

• 专题论坛 •

基于“壮火食气”探析支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染的病理内涵及治疗指导意义

王晓雨^{1,2} 冯贞贞^{1,2,3} 刘文瑞^{1,2} 李建生^{1,2,3}

¹ 河南中医药大学第一附属医院呼吸科,河南郑州 450003; ² 河南中医药大学第一临床医学院,河南郑州 450003; ³ 河南中医药大学,呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心 / 河南省中医药防治呼吸病重点实验室,河南郑州 450046

通信作者: 冯贞贞, Email: huxifzz@163.com

【摘要】 支气管扩张症是临床常见的难治性下呼吸道疾病之一,铜绿假单胞菌是成人支气管扩张症合并感染最常见的致病菌之一,患者气道内存在的炎症、免疫、感染、结构损伤间的复杂关系被描述为是“恶性漩涡”模型,但目前临床对于此模型中不同病理环节的具体机制及其错综复杂的交互关系认识尚不全面。“壮火食气”理论出自《素问·阴阳应象大论》,可从中医“火”与“气”的角度简单解释患者气道发生的由“气”损到“形”损的病理过程,为阐释支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染的病理机制内涵提供了新思路。病理机制的探索是认识疾病进展及发现新的治疗思路的根本来源,目前西医针对支气管扩张症患者的临床治疗主要围绕抗感染及对症治疗开展,病因靶向疗法及针对性药物虽在不断探索研发,但仍较少应用于临床。中医药作为中华文化的瑰宝,有标本兼顾的优势,其临床疗效及药理价值均值得进一步研究。本文以“壮火食气”经典理论为基础,认识并总结支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染的现代病理机制及中西医治疗研究热点,以期为临床提供参考。

【关键词】 壮火食气; 支气管扩张症; 铜绿假单胞菌; 病理机制; 治疗思路

基金项目: 河南省中医学“双一流”创建科学研究中心专项课题(HSRP-DFCTCM-2023-2-21); 河南省中医药科学研究中心专项课题(2022JDZX102)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.001

To explore the pathological connotation and therapeutic significance of bronchiectasis combined with *Pseudomonas aeruginosa* infection based on "Strengthening fire eating qi"

Wang Xiaoyu^{1,2}, Feng Zhenzhen^{1,2,3}, Liu Wenrui^{1,2}, Li Jiansheng^{1,2,3}

¹ Department of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, Henan, China; ² The First Clinical Medical School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, Henan, China; ³ Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Education Ministry of P.R. China/Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Diseases, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China

Corresponding author: Feng Zhenzhen, Email: huxifzz@163.com

【Abstract】 Bronchiectasis is one of the most common and refractory lower respiratory tract diseases in clinic practice. *Pseudomonas aeruginosa* is the most common frequently isolated pathogen in adults with bronchiectasis complicated by infection. The complex relationship among inflammation, immunity, infection and structural damage in the airway of patients has been described as a "vicious circle" model, but the specific mechanism of different pathological links in this model and their intricate interactions are still not fully understood. The theory of "Strengthening fire eating qi" first appeared in *Su Wen·Yin Yang Ying Xiang Da Lun*, and provides simply explain the "qi" damage to "shape" damage of patients' airway from the perspective of "fire" and "qi" in traditional Chinese medicine, and provide new ideas for explaining the pathological mechanism connotation of bronchiectasis combined with *Pseudomonas aeruginosa* infection. The exploration of pathological mechanism is the fundamental source of understanding disease progression and discovering new treatment ideas. At present, the clinical treatment of Western medicine for patients with bronchiectasis mainly focuses on anti-infection and symptomatic treatment. Although etiological targeted therapies and targeted drugs are constantly explored and developed, they are still rarely applied in clinical practice. As a treasure of Chinese culture, traditional Chinese medicine has the advantage of taking both specimens into consideration, and its clinical efficacy and pharmacological value are worthy of further study. Based on the classical theory of "Strengthening fire eating qi", this review aims to understand and summarize the modern pathological mechanism of bronchiectasis combined with *Pseudomonas aeruginosa* infection and highlights current research hotspots in both Chinese and Western medicine treatment, in order to provide clinical thinking.

【Key words】 Strengthening fire eating qi; Bronchiectasis; *Pseudomonas aeruginosa*; Pathomechanism; Treatment thoughts

Fund program: Scientific Research Project of the Traditional Chinese Medicine (TCM)"Double First-Class" Establishment of Henan Province (HSRP-DFCTCM-2023-2-21); TCM Scientific Research Project of Henan Province (2022JDZX102)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.001

支气管扩张症是一种气道慢性炎症性和感染性疾病,以慢性咳嗽、咳痰、反复感染和呼吸道损伤重构为主要特征^[1]。我国目前尚无大规模支气管扩张症的流行病学调查数据,2022年发表的一项全国性队列研究结果显示,2013至2017年,中国成人支气管扩张症患病率增加了2.31倍,总体患病率以年均32.8%的速度上升^[2]。铜绿假单胞菌是成人支气管扩张症合并感染最常见的致病菌之一^[3],相比于其他常见的下呼吸道病原微生物(如流感嗜血杆菌等),铜绿假单胞菌对支气管扩张症患者病情及预后的影响更大^[4]。目前支气管扩张症的发生发展机制尚未被充分认识,患者气道内存在的炎症、免疫、感染、结构损伤间的复杂关系被描述为“恶性漩涡”模型^[5],针对此模型的具体解释仍有待进一步探索。

“壮火食气”理论出自《素问·阴阳应象大论》,原文旨在阐明药食气味纯厚辛热之品对人体正气的耗伤。随着古今医家对“壮火食气”理论的不断充实与完善,发现该理论与支气管扩张症“恶性漩涡”模型较为契合。因此,本研究基于“壮火食气”理论,从中医学“火”与“气”的角度阐述支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染病程中不同病理环节的相互关系,总结治疗现状,以期为临床提供参考。

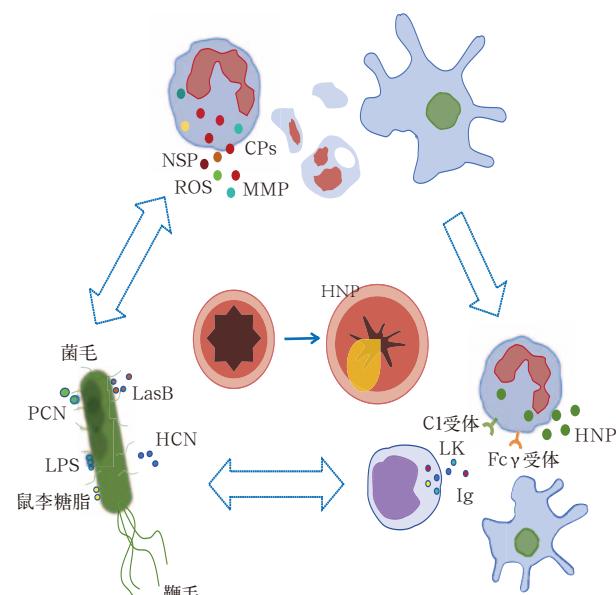
1 “壮火食气”理论内涵

中医学对于“壮火食气”的理解经历了由药食气味到生理之火再到病理之火的过程^[6]。张景岳在《质疑录·论气有余即是火》中云:“人身捍卫冲和不息之谓气,扰乱变动妄行之谓火。火与气,二而一,一而二者也。”其观点认为,“火”与“气”产自体内同一来源,“气”捍卫机体,调和不息,与生理状态下机体免疫防御功能概念相一致;“火”亢扰变动,妄行致害,与病理状态下过度炎症反应概念相吻合。同时,“壮火”的形成不仅有内伤因素,更有外感因素,刘河间的“火热论”中提到“六气皆从火化”,《灵枢·口问》记载“故邪之所在,皆为不足”,表明外感邪气入侵体内而化火亦会耗伤人体正气,与细菌、病毒、真菌等常见生物病原体类致病因素入侵机体导致的一系列病理反应相契合。可见,“壮火”按其

来源分为内源性与外源性,在体内均会导致“食气”的发生,即消耗正气。

2 “壮火食气”现代病理机制阐释

支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染病程由患者气道内存在的过度炎症反应、免疫防御功能下调、病原体致病3个基础环节相互作用,不断推动,已观察到对感染或炎症等单个环节的治疗取得的临床疗效甚微^[7],故三者之间存在复杂的交互关系。“壮火食气”理论有助于阐释不同病理环节之间的相互关系(图1):内源性“壮火”(气道持续存在的过度炎症反应)与外源性“壮火”(铜绿假单胞菌感染时释放大量毒力因子致病)相互助长,均会导致“食气”(气道免疫防御功能的破坏)的发生。《灵枢·百病始生》篇云:“卒然逢疾风暴雨而不病者,盖无虚,故邪不能独伤人。此必因虚邪之风,与其身形,两虚相得,乃客其形。”强调了正气与邪气是疾病发生不可或缺的两方面,解释了“食气”的发生不仅是“壮火”作用的结果,也是外源性“壮火”入侵的重要前提。上述过程不断推动病程进展,最终导致由“气”到“形”的病理变化,即气道由功能性损伤发展为不可逆性结构性损伤重构。



注:CPs 为半胱氨酸蛋白酶,ROS 为活性氧,LPS 为脂多糖,LasB 为弹性蛋白酶 B,HCN 为氰化氢,LK 为淋巴因子

图 1 支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染病理环节关系

2.1 内源性“壮火”——持续过度的炎症反应：

正常的炎症反应是机体防御功能的表现,而支气管扩张症患者气道内显著增多的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukins, IL-6、IL-8、IL-1 β)、白三烯B4(leukotriene B4, LTB4)等促炎因子大量募集中性粒细胞^[8],其过度脱颗粒作用(释放大量蛋白酶、毒性氧自由基及其他炎症介质)及凋亡障碍造成气道功能、结构破坏。

目前国内外相关研究及治疗突破点主要集中在脱颗粒作用下释放的中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)^[9],NE是支气管扩张症患者气道内含量最丰富且水解活力最强的中性粒细胞丝氨酸蛋白酶(neutrophil serine protease, NSP)^[10],可通过降解气道结缔组织成分造成气道结构破坏、黏膜纤毛运动功能减弱,还可促进杯状细胞过度分泌黏液,造成气道黏液潴留。一项前瞻性队列研究显示,支气管扩张症患者痰NE活性与疾病严重程度、未来急性加重风险、细菌负荷呈显著相关性^[11]。

巨噬细胞对凋亡中性粒细胞的识别和吞噬对于缓解炎症反应、避免自身免疫至关重要^[12]。炎症激发状态下,中性粒细胞可通过宿主来源因子、病原体来源因子、局部因素(如组织缺氧)和迁移过程本身延迟凋亡,增强对气道损伤的作用^[13]。此外,大量NE会破坏凋亡细胞表面的磷酸酰丝氨酸,从而阻止巨噬细胞对凋亡细胞的识别吞噬^[14],大量凋亡的中性粒细胞无法被清除,会因继发性坏死和内容物(氧化剂和蛋白酶)的释放进一步加重炎症和气道损伤^[15]。近年来亦有研究表明,气道内辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)与调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)比例失调导致过度炎症反应也在支气管扩张症的发病机制中起重要作用^[16]。

2.2 “食气”——免疫防御功能减弱:

持续过度的炎症反应不仅造成气道组织结构破坏,也造成了固有免疫和获得性免疫功能障碍。支气管扩张症患者气道内中性粒细胞数量丰富,但其吞噬作用却受到阻碍。过量的NE可裂解中性粒细胞表面的病原体识别受体(Fc γ 受体和C1受体)^[17],同时,在中性粒细胞杀灭病原体过程中起根本性作用的防御素(human neutrophil peptide, HNP)可能因胞外浓度过高抑制其吞噬作用,一项研究显示,HNP或多形核中性粒细胞(polymorphonuclear leukocyte, PMN)

体外单独使用时均可发挥抗菌能力,同用时抗菌能力减弱或丧失^[18],这一结果有力证明PMN抗菌功能缺陷与支气管扩张症患者肺中高浓度HNP有关。此外,巨噬细胞功能障碍也是造成病原体清除障碍的重要原因^[15]。除固有免疫外,支气管扩张症患者获得性免疫功能也存在缺陷,早期一项针对成年支气管扩张症患者免疫功能进行全面筛查的研究显示,大部分支气管扩张症患者的免疫球蛋白(immunoglobulins, Ig)、B细胞和Th细胞水平低于正常范围,提示支气管扩张症患者普遍存在免疫功能降低的情况^[19],原因包括先天免疫缺陷疾病和其他机制(如中性粒细胞蛋白酶在气道内裂解Ig^[17])。

目前线粒体功能障碍被认为是慢性呼吸系统疾病[慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肺纤维化、哮喘]的重要致病机制。线粒体为免疫细胞提供能量,参与免疫细胞活化和功能发挥的调控,线粒体功能障碍可能导致免疫细胞功能下降,同时伴有线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)增加、线粒体膜电位降低、线粒体钙超载、线粒体自噬异常等过程,导致一系列包括氧化应激、炎症小体激活、细胞凋亡及衰老异常、代谢重编程等与慢性呼吸系统疾病发生发展相关的病理过程^[20]。相关研究有待进一步深入,线粒体功能障碍与支气管扩张症发生发展的关系同样值得探索。

2.3 外源性“壮火”——铜绿假单胞菌感染:

持续过度的炎症反应及免疫下调造成的气道防御功能受损及黏液潴留状态为铜绿假单胞菌大量繁殖提供了条件,铜绿假单胞菌分泌一系列毒力因子促进细胞黏附和组织侵袭,进一步加重气道炎症及免疫下调。

绿脓菌素(pyocyanin, PCN)属于铜绿假单胞菌分泌型色素,通过氧化应激导致直接的细胞损伤与死亡,也可诱导中性粒细胞趋化因子(IL-8和LTB4),从而引起强烈持续的气道炎症性损伤。此外,PCN还可抑制IL-2的释放、降低T细胞表面IL-2受体的表达,继而抑制B细胞分泌Ig和淋巴细胞的增殖^[21]。弹性蛋白酶B可溶解肺组织表面活性物质、抑制纤毛运动、激活IL-1 β ,从而增加中性粒细胞募集^[22],还通过多种分子机制破坏巨噬细胞吞噬作用和对白细胞的趋化募集,从而下调机体免疫防御功能^[23]。高毒性可扩散的氯化氢分子可抑制细胞有氧呼吸,降低肺功能^[24],并与纤毛功能减

弱及长期气道损伤直接相关^[25]。鼠李糖脂、藻酸盐、脂多糖等也均与促炎因子的释放和巨噬细胞的抑制有关。鞭毛、菌毛部分在细菌的游动、细胞黏附和侵袭作用中至关重要。上述诸多毒力因子在群体感应(quorum sensing, QS)系统的调控下发挥协同作用。此外,治疗过程中抗菌药物的使用不当常导致铜绿假单胞菌从非黏液表型转化为黏液表型^[26],黏液样菌株可通过分泌胞外多糖及蛋白等使铜绿假单胞菌相互黏连形成生物膜黏附于宿主细胞表面,生物膜不仅可发挥物理屏障作用,限制抗菌药物进入,也可发挥化学屏障作用,其基质中的多糖成分藻酸盐通过增加对抗毒素和吞噬细胞的抵抗力、增强有毒氧自由基的保护来降低生物膜对抗菌药物及人类自身防御系统的敏感性^[27]。

3 治疗进展

3.1 清泻内源性“壮火”——缓解过度炎症反应: 中性粒细胞作为气道炎症的始动因素,目前国内研究主要从以下方面开展。**① NE 抑制剂:** 在研的合成类 NE 抑制剂包括小分子多肽类和苯环类化合物^[9],但大多存在选择性不佳、生物利用度低、药效持续时间短等诸多问题,很难应用于临床。**② 抑制 NSP 活化:** NSP 在骨髓中性粒细胞形成过程中被二肽基肽酶 1(dipeptidyl peptidase 1, DPP1)激活并储存在酸性条件下,未活化的 NSP 在成熟中性粒细胞从骨髓释放之前被降解, Brensocatib 是一种口服、选择性、可逆的 DPP1 抑制剂,针对支气管扩张症患者为期 24 周的 WILLOW 试验结果显示,Brensocatib 可明显改善临床结局^[28-29]。单独使用 NE 抑制剂的失败和 WILLOW 试验结果提示,可能需要联合抑制多种 NSP 或在中性粒细胞骨髓释放之前进行抑制才能观察到较好疗效。**③ 调节凋亡及凋亡后的清除:** 促生存蛋白的动态下调可驱动中性粒细胞凋亡和随后的巨噬细胞清除,显著加速炎症的消退,且不会减弱宿主对病原体的防御功能^[13]。能结合增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)域间连接环的 p21 肽,逆转细胞凋亡延迟,加速感染环境(尤其是铜绿假单胞菌感染)中炎症的消退^[12]。

多项动物实验结果显示,清金抗扩饮^[30-31]、支扩宁合剂^[32-33]能显著降低支气管扩张症模型大鼠肺组织 NE、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平,减轻气道扩张和炎症反应。多项临床研究显示,在支气管扩张症

痰热壅肺证的治疗中,清金化痰汤可显著抑制气道炎症因子[TNF- α 、IL-4、IL-6、NE、组织蛋白酶 G(cathepsin G, CG)等]表达与蛋白分解,有效提高临床疗效^[34-35];清补苇茎汤可下调血清炎症因子水平(TNF- α 、IL-8、IL-10、NE)^[36];加味三黄石膏汤可降低血清中 IL-6、LTB4、TNF- α 等炎症因子水平,减轻炎症反应^[37];黄芩泻白散在支气管扩张症肝火犯肺证的治疗中也可有效降低 TNF- α 、IL-6 的表达,抑制炎症反应^[38]。

3.2 补益耗散之“气”——改善免疫防御功能: 临床常用于改善患者免疫功能的药物包括人工合成多肽、细菌溶解产物等。

常见的人工合成多肽有胸腺肽、匹多莫德等,胸腺肽通过促进 T 淋巴细胞分化与成熟从而提高机体获得性免疫应答功能;匹多莫德既可增强自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)的杀伤作用,促进中性粒细胞、巨噬细胞的趋化、吞噬作用,也可通过刺激树突状细胞成熟并释放细胞因子来增加 Th 细胞的数量,还可促进 IL-2 和 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的产生^[39]。一些临床研究也显示,人工合成多肽可改善支气管扩张症患者的免疫功能^[40-41]。细菌溶解产物泛福舒广泛用于预防慢性呼吸系统疾病的急性发作或加重,可增加细胞因子的合成和 Ig 的分泌、刺激外周血单核细胞和气道内巨噬细胞活性、加快 T 淋巴细胞成熟分化、促进 IFN- γ 的产生等,同时作用于固有免疫和获得性免疫发挥疗效,改善支气管扩张症患者免疫功能及预后^[42]。

李东垣在《脾胃论》中提出了气火关系失调导致疾病发生的理论——“火与元气不两立,一正则一负”,基于此理论,研究显示,旨在补脾培元、扶正祛邪的补脾清肺汤在支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染患者治疗中发挥了较好的临床疗效,但并未发现其对免疫细胞及 Ig 的影响^[43];参芪扶正注射液可改善 Th17/Treg 免疫失衡,使患者血清及气道中 Th17 水平下降, Treg 水平升高^[44]。中医药在扶助正气方面一直有独到的优势,临床疗效显著,但针对具体成方在改善支气管扩张症患者免疫功能方面的药理机制研究较为匮乏。

3.3 祛散外源性“壮火”——铜绿假单胞菌清除及长期抗菌治疗: 英国胸科协会指南^[45]建议初次分离出铜绿假单胞菌且病情进展的支气管扩张症患者应彻底清除铜绿假单胞菌,但受抗菌药物

全身不良反应风险、耐药风险的影响,目前国内仅约 30% 的患者能实现铜绿假单胞菌的清除治疗^[46]。铜绿假单胞菌清除治疗失败已成为全球关注的主要问题,目前针对铜绿假单胞菌致病及耐药提出的一些新的治疗策略包括:诱导生物膜分散(小分子抑制剂、植物化学物质、噬菌体疗法、光动力疗法、抗菌肽、单克隆抗体和纳米颗粒等)、抑制 QS 系统(呋喃酮、群体灭活酶等)、毒力因子抑制剂等^[47]。长期使用低剂量大环内酯类治疗铜绿假单胞菌慢性感染的临床疗效已得到共识。研究显示,低于最低抑菌浓度的大环内酯类可增加铜绿假单胞菌对内源性和外源性亚硝化压力的敏感性,使其更易被宿主固有免疫系统清除,还可通过调节中性粒细胞功能降低炎症反应对气道的损伤^[48-49]。阿奇霉素被证实可与细菌核糖体相互作用,导致直接或间接抑制与毒力、群体感应、生物膜形成和内在抗菌药物耐药性有关的特定基因亚群表达^[50]。近年来,吸入性抗菌药物凭借肺部血药浓度高、不良反应少等优点,成为国外支气管扩张症治疗研究的重点,但我国吸入抗菌药物研发处于起步阶段,临床推荐可供选择的吸入抗菌药物仅有妥布霉素吸入溶液和注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠(临床实际雾化比例很低)^[46]。随着需求的增加和临床认可度的提高,仍需进一步探索适合中国支气管扩张症患者的新型吸入抗菌药物和个体化给药方式。

诸多中草药提取物被证明对铜绿假单胞菌有良好的抑制作用,如黄连素、黄芩苷、橄榄叶提取物、艾叶白鲜皮茄根的混合干馏油、槲皮素等可抑制生物膜的产生及 QS 系统;鱼腥草素、黄芩苷等可抑制毒力因子的产生;其他多种苯丙素类、黄酮类、萜类、生物碱类中药活性成分也被发现可通过抑制 QS 系统进而调节铜绿假单胞菌致病性及耐药性^[51]。

4 讨 论

4.1 西医治疗支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染效果显著,但仍面临挑战:西医治疗方面一直重视急性加重期强化抗感染及对症缓解性处理,而轻视稳定期长期综合性控制性管理^[52],近年来,病因学的探索为临床提供了新思路,但仍需更多研究将其转化为可普及的新疗法:**①抗炎治疗是支气管扩张症类慢性炎症性呼吸道疾病治疗的基石,临床常用抗菌药物如激素、白三烯受体拮抗剂等在支气管扩张症的治疗中因不良反应或缺乏相关疗效研究等原因并不被推荐使用^[53]。中性粒细胞靶向治疗是**

支气管扩张症抗炎的重要方向,在研 NE 抑制剂多存在药效和药代动力学缺陷,也提示针对中性粒细胞成熟或脱颗粒之前酶的合成、凋亡及凋亡后清除的靶向治疗可能是疗效较好的研究新方向。**②改善免疫的药物相对较少,已有药物也缺乏大样本高质量临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)**进一步证实其疗效。NE 的抑制及 HNP 的调节或许可为改善固有免疫而不加重炎症的治疗目标提供新方向。**③目前大环内酯类抗菌药物的多种作用机制为临床治疗难治性支气管扩张症提供了新思路,但其安全性和有效性仍需进一步研究,而抗感染治疗中不良反应较少的吸入性抗菌药物治疗以及不断被探索的常规抗菌药物以外的新疗法也需进一步转化为临床研究及应用。**

4.2 “壮火食气”理论为阐释支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染病理机制内涵提供新思路:病理机制的探索是认识支气管扩张症进展及发现新治疗思路的根本来源,目前机制探索仍不全面。临床证据和文献研究表明,支气管扩张症仍是一种异质性、复杂性和进行性疾病^[54],可见目前临床对于支气管扩张症病程中不同病理环节的具体机制及其错综复杂的交互关系认识仍不全面,这也是造成临床缺乏病因靶向疗法及针对性药物的主要原因。“壮火食气”理论为阐释支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染病程中炎症、免疫、感染相互影响最终导致永久性气道结构破坏的现代病理学机制内涵提供了新思路,“壮火”与“食气”相互胶着、相互积损,出现“因火至虚,因虚生火”的交互关系,不断推动支气管扩张症患者下呼吸道由“气”损到“形”损的病理进展。

4.3 “壮火食气”理论对中医药治疗支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染的指导意义:中医药治疗支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染有独特优势,可澄源化痰、清热泻肺、益气扶正。“壮火食气”理论指导下对于“气”“火”关系的调和充分发挥了中医急则治标、缓则治本、标本同治的治疗特色。**①支气管扩张症属中医学“肺痈”“肺痿”等病症范畴,“热”“气虚”为其主要证素,兼顾“壮火”及“所食之气”的治则不仅有中医经典理论及辨证体系作为支撑,同时也经诸多临床试验证实疗效,且中药复方多有一方多效的特色,与西医治疗常存在的用药矛盾及联合用药带来的不良反应相比存在显著优势。但当前中医药临床试验多存在样本量较小、研究设**

计不规范等问题,高质量临床研究及循证证据的缺乏导致目前尚缺乏认可度高、临床应用广泛的中药复方。②经典理论指导下的中医药治疗思路不仅需要临床试验提供证据支撑,也需要更精确的药理机制研究为其提供更为客观的依据,同时,中药药理机制研究可充分发挥中西医协同增效作用。但目前此方面的研究较少且多集中于单味中药或提取物的研究,中药多组分协同作用或复方的机制探讨研究有待丰富。

支气管扩张症合并铜绿假单胞菌感染病程中“炎症—免疫—感染”关系十分复杂,本文基于“壮火食气”理论对其现代病理机制的阐释仍存在一定的局限性,期待未来更多研究可为其提供更加具体全面的科学解释及更加丰富的治疗手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王辰,陈荣昌,代华平,等.呼吸病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2022:74.
- [2] Feng JN, Sun LN, Sun XY, 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. DOI: 10.1186/s12931-022-02023-8.
- [3] Duff RM, Simmonds NJ, Davies JC, et al. A molecular comparison of microbial communities in bronchiectasis and cystic fibrosis [J]. Eur Respir J, 2013, 41 (4): 991–993. DOI: 10.1183/09031936.00052712.
- [4] McDonnell MJ, Jary HR, Perry A, et al. Non cystic fibrosis bronchiectasis: a longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance [J]. Respir Med, 2015, 109 (6): 716–726. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.021.
- [5] Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity [J]. Lancet, 2018, 392 (10150): 880–890. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7.
- [6] 杨巧丽,郑好飞,刘颖.“壮火食气,少火生气”对“火”病和“气”病的指导意义[J].中医学报,2020,35(12):2514–2517. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2020.12.553.
- [7] Burge PR, Chotirmall SH. "Can't stop the feeling": symptoms as the key to trial success in bronchiectasis? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201 (12): 1461–1462. DOI: 10.1164/rccm.202003-0632ED.
- [8] 李德经,卞涛.支气管扩张合并慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J].国际呼吸杂志,2018,38(16):1269–1272. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.16.014.
- [9] 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].药学学报,2023,58(4):909–918. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-1116.
- [10] 姚璐,徐继前,杨小博,等.中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在脓毒症中作用的研究进展[J].中华危重病急救医学,2022,34(11):1209–1212. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220419-00389.
- [11] Chalmers JD, Moffitt KL, 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. DOI: 10.1164/rccm.201605-1027OC.
- [12] Marteyn BS, Burge PR, Meijer L, et al. Harnessing neutrophil survival mechanisms during chronic infection by *Pseudomonas aeruginosa*: novel therapeutic targets to dampen inflammation in cystic fibrosis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 243. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00243.
- [13] Lucas CD, Dorward DA, Tait MA, et al. Downregulation of Mcl-1 has anti-inflammatory pro-resolution effects and enhances bacterial clearance from the lung [J]. Mucosal Immunol, 2014, 7 (4): 857–868. DOI: 10.1038/mi.2013.102.
- [14] Vandivier RW, Fadok VA, Hoffmann PR, et al. Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis [J]. J Clin Invest, 2002, 109 (5): 661–670. DOI: 10.1172/JCI13572.
- [15] Hodge S, Upham JW, Pizzutto S, et al. Is alveolar macrophage phagocytic dysfunction in children with protracted bacterial bronchitis a forerunner to bronchiectasis? [J]. Chest, 2016, 149 (2): 508–515. DOI: 10.1016/j.chest.2015.10.066.
- [16] Xie CL, Wen YT, Zhao YJ, et al. Clinical features of patients with bronchiectasis with comorbid chronic obstructive pulmonary disease in China [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6805–6811. DOI: 10.12659/MSM.917034.
- [17] 程克斌,徐金富,李惠萍.支气管扩张症的免疫调节机制及其免疫调节治疗进展[J].国际呼吸杂志,2019,39(6):457–461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.06.012.
- [18] Voglis S, Quinn K, Tullis E, et al. Human neutrophil peptides and phagocytic deficiency in bronchiectatic lungs [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180 (2): 159–166. DOI: 10.1164/rccm.200808-1250OC.
- [19] King PT, Hutchinson P, Holmes PW, et al. Assessing immune function in adult bronchiectasis [J]. Clin Exp Immunol, 2006, 144 (3): 440–446. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03091.x.
- [20] Zhou WC, Qu J, Xie SY, et al. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5188306. DOI: 10.1155/2021/5188306.
- [21] Hall S, McDermott C, Anoopkumar-Dukie S, et al. Cellular effects of pyocyanin, a secreted virulence factor of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Toxins (Basel), 2016, 8 (8): 236. DOI: 10.3390/toxins8080236.
- [22] Sun J, LaRock DL, Skowronski EA, et al. The *Pseudomonas aeruginosa* protease LasB directly activates IL-1 β [J]. EBioMedicine, 2020, 60: 102984. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102984.
- [23] Bastiaert F, Kheir S, Saint-Criq V, et al. *Pseudomonas aeruginosa* LasB subverts alveolar macrophage activity by interfering with bacterial killing through downregulation of innate immune defense, reactive oxygen species generation, and complement activation [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1675. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01675.
- [24] Ryall B, Davies JC, Wilson R, et al. *Pseudomonas aeruginosa*, cyanide accumulation and lung function in CF and non-CF bronchiectasis patients [J]. Eur Respir J, 2008, 32 (3): 740–747. DOI: 10.1183/09031936.00159607.
- [25] Nair C, Shoemark A, Chan M, et al. Cyanide levels found in infected cystic fibrosis sputum inhibit airway ciliary function [J]. Eur Respir J, 2014, 44 (5): 1253–1261. DOI: 10.1183/09031936.00097014.
- [26] Dhand R. The rationale and evidence for use of inhaled antibiotics to control *Pseudomonas aeruginosa* infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2018, 31 (3): 121–138. DOI: 10.1089/jamp.2017.1415.
- [27] 杨婧,陈丽华.铜绿假单胞菌生物被膜与宿主免疫的关系[J].中国微生态学杂志,2017,29(7):861–865. DOI: 10.13381/j.cnki.cjem.201707027.
- [28] Kreideweiss S, Schänzle G, Schnapp G, et al. BI 1291583: a novel selective inhibitor of cathepsin C with superior *in vivo* profile for the treatment of bronchiectasis [J]. Inflamm Res, 2023, 72 (8): 1709–1717. DOI: 10.1007/s00011-023-01774-4.
- [29] Cipolla D, Zhang J, Korkmaz B, et al. Dipeptidyl peptidase-1 inhibition with brensocatib 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. DOI: 10.1186/s12931-023-02444-z.
- [30] 汤军,甄利波,钱华,等.清金抗扩饮对支气管扩张模型大鼠的白细胞、中性粒细胞及其弹性蛋白酶作用探讨[J].国际中医中药杂志,2012,34(4):317–320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.

- 1673–4246.2012.04.009.
- [31]甄利波,汤军,钱华,等.清金抗扩饮对支气管扩张症模型大鼠肺组织基质金属蛋白酶-9及其组织抑制物的作用研究[J].中华中医药学刊,2013,31(5):1079–1081,1222–1223. DOI:10.13193/j.archtcm.2013.05.121.zhenlb.060.
- [32]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):1217–1218. DOI:10.3969/j.issn.1008–0805.2005.12.006.
- [33]吴其标,李焕仪,卢金福.支扩宁合剂对支气管扩张症大鼠肺组织基质金属蛋白酶-9基因表达的影响[J].上海中医药大学学报,2008,22(5):52–54. DOI:10.3969/j.issn.1008–861X.2008.05.016.
- [34]李志成,王丽彦,刘瑶,等.清金化痰汤联合西医常规疗法治疗支气管扩张症急性加重期临床研究[J].国际中医中药杂志,2020,42(6):547–551. DOI:10.3760/cma.j.cn115398–20190816–00110.
- [35]狄冠麟,朱振刚,郑延龙.清金化痰汤加减治疗支气管扩张症急性加重期痰热蕴肺证的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(1):98–103. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20191632.
- [36]袁沙沙,石霞,王冰,等.清补苇茎汤治疗稳定期支气管扩张症伴气道黏液高分泌患者的临床疗效[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(1):97–104. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20230192.
- [37]洪波,孙鸣欢,胡旭贞,等.加味三黄石膏汤对痰热壅肺型支气管扩张症疗效及炎性因子影响研究[J].中华中医药学刊,2023,41(2):181–184. DOI:10.13193/j.issn.1673–7717.2023.02.040.
- [38]蒋胜利,秦胜男,顾焱,等.黄芩泻白散辅助治疗对支气管扩张症急性加重期患者肺功能及炎症指标的影响[J].中国中医急症,2021,30(3):507–509. DOI:10.3969/j.issn.1004–745X.2021.03.036.
- [39]Puggioni F, Alves-Correia M, Mohamed MF, et al. Immunostimulants in respiratory diseases: focus on Pidotimod [J]. Multidiscip Respir Med, 2019, 14: 31. DOI:10.1186/s40248–019–0195–2.
- [40]余晓丹,刘波.胸腺肽 α 1对稳定期支气管扩张患者免疫功能及临床疗效的作用[J].中国现代药物应用,2014,8(21):4–6. DOI:10.14164/j.cnki.cn11–5581/r.2014.21.241.
- [41]陈生,熊广,谢纬.匹多莫德颗粒治疗急性支气管扩张临床疗效及免疫功能变化观察[J].中国老年保健医学,2009,7(6):39–40. DOI:10.3969/j.issn.1672–4860.B.2009.06.023.
- [42]陈博智,谭翩翩,饶磊.泛福舒对中重度支气管扩张症临床疗效的探讨[J].国际医药卫生导报,2011,17(3):317–319. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007–1245.2011.03.026.
- [43]袁沙沙,王宁,苗青.补脾清肺汤治疗铜绿假单胞菌定植支气管扩张症患者的临床疗效[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(24):118–124. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20212493.
- [44]杨丽莉,王兆邦,陈芳,等.参芪扶正注射液对支气管扩张症伴铜绿假单胞菌感染患者Th17/Treg免疫失衡的影响[J].广东药科大学学报,2021,37(6):115–119. DOI:10.16809/j.cnki.2096–3653.2021090212.
- [45]Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults [J]. Thorax, 2019, 74(Suppl 1):1–69. DOI:10.1136/thoraxjn1–2018–212463.
- [46]刘学东,隋风翔,刘菁.吸入抗生素在支气管扩张症中的应用现状[J].中国临床药理学杂志,2023,39(14):2107–2110. DOI:10.13699/j.cnki.1001–6821.2023.14.028.
- [47]Tuon FF, Dantas LR, Suss PH, et al. Pathogenesis of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: a review [J]. Pathogens, 2022, 11(3):300. DOI:10.3390/pathogens11030300.
- [48]Shimizu T, Miyoshi-Akiyama T, Ogura K, et al. Effect of Sub-MICs of macrolides on the sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to nitrosative stress: effectiveness against *P. aeruginosa* with and without multidrug resistance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(10):e01180–20. DOI:10.1128/AAC.01180–20.
- [49]Bystrzycka W, Manda-Handzlik A, Sieczkowska S, et al. Azithromycin and Chloramphenicol diminish neutrophil extracellular traps (NETs) release [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12):2666. DOI:10.3390/ijms18122666.
- [50]Imperi F, Leoni L, Visca P. Antivirulence activity of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Front Microbiol, 2014, 5: 178. DOI:10.3389/fmicb.2014.00178.
- [51]高磊,童浩文,梁跃辉,等.基于铜绿假单胞菌群体感应系统的潜在抗菌中草药筛选研究[J].天然产物研究与开发,2022,34(5):772–779,760. DOI:10.16333/j.1001–6880.2022.5.005.
- [52]徐金富,林洁璐,瞿介明.中国支气管扩张症诊治现状及面临的挑战[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(1):8–10. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001–0939.2017.01.003.
- [53]支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):311–321. DOI:10.3760/cma.j.cn112147–20200617–00717.
- [54]Vidaillac C, Chotirmall SH. *Pseudomonas aeruginosa* in bronchiectasis: infection, inflammation, and therapies [J]. Expert Rev Respir Med, 2021, 15(5): 649–662. DOI:10.1080/17476348.2021.1906225.

(收稿日期:2025–01–05)

(责任编辑:邸美仙)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国中西医结合急救杂志》关于文后参考文献著录格式的写作要求

按GB/T 7714–2015《信息与文献 参考文献著录规则》执行,采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用,确需引用时,可将其在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过3人全部著录;超过3人可以只著录前3人,后依文种加表示“,”等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点。不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”“and”等连词。题名后标注文献类型标志,文献类型和电子资源载体标志代码参照GB/T 3792–2021《信息与文献 资源描述》。外文期刊名称用缩写,可以采用国际医学期刊编辑委员会推荐的NLM's Citing Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>)中的格式;中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码,对有DOI编号的文章必须著录DOI,列于末尾。参考文献必须由作者与其原文核对并无误。示例如下:

- [1] 鲍强,周明根,廖文华,等.低磷血症对机械通气患者脱机的影响[J].中华危重病急救医学,2021,33(7):821–825. DOI:10.3760/cma.j.cn121430–20210204–00208.