬花散对支气管扩张症痰热蕴肺证模型大鼠气道炎症的影响[J]. 陕西中医, 2022, 43(4): 416-420.
- [42] 王丽,罗明,赵宁生,等. 清金化痰汤含药血清对支气管扩张大鼠免疫功能及炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 157-160.
- [43] 巩雪,曲妮妮,李金宗. 清金化痰汤治疗支气管扩张症的作用机制[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(10): 1883-1889.
- [44] 吴其标,孙子凯,曹世宏,等. 支扩宁合剂对支气管扩张症大鼠中性粒细胞弹性蛋白酶的作用[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(12): 25-26.
- [45] 吴其标,李素云,封春杰,等. 支扩宁合剂治疗支气管扩张症的疗效及机理研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(1): 79-80.
- [46] 刘贵颖,朱振刚,张慧琪,等. 经支气管镜灌注痰热清注射液治疗支气管扩张症的临床研究[Z]. 天津市: 天津中医药大学第一附属医院, 2015-04-27.
- [47] 温宇龙,王玉光,王旭,等. 加味苍麻丸治疗慢性气道炎症性疾病痰湿蕴肺证 80 例临床观察[J]. 北京中医药, 2021, 40(11): 1247-1251.
- [48] 钟秀君,徐威,方漫兮,等. 反激逆从法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(26): 2861-2864.
- [49] 来薛,蔡哲,敬岳,等. 固本止咳中药对慢性阻塞性肺疾病模型小鼠肺组织中弹性蛋白酶表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7): 2512-2514.
- [50] 刘颖,李志同,王明哲,等. 固本止咳中药对慢性阻塞性肺疾病呼吸道黏膜免疫机制影响研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(11): 213-217.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 杨小钰,张惠勇,邸彩霞,等. 中性粒细胞弹性蛋白酶在支气管扩张中的生物学功能及中药干预研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(9): 57-63.

**Cite this article as:** YANG X Y, ZHANG H Y, DI C X, et al. Research progress on the biological function of neutrophil elastase in bronchiectasis and the intervention of traditional Chinese medicine[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(9): 57-63.