

【 综述 】

中药治疗感染后咳嗽的作用机制研究进展

卢 朋^{1,2,3}, 韩 梁^{2,3}, 白 雷², 韩彦琪^{2,3}, 朱雨晴^{1,2,3}, 李 新^{2,3}, 张 娴^{2,3}, 徐为人^{2*}, 张铁军^{2,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津市中药质量标志物重点实验室, 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300462

3. 和光中药科技(天津)有限公司, 天津 300462

摘 要: 咳嗽为呼吸道感染后常见的症状之一, 因其在临床长期存在, 且反复难治, 严重影响了患者的生活质量。感染后咳嗽(PIC)是指上呼吸道感染后, 急性期症状消失, 咳嗽仍然迁延不愈, 其临床表现为持续 3~8 周的刺激性干咳或伴有少量白色黏液痰。近年来, 随着新型冠状病毒(SARS-CoV-2)、流感病毒、支原体等引发的上呼吸道感染疾病呈流行趋势, 感染后咳嗽(PIC)的发病率呈逐年上升态势, 如何高效治疗 PIC 成为一大难题。中药具有多途径、多靶点的生物活性, 在 PIC 治疗方面有不良反应少、用药灵活性高、患者依从性好等优势。但目前, PIC 发生发展的具体机制尚未完全阐明, 中药治疗 PIC 的相关机制也是近年来的研究热点, 目前比较明确的机制包括抑制气道炎症、抑制神经源性炎症、抑制花生四烯酸代谢、抑制咳嗽传导等。对 PIC 的发生发展机制及中药治疗 PIC 的机制研究进展进行综述, 以期寻找开发 PIC 的高效治疗中药提供理论依据。

关键词: 感染后咳嗽; 中药; 神经源性炎症; 气道炎症; 花生四烯酸代谢; 咳嗽传导; 甘草苷; 汉黄芩素; 金振口服液; 痰热清注射液

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)03-0757-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.022

Mechanism and research process on treatment for post-infectious cough by traditional Chinese medicine

LU Peng^{1,2,3}, HAN Liang^{2,3}, BAI Lei², HAN Yanqi^{2,3}, ZHU Yuqing^{1,2,3}, LI Xin^{2,3}, ZHANG Xian^{2,3}, XU Weiren², ZHANG Tiejun^{2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Huguang TCM Technology (Tianjin) Co., Ltd., Tianjin 300462, China

Abstract: Cough is one of the common symptoms after respiratory tract infection, which seriously affects the quality of life of patients because of its long-term clinical presence and repeated intractability. Post-infectious cough (PIC) refers to an upper respiratory tract infection in which the symptoms of the acute phase disappear and the cough remains prolonged, and its clinical manifestation is an irritating dry cough or accompanied by a small amount of white mucus sputum that lasts for three to eight weeks. In recent years, with the epidemic trend of upper respiratory tract infections caused by novel coronavirus (SARS-CoV-2), influenza virus, mycoplasma, etc.,

收稿日期: 2024-12-02

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(U21A20406)

作者简介: 卢 朋, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: 2985554817@qq.com

*通信作者: 徐为人, 博士生导师, 研究员, 研究方向为中药药理, E-mail: xuwrjtj@163.com

张铁军, 研究员, 研究方向为中药新药研发及中药大品种二次开发。E-mail: zhangtj@tjipr.com

the incidence of PIC has been on the rise year by year, and how to treat PIC efficiently has become a major problem. Traditional Chinese medicine, with its multi-pathway and multi-target biological activity, has unique advantages in PIC treatment, such as fewer adverse reactions, higher flexibility in medication administration, and better patient compliance. However, the specific mechanism of PIC development has not yet been fully elucidated, and the mechanisms related to the treatment of PIC by traditional Chinese medicine have also been a research hotspot in recent years, and the mechanisms that have been clarified so far include the inhibition of airway inflammation, inhibition of neurogenic inflammation, inhibition of arachidonic acid metabolism, and the inhibition of cough conduction. The research progress on the development mechanism of PIC and the mechanism of traditional Chinese medicine for the treatment of PIC is summarized in order to provide a theoretical basis for finding and developing highly effective therapeutic traditional Chinese medicines for PIC.

Key words: post-infectious cough; traditional Chinese medicine; neurogenic inflammation; airway inflammation; arachidonic acid metabolism; cough conduction; glycyrrhizin; hanhuangqin; Jinzhen Oral Liquid; Tanreqing Injection

咳嗽是指胸腔突发性地吸气收缩,肺内压升高,造成肺部猛烈释放空气的动作,通常伴随声音。作为呼吸道的一种运动反射行为,咳嗽一方面能清除喉部、气管和支气管中的分泌物,如黏液、异物颗粒及传染性微生物^[1],是维持肺部健康的重要防御机制;另一方面它可能会被病原体利用,促进疾病的传播。过度咳嗽会导致呕吐^[2]、肺炎^[3]、肋骨骨折^[4]、气胸^[5]、抑郁^[6]等其他并发症。感染后咳嗽(PIC)是指上呼吸道感染后,急性期症状消失,咳嗽仍然迁延不愈,具有一定的自限性。其临床表现为持续 3~8 周的刺激性干咳或伴有少量白色黏液痰^[7],通常由病毒^[8]、细菌^[9]、支原体^[10]、真菌^[11]等因素诱发。据报道^[12],在有上呼吸道感染史的成年人中, PIC 患者已从 11% 增加到 25%,与成人相比,儿童的 PIC 发病率更高,占儿童慢性咳嗽的 39.4%。目前, PIC 发生发展的具体机制尚未完全阐明,临床治疗以镇咳药、抗组胺药和减充血药为主^[12],存在用药针对性差、治疗周期长等缺点。

中药作为中华民族的瑰宝,在治疗过程中具有不良反应少、用药灵活性高等优点。其中,射干提取液、苏黄止咳胶囊、蝉芩颗粒、祛风宣肺方等中药及复方在治疗 PIC 方面效果显著,广泛应用于临床。经历新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的疫情冲击后,面对目前亦或未来可能出现的未知生物感染后引发的咳嗽,仍缺乏较为高效的治疗方法和临床经验。因此,阐明 PIC 的发生发展机制,并发现有针对性的高效、安全的治疗药物会使临床更多患者获益。本文对已知的 PIC 的发生发展机制进行总结,为阐明 PIC 的确切机制提供参考,并对中药治疗 PIC 的机制研究进行综述分析,以期对 PIC 的治疗及新药开发提供参考。

1 PIC 的发生发展机制

明代《景岳全书·咳嗽》提出“以余观之,则咳嗽之要,止为二证……一曰外感,一曰内伤,而尽之矣”,将咳嗽分为外感咳嗽和内伤咳嗽 2 大类。

《素问·咳论》记载“五脏六腑皆令人咳,非独肺也”,脏腑生理功能失调,内邪干肺是内伤咳嗽的病因。中医古籍中并无 PIC 的相关记载,现代中医学家在上述理论的基础上归纳 PIC 的中医病因病机可能涉及外邪、正气不足及脏腑功能失调。

现代医学研究认为,当气道中的感觉神经元感知刺激后,会根据其生理敏感性分别在 C/A δ 纤维、A δ /A β 纤维范围内传导,通过脑干的处理转化为运动输出,产生咳嗽行为^[13]。此外,迷走神经的感觉信息可通过中枢神经系统网络从脑干上升到大脑皮层,对产生的咳嗽冲动进行自主调节,选择自愿或抑制咳嗽^[14]。因此,咳嗽虽然被认为是一种运动反射,但潜在的神经生理学是高度复杂的,通常依赖于神经轴各级的活动^[15]。病原体所致的 PIC 的传导机制主要包含 2 个方面:炎症及致咳相关因子的生成、咳嗽的传导,具体机制示意图见图 1。

1.1 炎症及致咳相关因子的生成

伴随着病原体入侵呼吸道的上皮细胞,机体的神经、免疫系统会释放大量的炎症因子杀死外来异物,调节机体的生理平衡。同时,炎症风暴产生的致咳相关因子可能会进一步加剧咳嗽反射。

白细胞介素类炎症因子具有广泛的生理学活性,在机体的免疫调节中发挥重要作用。在 PIC 的大鼠模型中,支气管肺泡灌洗液(BALF)中白细胞介素-1 β (IL-1 β)的含量显著增加^[16]。临床研究表明,82 例肺炎支原体感染后慢性咳嗽患儿的血清中白细胞介素-6(IL-6)水平明显升高,对症治疗炎症因子 IL-6 的含量明显降低,缓解了咳嗽症状^[17]。

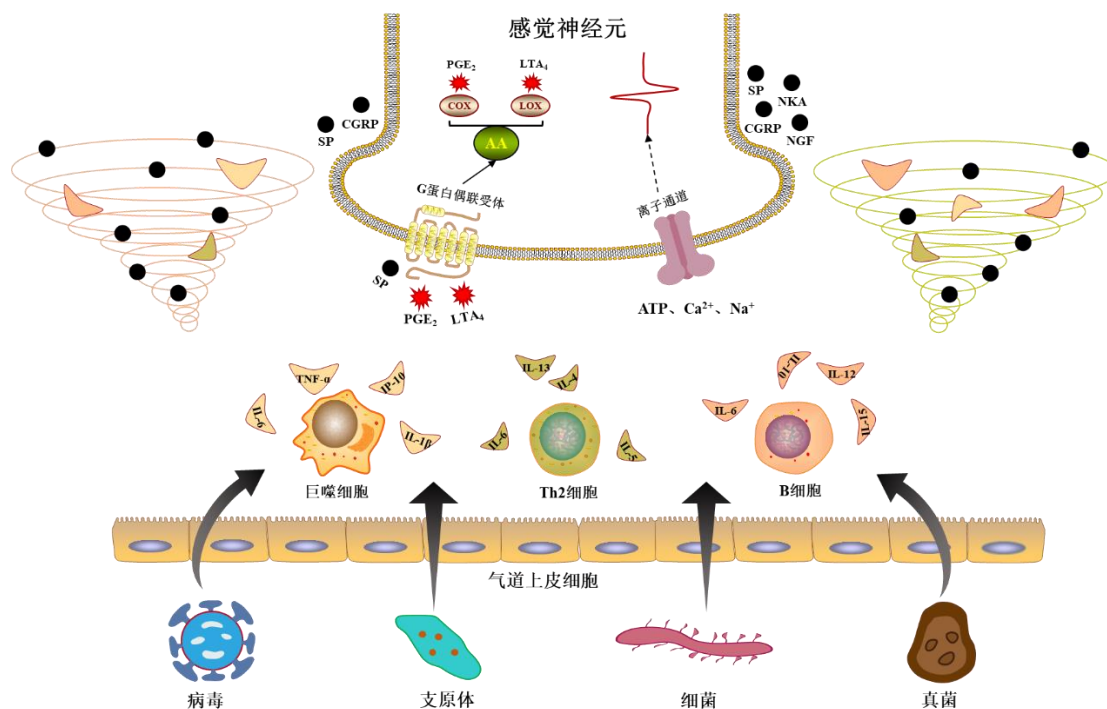


图 1 PIC 的激活转导机制

Fig. 1 Mechanism of PIC activation transduction

肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 作为一种由单核巨噬细胞产生的炎症因子, 可通过增强中性粒细胞、T 细胞等免疫活性参与机体的免疫应答的途径抵抗病原体感染。最新的 1 项研究显示, 肺炎支原体肺炎痰热闭肺证患儿的血清中 TNF- α 、IL-6 含量明显升高^[18]。 γ -干扰素诱导蛋白 10 (IP-10) 是 CXC 趋化因子家族成员之一, 具有诱导 T 细胞、单核细胞、自然杀伤 (NK) 细胞定向迁移至炎症部位发挥抗炎或促炎的生物学功能^[19]。据报道, IP-10 与呼吸道病原微生物感染及疾病进程密切相关^[20]。

当 C 纤维受到刺激产生神经冲动时, 会激发 P 物质 (SP)、降钙素基因相关肽 (CGRP)、神经激肽 A (NKA)、神经生长因子 (NGF) 等神经肽类物质的释放, 进而作用于气道平滑肌细胞及炎症细胞, 产生神经源性炎症^[21]。以速激肽家族重要成员 SP 为主的神经肽含量升高为特点的气道神经源性炎症是病毒感染后咳嗽的重要特征^[22]。研究显示, 在 PIC 大鼠的血清、肺组织、BALF 中神经肽降解酶 (NEP) 活性降低, SP、CGRP 的含量明显升高^[23]。

由神经免疫系统分泌的神经肽类物质可刺激磷脂酶 A₂ (PLA₂), 激活花生四烯酸代谢途径使前

列腺素 E₂ (PGE₂)、白三烯 A₄ (LTA₄)、血栓素 A₂ (TXA₂) 等致咳相关因子的合成增加, 诱发咳嗽反射^[24]。其中, PGE₂ 可以直接刺激肺部无髓鞘感觉 C 纤维诱发咳嗽, LTA₄ 及其衍生物通过与靶细胞膜上的受体结合而发挥致炎作用^[25-26]。

1.2 咳嗽的传导

咳嗽传导具有广泛的神经生理学基础和复杂的大脑调控机制, 本文主要综述与之相关的离子通道和 G 蛋白耦联受体。

1.2.1 离子通道 瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 是首个被证实能介导豚鼠咳嗽反射的瞬时受体电位 (TRP) 通道, 同时也是神经源性炎症 (传出功能) 的关键因素^[27]。它可以感知温度、炎症因子和辣椒素等刺激, 激活咳嗽感受器^[28]。Xu 等^[29]采用脂多糖 (LPS) 滴鼻+暴露于香烟烟雾的方式建立了 PIC 小鼠模型, 观察到在模型小鼠中 TRPV1 基因和蛋白的表达显著升高。TRPV1 和瞬时受体电位锚蛋白 1 (TRPA1) 通常在支配气道的伤害感觉神经元中共同表达, 尤其是与咳嗽密切相关的颈静脉 C 纤维上^[30]。作为一种对冷温度敏感的离子通道, TRPA1 的激活是寒冷环境下豚鼠咳嗽高反应性加重的主要原因^[31]。瞬时受体电位 M8

(TRPM8) 经常被薄荷醇、低温和压力等激活^[32], 通过控制细胞内 Ca^{2+} 浓度调节咳嗽反射^[33]。薄荷醇作为 TRPM8 的激动剂之一, 是许多非处方止咳药中常用成分, 也常被添加在香烟之中抑制刺激^[34]。瞬时受体电位香草酸亚型 4 (TRPV4) 的激动剂之一 GSK1016790A 已被证实可诱导结节神经元中 Ca^{2+} 水平依赖性增加, 诱导豚鼠、小鼠和人迷走神经感觉神经的去极化, 引起明显的支气管痉挛, 诱发咳嗽。

此外, 从气道受损或发炎组织释放的腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP) 可通过作用于初级传入神经元的配体门控 P2X3 离子通道受体, 触发去极化和动作电位进而诱发咳嗽冲动^[35]。电压门控钠通道 (NaV) 是动作电位启动和传导的必需通道, 阻断感觉神经中的 NaV 可阻止动作电位传导至中枢神经系统, 从而抑制咳嗽^[36]。当联合阻断 NaV1.7 和 NaV1.8 通道后, C 纤维动作电位的激活受到抑制, 进而缓解某些病理性咳嗽^[37]。

1.2.2 G 蛋白耦联受体 神经激肽 1 受体 (NK-1R) 作为首个速激肽 SP 高选择性和亲和力的受体, 在外周感受器和中枢神经调节引发的咳嗽中均能发挥作用^[38]。当 SP 渗入脑干的神经孤束核与 NK-1R 结合后, 可促使核内谷氨酸能信号增强, 强化咳嗽反射^[39]。研究显示豚鼠 C 纤维依赖性咳嗽^[40]以及柠檬酸诱导的咳嗽^[41]均能被 NK-1R 拮抗剂逆转。

半胱氨酸白三烯受体 (Cys LTR) 是炎症介质白三烯发挥生物学效应的依赖性受体之一, 有 Cys LTR1 和 Cys LTR2 两种类型, 其中, Cys LTR1 与炎症反应密切相关, 可识别白三烯 C4、D4 和 E4^[42]。研究表明, Cys LTR1 受体拮抗剂孟鲁司特可以减少 SARS-CoV-2 感染后咳嗽以及其他肺部并发症的发生^[43]。

前列腺素 E 受体 3 (PTGER3) 是 PGE_2 诱发咳嗽的主要介质^[44]。 PGE_2 已被证明在呼吸系统中同时具有促炎和保护性支气管扩张作用^[45], 当气道中存在 PGE_2 时, 咳嗽反射会明显增强^[46]。此外, PTGER3 拮抗剂可剂量依赖性地减少柠檬酸诱导的咳嗽^[47]。

2 中药治疗 PIC 的相关机制

现代中医认为 PIC 病因可从“风邪致病”“正气不足”“脏腑失调”等方面论述, 其中与风邪的关系尤为密切, 风邪通过口鼻或皮肤进入, 影响肺的宣发肃降功能, 肺气上逆导致咳嗽, 治疗时主要通过祛风解毒的方法。

在整体观念、辨证论治的指导下, 中医常通过针灸、穴位贴敷、拔罐等方式进行外治; 通过抑制气道炎症、抑制神经源性炎症、抑制花生四烯酸代谢、抑制咳嗽传导等途径进行中药内治。

2.1 抑制气道炎症

甘草苷是从甘草中分离得到的一种黄酮类化合物, 具有抗炎、止咳的生物活性^[48-49]。陈千等^[50]通过采用烟熏+脂多糖 (LPS) 滴鼻+甲状腺素 ig+辣椒素雾化诱咳方式构建 PIC (肺阴虚证) 小鼠模型, 分别给予 25、50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的甘草苷混悬液进行 ig 给药治疗, 结果表明, 甘草苷中、高剂量组通过减少气道中 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、白细胞介素-13 (IL-13)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 炎症因子的释放, 减轻气道炎症, 减少对咳嗽中枢的刺激达到止咳的效果。鸢尾黄素在呼吸道合胞病毒 (RSV) 诱导的豚鼠 PIC 模型中, 展现出了较好的抗气道炎症效果^[51]。五味子醇甲低、高 (10、30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 剂量组可通过降低烟熏+气管滴注 LPS 诱导的 PIC 小鼠肺组织 IL-1 β 、IL-6、 $\text{TNF-}\alpha$ 、活性氧 (ROS)、丙二醛 (MDA) 水平, 降低其咳嗽次数^[52]。在氢氧化铝和卵清蛋白致咳的小鼠研究中^[53], 25、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的果胶素可通过抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 等炎症因子的释放, 改善气道炎症, 减轻肺损伤, 发挥镇咳作用。现代药理学研究表明, 地龙含有氨基酸、多肽、有机酸及无机元素等成分, 具有良好的抗炎平喘作用^[54]。

卞文青等^[55]针对 RSV 滴鼻造模的豚鼠模型, 采用金振口服液进行 8 d 的药物治疗, 枸橼酸诱发后, 金振口服液可通过下调 BALF 中白细胞总数及 $\text{TNF-}\alpha$ 、白细胞介素-4 (IL-4)、IL-13 的含量, 减少咳嗽次数。苏黄止咳胶囊作为临床最常用的止咳平喘类中成药之一, 可通过降低 BALF 中白细胞及中性粒细胞数目, 下调 IL-1 β 、 $\text{TNF-}\alpha$ 的表达, 改善气道和肺组织炎症, 减少烟熏、柠檬酸诱导的 PIC 豚鼠咳嗽次数, 延长咳嗽潜伏期^[56]。钟南山院士团队^[57]的研究结果表明, 剂量为 500、1 000、2 000 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的十味龙胆花颗粒治疗 2 d 后可消除 LPS 引起小鼠 BALF 中 IL-6、IL-1 β 、 $\text{TNF-}\alpha$ 水平的增加, 改善气道重塑。此外, 中药经方射干麻黄汤可通过降低 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 水平, 改善急性支气管炎患者的咳嗽症状^[58]。60 例呼吸道感染后咳嗽患者经桂枝麻黄汤治疗 10 d 后, 血清中 IL-4、 $\text{TNF-}\alpha$ 水平显著降低, 咽痒、咳痰等咳嗽症状得到了较好的缓解^[59]。

2.2 抑制神经源性炎症

汉黄芩素是从唇形科植物黄芩根中提取的一种黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎等多种药理作用。在肺炎支原体(MP)感染和氨水致咳的小鼠模型中,Liang 等^[60]发现汉黄芩素可有效减少 MP 感染咳嗽小鼠的咳嗽次数,且汉黄芩素的镇咳效果优于阿奇霉素,其机制可能是通过减少 SP 和 CGRP 的释放,提高咳嗽阈值。甘草黄酮(以甘草苷和甘草苷芹糖为主要成分)呈剂量相关性抑制辣椒素诱导的豚鼠咳嗽反射,其机制可能为减少 SP、NKA 等神经肽的表达,进而抑制内源性阿片释放^[61]。中药麦冬具有养阴生津,润肺清心的功效^[62]。据报道^[63],麦冬低、中、高剂量(0.39、0.78、1.56 g·kg⁻¹)组可通过降低 MP 感染后咳嗽小鼠肺组织中 SP、CGRP mRNA 的表达,发挥镇咳作用。

袁胜男等^[64]采用烟熏+鼻滴 LPS+辣椒素雾化激发构建 PIC 豚鼠模型,使用低、中、高剂量(0.93、1.86、3.72 g·kg⁻¹)的杏贝止咳颗粒进行治疗。结果表明,杏贝止咳颗粒可通过减少 SP、CGRP、NKA、神经激肽 B(NKB)、NGF、PGE₂ 和缓激肽(BK)的表达,抑制神经源性炎症,发挥治疗 PIC 的作用。针对枸橼酸、辣椒素诱发的咳嗽,射干止咳胶囊^[65]能明显延长豚鼠咳嗽潜伏期、减少咳嗽次数,其镇咳作用可能与抑制 SP 的释放有关。蝉芩颗粒通过减轻速激肽诱发的神经源性炎症,缓解烟熏、LPS 滴鼻诱导的大鼠 PIC 症状^[66]。祛风宣肺方^[67]可通过降低肺组织中 SP、CGRP 基因的表达、改善神经源性炎症,减少环磷酸胺、卵蛋白和氢氧化铝致敏豚鼠的咳嗽次数。李飞侠等^[68]的研究表明宣肺止嗽方(4.71、9.42、13.86 g·kg⁻¹)能降低以速激肽 SP、NKA、NKB 及 CGRP 为主的神经递质含量,缓解气道炎症。此外,蝉蝎方^[69]、柴胡桂枝干姜汤^[70]、郁热方^[71]等中药经方的临床研究表明,其治疗 PIC 的机制与抑制气道神经源性炎症密切相关。

2.3 抑制花生四烯酸代谢

苦杏仁苷是蔷薇科植物种仁中普遍存在的含氰基的糖苷化合物,研究表明,苦杏仁苷可以抑制 LPS 诱导的小鼠 BV2 小胶质细胞中环氧化酶-2(COX-2)基因表达,减少致咳因子 PGE₂ 的生成^[72]。射干为鸢尾科植物射干的干燥根茎,始载于《神农本草经》,具有清热解毒、祛痰利咽、消癥散结的功效。研究表明,射干的异黄酮单体鸢尾黄素、野鸢尾黄素、次野鸢尾黄素、白射干素可通过参与 COX、脂氧合

酶(LOX)、P450 代谢途径,抑制花生四烯酸通路,降低 PIC 豚鼠的咳嗽次数^[73]。在烟熏、RSV 滴鼻致咳豚鼠模型中,采用 600 mg·kg⁻¹ 剂量的射干提取物治疗 7 d 后,豚鼠肺组织中 COX-2 蛋白表达水平显著降低,而 5-LOX 蛋白表达无明显变化,提示射干提取物可能通过抑制花生四烯酸代谢中的环氧化酶途径,减少致炎代谢产物的生成,缓解咳嗽症状^[74]。此外,紫菀皂苷 B 在 LPS 激活的 RAW 264.7 细胞中,可呈剂量相关性地抑制 COX-2 蛋白的表达^[75]。

十味龙胆花颗粒可通过抑制促炎因子 PGE₂ 和白三烯 B₄(LTB₄)的过量产生,干扰花生四烯酸代谢途径、抑制肺部炎症和氧化应激,发挥抗炎止咳的作用^[57]。在氨水致咳小鼠,电刺激、烟熏致咳豚鼠的模型中,6、52、104 mg·kg⁻¹ 剂量的射干止咳胶囊均可通过减少 COX-2、PGE₂、TXA₂ 的表达,抑制花生四烯酸代谢通路,发挥抗炎、止咳作用^[76]。关于蝉芩颗粒缓解 PIC 大鼠症状的研究发现,蝉芩颗粒通过下调肺组织和背神经根节 COX-2 的表达,减少致咳致敏因子 PGE₂ 的分泌,降低大鼠的咳嗽次数^[77]。在常规疗法的基础上,静脉滴注 20 mL 痰热清注射液 1 周后,慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中 COX-2、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达显著降低,有效缓解了患者的肺部感染^[78]。

2.4 抑制咳嗽传导

新对叶百部碱是对叶百部的主要活性成分,具有止咳、改善肺损伤和肺纤维化等作用^[79]。1 项关于肺炎支原体肺炎小鼠的研究表明^[80],1.2 mg·kg⁻¹ 剂量的新对叶百部碱 ig 给药治疗 7 d 后,显著降低小鼠肺组织 TRPA1 基因和蛋白的表达,延长其咳嗽潜伏期,降低咳嗽次数。五味子作为一种治疗咳嗽的传统中药,其 95%乙醇提取物(EE)可以降低柠檬酸诱导的豚鼠咳嗽次数,其中 EE 中的 4 种木脂素:五味子素、五味子素 A、脱氧五味子素和 γ -二五味子素,可显著下调 TRPV1、TRPA1 的表达,抑制咳嗽传导,降低咳嗽过敏性豚鼠的咳嗽频率^[81-82]。青藤中的青藤碱单体可通过抑制豚鼠 TRPV1 的表达,降低咳嗽敏感性,显著减轻环磷酸胺+卵清蛋白+氢氧化铝致敏、辣椒素诱导的咳嗽^[83]。在卵清蛋白致豚鼠咳嗽的模型中,20S-人参皂苷 Rh₂ 表现出良好的镇咳效果,其机制可能与抑制 NaV1.7 和 TRPV1 通道电流,下调 TRPV1 表达有关^[84]。

在烟雾导致气道高敏、细菌引起呼吸道感染、辣椒素诱发咳嗽为基础的 PIC 大鼠模型研究中,调气止咳方可通过降低血清、BALF 及肺组织中 TRPV1 的表达水平,调节相关致炎致咳因子的表达,减少咳嗽次数^[85]。止咳散作为一种中药经典名方,在临床上已被广泛用于治疗 PIC,在 LPS 滴鼻、烟熏构建的 PIC 小鼠研究中,止咳散展现了良好的治疗效果,其机制可能是通过调节 TRPA1 和 TRPV1 的表达,抑制咳嗽的传导^[29]。詹红丹等^[86]在辣椒素

诱导小鼠咳嗽的模型中,使用低、中、高(7.06、14.12、35.29 g·kg⁻¹) 3 个剂量的桑菊饮进行 5 d 的持续 ig 给药治疗,病理学结果显示,桑菊饮的中、高剂量组炎症细胞浸润和上皮细胞病变现象明显减轻,其机制可能是通过抑制 TRPV1 的表达,缓解咳嗽敏感性,抑制咳嗽的传递。此外,温肺合剂可通过降低 Cys LTR1 表达水平,发挥治疗闭塞性细支气管炎大鼠的作用^[87]。

中药治疗 PIC 的相关机制汇总见表 1。

表 1 中药治疗 PIC 的相关机制
Table 1 Mechanisms associated with Chinese medicine in treatment of PIC

类型	名称	研究对象	具体作用机制
成分	甘草苷	烟熏、LPS 滴鼻、辣椒素致咳小鼠	抑制 TNF-α、IL-6、IL-13 等炎症因子的释放 ^[50]
	汉黄芩素	MP 感染、氨水致咳小鼠	抑制 SP、CGRP 的释放,抑制 TRPA1 的活化 ^[60]
	果胶素	氢氧化铝和卵清蛋白致咳小鼠	抑制 TNF-α、IL-6 等炎症因子的释放 ^[53]
	鸢尾黄素	烟熏、RSV 滴鼻致咳豚鼠	抑制 IL-4 的释放、促进 IFN-γ 的生成 ^[51]
	野鸢尾黄素	烟熏、LPS 滴鼻、枸橼酸致咳豚鼠	抑制 COX、LOX 代谢途径 ^[73]
	次野鸢尾黄素	烟熏、LPS 滴鼻、枸橼酸致咳豚鼠	抑制 COX、P450 代谢途径 ^[73]
	白射干素	烟熏、LPS 滴鼻、枸橼酸致咳豚鼠	抑制 LOX 代谢途径 ^[73]
	新对叶百部碱	肺炎支原体液滴鼻小鼠	抑制 TRPA1 的表达 ^[80]
	青藤碱	环磷酸胺、卵清蛋白、氢氧化铝、辣椒素致咳豚鼠	抑制 SOX5/TRPV1 信号通路 ^[83]
	紫菀皂苷 B	LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞	抑制 COX-2 蛋白的表达 ^[75]
提取物	20S-人参皂苷 Rh ₂	卵清蛋白致咳豚鼠	抑制 NaV1.7 和 TRPV1 通道电流,下调 TRPV1 表达 ^[84]
	五味子醇甲	烟熏、气管滴注 LPS 致咳小鼠	抑制 IL-1β、IL-6、TNF-α、ROS、MDA 的释放 ^[52]
	苦杏仁苷	LPS 诱导的小鼠 BV2 小胶质细胞	抑制 COX-2 的表达,减少 PGE ₂ 的生成 ^[72]
	甘草黄酮	辣椒素致咳豚鼠	抑制 SP、NKA 等神经炎症因子的释放 ^[61]
	射干提取物	烟熏、RSV 滴鼻致咳豚鼠	抑制花生四烯酸代谢 COX-2 途径 ^[74]
单味药	五味子总木脂素	烟熏、柠檬酸致咳豚鼠	下调 TRPV1、TRPA1 的表达 ^[81-82]
	地龙	LPS 诱导的 RAW 264.7 小鼠巨噬细胞	抑制 NO、PGE ₂ 、TNF-α、IL-1β、IL-6 的释放 ^[54]
	麦冬	MP 感染后咳嗽小鼠	抑制 SP、CGRP 等神经炎症因子的释放 ^[63]
中成药	金振口服液	RSV 滴鼻、枸橼酸致咳豚鼠	抑制 TNF-α、IL-13 的释放,下调 TRPV1 的表达 ^[55]
	痰热清注射液	慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者	抑制 COX-2 蛋白的表达 ^[78]
	温肺合剂	气道滴入内二乙酰致咳大鼠	下调 Cys LTR1 的表达 ^[87]
	苏黄止咳胶囊	烟熏、柠檬酸致咳豚鼠	抑制 IL-1β、TNF-α 等炎症因子的释放 ^[56]
	射干止咳胶囊	氨水致咳小鼠,枸橼酸钠、辣椒素致咳豚鼠	抑制 SP 的释放,下调 COX2、PGE ₂ 、TXA2 的表达 ^[65,76]
	十味龙胆花颗粒	LPS 滴鼻小鼠	抑制 IL-6、IL-1β、TNF-α 的释放,干扰花生四烯酸代谢途径 ^[57]
	杏贝止咳颗粒	烟熏、LPS 滴鼻、辣椒素致咳豚鼠	减少 SP、CGRP、NKA、NKB、NGF、PGE ₂ 和 BK 的表达 ^[64]
	蝉芩颗粒	烟熏、LPS 滴鼻、辣椒素致咳大鼠	抑制 SP、NKA 的释放,下调 COX-2 的表达 ^[66,77]

表 1 (续)			
类型	名称	研究对象	具体作用机制
经方	射干麻黄汤	急性气管支气管炎患者	抑制 TNF-α、IL-6 等炎症因子的释放 ^[58]
	桂枝麻黄汤	呼吸道感染后咳嗽患者	抑制 IL-4、TNF-α 等炎症因子的释放 ^[59]
	祛风宣肺方	环磷酰胺、卵蛋白和氢氧化铝致敏豚鼠	抑制 SP、CGRP 的释放，下调 TRPV1 的表达 ^[67]
	宣肺止嗽方	烟熏、LPS 滴鼻、辣椒素致咳大鼠	抑制 SP、NKA、NKB、CGRP 的释放 ^[68]
	蝉蝎方	PIC 风邪恋肺证患者	抑制神经源性炎症 ^[69]
	柴胡桂枝干姜汤	老年性感染后咳嗽患者	抑制神经源性炎症 ^[70]
	郁热方	PIC 风热郁肺证患者	抑制神经源性炎症 ^[71]
	调气止咳方	烟熏、LPS 滴鼻、辣椒素致咳大鼠	下调 TRPV1 的表达 ^[85]
	止咳散	烟熏、LPS 致咳小鼠	抑制 TRPA1 和 TRPV1 的表达 ^[29]
	桑菊饮	辣椒素致咳小鼠	下调 TRPV1 的表达 ^[86]

3 讨论

综上所述，中药治疗 PIC 的途径可分为但不限于^[16,88]4 个方面：减少 TNF-α、白细胞介素类等炎症因子的生成，抑制气道炎症；减少 SP、CGRP 等神经肽类物质的释放，抑制神经源性炎症；抑制花生四烯酸代谢通路，减少 PGE₂、LAT4 等致咳相关因子的生成；调控 TRPV1、TRPA1 等离子通道，抑制咳嗽的传导。目前，关于中药治疗 PIC 的机制研究大多仅涉及炎症（包含气道炎症和神经源性炎症）、TRPV1/TRPA1 参与的咳嗽传导方面，研究方向过于单一。研究者需要抓住中药多途径、多靶点的治疗特点，扩大针对 PIC 的机制研究，利用新兴的组学分析及人工智能（AI）大数据处理，全面探索某个中药单体或中成药治疗 PIC 的具体机制。还可从诱发咳嗽相关因子受体、其他离子通道（TRPV4、TRPM8、P2X3）、大脑皮层调控等方面出发，明确不同病原体诱发咳嗽所对应的受体或离子通道、大脑皮层如何调控咳嗽行为的发生以及 TRPV4-ATP-P2X3 新通路 与 PIC 之间的联系^[89]，探索出全新的治疗方向。

此外，部分中药治疗 PIC 的研究停留在药效层面^[90]，其中大多中药经方的临床治疗伴随着与化学药的合用^[10,91]，虽说会取得较好的疗效，但无法区分二者的主次及关系，并且缺乏内在的机制探索，建议未来 PIC 的临床治疗增加中药具体干预机制以及中西药合并治疗协同关系的研究。关于中药单体治疗 PIC 现有的研究较少，单体大多为黄酮或异黄酮类化合物，可能因为动物实验对于单体的需求过大。未来可通过找寻小型研究对象的症状平替咳嗽

声音、采用雾化方式进行药物治疗，减少单体药物的使用量，提高研究效率，降低研究成本，完善中药单体药效的探索；通过聚焦于中药黄酮或异黄酮类单体的研究，探索高效治疗 PIC 的中药以及具体机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Chang A. The physiology of cough [J]. Paediatr Respir Rev, 2006, 7(1): 2-8.

[2] Li C C, Chen S S, Huang C H, et al. Fentanyl-induced cough is a risk factor for postoperative nausea and vomiting [J]. Br J Anaesth, 2015, 115(3): 444-448.

[3] Marchello C, Dale A P, Thai T N, et al. Prevalence of atypical pathogens in patients with cough and community-acquired pneumonia: A meta-analysis [J]. Ann Fam Med, 2016, 14(6): 552-566.

[4] Sano A, Tashiro K, Fukuda T. Cough-induced rib fractures [J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2015, 23(8): 958-960.

[5] Shukri W A, Ng V H, Ismail A K. A case of cough induced rib fracture with subcutaneous emphysema and pneumothorax [J]. Med J Malaysia, 2019, 74(6): 551-552.

[6] Brignall K, Jayaraman B, Birring S S. Quality of life and psychosocial aspects of cough [J]. Lung, 2008, 186(Suppl 1): S55-S58.

[7] 赖克方, 聂怡初. 感染后咳嗽发病机制、诊断与治疗研究进展 [J/OL]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2014, 7(5): 481-485.

Lai K F, Nie Y C. Research progress of pathogenesis, diagnosis and treatment of post-infectious cough [J/OL]. Chin J Lung Dis Electron Ed, 2014, 7(5): 481-485.

- [8] Abdullah H, Heaney L G, Cosby S L, et al. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: Implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity [J]. *Thorax*, 2014, 69(1): 46-54.
- [9] Gallucci M, Pedretti M, Giannetti A, et al. When the cough does not improve: A review on protracted bacterial bronchitis in children [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 433.
- [10] 李威. 自拟润肺化痰汤联合可必特雾化吸入治疗小儿肺炎支原体感染后咳嗽的疗效观察及对炎症因子的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2024, 31(6): 1016-1018.
Li W. Clinical observation on curative effect of Runfei Huatan decoction (润肺化痰汤) combined with combivent nebulization inhalation in treatment of pediatric cough after *Mycoplasma pneumoniae* infection and influences on inflammatory factors [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2024, 31(6): 1016-1018.
- [11] Ide H, Yamaji Y, Tobino K, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in an immunocompetent Japanese man: A case report and literature review [J]. *Case Rep Pulmonol*, 2019, 2019: 3981681.
- [12] Braman S S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2006, 129(1 Suppl): 138S-146S.
- [13] Naqvi K F, Mazzone S B, Shiloh M U. Infectious and inflammatory pathways to cough [J]. *Annu Rev Physiol*, 2023, 85: 71-91.
- [14] Ando A, Smallwood D, McMahon M, et al. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: Evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control [J]. *Thorax*, 2016, 71(4): 323-329.
- [15] Mazzone S B, Cole L J, Ando A, et al. Investigation of the neural control of cough and cough suppression in humans using functional brain imaging [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(8): 2948-2958.
- [16] 郭文霞, 曲龙, 冯丽辉, 等. 芩百清肺浓缩丸对感染后咳嗽大鼠 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2024, 31(6): 975-978.
Guo W X, Qu L, Feng L H, et al. Effects of qinbai Qingfei concentrated pill (芩百清肺浓缩丸) on NLRP3/caspase-1/IL-1 β signal pathway in rats with post-infection cough [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2024, 31(6): 975-978.
- [17] 章玲玲, 闫燕. 小儿消积止咳口服液联合布地奈德治疗儿童肺炎支原体感染后慢性咳嗽的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(7): 1859-1862.
- Zhang L L, Yan Y. Clinical study on Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid combined with budesonide in treatment of chronic cough infected with *Mycoplasma pneumoniae* in children [J]. *Drugs Clin*, 2024, 39(7): 1859-1862.
- [18] 吴莉城, 杨亭亭, 邵征洋. 咳嗽 1 号方辅助治疗儿童肺炎支原体肺炎痰热闭肺证的临床疗效观察及对血清 IL-6、TNF- α 的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2024, 31(3): 446-449.
Wu L C, Yang T T, Shao Z Y. Observation on curative effect of Kesou I decoction (咳嗽 1 号方) in adjuvant treatment of pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with accumulation of phlegm-heat in lung syndrome and effects on serum IL-6 and TNF- α [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2024, 31(3): 446-449.
- [19] Colvin R A, Campanella G S V, Sun J T, et al. Intracellular domains of CXCR3 that mediate CXCL9, CXCL10, and CXCL11 function [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(29): 30219-30227.
- [20] 宋瑞雪, 姚明旭, 潘丽萍. 干扰素诱导蛋白 10 在呼吸道病原微生物感染诊断和疾病监测中的研究进展 [J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(4): 473-478.
Song R X, Yao M X, Pan L P. Research progresses of interferon-induced protein 10 in the diagnosis and monitor of respiratory infectious diseases [J]. *Chin J Antituberc*, 2024, 46(4): 473-478.
- [21] 孙建梅, 刘彤彤, 唐宗湘. 神经源性炎症痛的分子机制及研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(7): 486-493.
Sun J M, Liu T T, Tang Z X. Molecular mechanism and research progress of neurogenic inflammatory pain [J]. *Chin J Pain Med*, 2022, 28(7): 486-493.
- [22] 叶新民, 钟南山, 刘春丽, 等. 副流感病毒感染豚鼠咳嗽反射敏感性变化及其神经源性炎症机制探讨 [J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(1): 1-8.
Ye X M, Zhong N S, Liu C L, et al. The changes of cough reflex sensitivity in guinea pigs with parainfluenza virus infection and its neurogenic mechanism [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2011, 27(1): 1-8.
- [23] Jia W G, Wang W, Li R, et al. Effect of Qinbai Qingfei Concentrated Pellets on substance P and neutral endopeptidase of rats with post-infectious cough [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 289.
- [24] 吕筠, 李立明. 血管紧张素转换酶抑制剂致干咳嗽机制的研究进展 [J]. *药物不良反应杂志*, 2003, 5(1): 1-4.

- Lv J, Li L M. Advance in the mechanism for ACE inhibitor-induced cough [J]. *Adverse Drug React J*, 2003, 5(1): 1-4.
- [25] 容朝晖, 沈策. 咳嗽反射机制的研究进展 [J]. 国外医学 呼吸系统分册, 2005, 25(3): 168-171.
- Rong Z H, Shen C. Research progress on cough reflex mechanism [J]. *Foreign Med Sci Sect Respir Syst*, 2005, 25(3): 168-171.
- [26] 左竹林. 炎性介质 PGE₂、缓激肽和组胺对咳嗽反射敏感性的作用 [J]. 国外医学 呼吸系统分册, 1990, 10(1): 40-41.
- Zuo Z L. Effects of inflammatory mediators PGE₂, bradykinin and histamine on cough reflex sensitivity [J]. *Int J Respir*, 1990, 10(1): 40-41.
- [27] Taylor-Clark T E. Role of reactive oxygen species and TRP channels in the cough reflex [J]. *Cell Calcium*, 2016, 60(3): 155-162.
- [28] 魏鑫淼, 杨启帆, 田家豪, 等. TRPV1 通道的功能、门控机制及其调节剂在药物研发中的应用 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(3): 421-436.
- Wei X M, Yang Q F, Tian J H, et al. The function and gating mechanism of TRPV1 channel and the application of its modulators in drug research and development [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2023, 50(3): 421-436.
- [29] Xu Y, Cao S, Wang S F, et al. Zhisou powder suppresses airway inflammation in LPS and CS-induced post-infectious cough model mice via TRPA1/TRPV1 channels [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117741.
- [30] Achanta S, Jordt S E. Transient receptor potential channels in pulmonary chemical injuries and as countermeasure targets [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1480(1): 73-103.
- [31] Dong R, Zhang T, Wei W L, et al. A cold environment aggravates cough hyperreactivity in guinea pigs with cough by activating the TRPA1 signaling pathway in skin [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 833.
- [32] González-Muñiz R, Bonache M A, Martín-Escura C, et al. Recent progress in TRPM8 modulation: An update [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): E2618.
- [33] Peier A M, Moqrich A, Hergarden A C, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol [J]. *Cell*, 2002, 108(5): 705-715.
- [34] Willis D N, Liu B Y, Ha M, et al. Menthol attenuates respiratory irritation responses to multiple cigarette smoke irritants [J]. *FASEB J*, 2011, 25: 4434-4444.
- [35] Driessen A K, McGovern A E, Behrens R, et al. A role for neurokinin 1 receptor expressing neurons in the paratrigenial nucleus in bradykinin-evoked cough in Guinea-pigs [J]. *J Physiol*, 2020, 598(11): 2257-2275.
- [36] Kollarik M, Sun H, Herbstsomer R A, et al. Different role of TTX-sensitive voltage-gated sodium channel (NaV 1) subtypes in action potential initiation and conduction in vagal airway nociceptors [J]. *J Physiol*, 2018, 596(8): 1419-1432.
- [37] Patil M J, Sun H, Ru F, et al. Targeting C-fibers for peripheral acting anti-tussive drugs [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 56: 15-19.
- [38] Liu L, Burcher E. Tachykinin peptides and receptors: Putting amphibians into perspective [J]. *Peptides*, 2005, 26(8): 1369-1382.
- [39] Mutolo D, Bongianni F, Fontana G A, et al. The role of excitatory amino acids and substance P in the mediation of the cough reflex within the nucleus tractus solitarii of the rabbit [J]. *Brain Res Bull*, 2007, 74(4): 284-293.
- [40] Mazzone S B, Mori N, Canning B J. Synergistic interactions between airway afferent nerve subtypes regulating the cough reflex in Guinea-pigs [J]. *J Physiol*, 2005, 569(Pt 2): 559-573.
- [41] Badri H, Smith J A. Emerging targets for cough therapies; NK1 receptor antagonists [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 59: 101853.
- [42] 吴华, 陈筱青. 白三烯及其受体拮抗剂在肺部疾病中作用的研究进展 [J/OL]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2017, 13(2): 234-239.
- Wu H, Chen X Q. Research progress of leukotrienes and leukotriene receptor antagonists in pulmonary diseases [J/OL]. *Chin J Obstet Gynecol Pediatr Electron Ed*, 2017, 13(2): 234-239.
- [43] Dey M, Singh R K. Possible therapeutic potential of cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast in treatment of SARS-CoV-2-induced COVID-19 [J]. *Pharmacology*, 2021, 106(9/10): 469-476.
- [44] Maher S A, Birrell M A, Belvisi M G. Prostaglandin E₂ mediates cough via the EP₃ receptor: Implications for future disease therapy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(10): 923-928.
- [45] Legler D F, Bruckner M, Uetz-von Allmen E, et al. Prostaglandin E₂ at new glance: Novel insights in functional diversity offer therapeutic chances [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(2): 198-201.
- [46] Choudry N B, Fuller R W, Pride N B. Sensitivity of the

- human cough reflex: Effect of inflammatory mediators prostaglandin E2, bradykinin, and histamine [J]. Am Rev Respir Dis, 1989, 140(1): 137-141.
- [47] Al-Kandery A A, Rao M S, El-Hashim A Z. Prostaglandin E2 sensitizes the cough reflex centrally via EP3 receptor-dependent activation of NaV 1.8 channels [J]. Respir Res, 2021, 22(1): 296.
- [48] Zhai K F, Duan H, Cui C Y, et al. Liquiritin from *Glycyrrhiza uralensis* attenuating rheumatoid arthritis via reducing inflammation, suppressing angiogenesis, and inhibiting MAPK signaling pathway [J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(10): 2856-2864.
- [49] 何薇, 宁静, 吴敬敬, 等. 甘草化学成分与细胞色素 P450 酶间的相互作用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(11): 1974-1981.
He W, Ning J, Wu J J, et al. Research progress in interaction between chemical components of *Glycyrrhizae Radix* and cytochrome P450 enzyme [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(11): 1974-1981.
- [50] 陈千, 熊富良, 张雪琼, 等. 甘草苷对感染后咳嗽 (肺阴虚证) 小鼠的止咳作用机制及抗氧化作用的研究 [J]. 华中师范大学学报: 自然科学版, 2020, 54(5): 841-848, 873.
Chen Q, Xiong F L, Zhang X Q, et al. Studies on the antitussive mechanism and antioxidative effect of glycyrrhizin on post-infection cough (pulmonary Yin deficiency syndrome) mice [J]. J Cent China Norm Univ Nat Sci, 2020, 54(5): 841-848, 873.
- [51] 吴怡, 姜鸿, 张颖, 等. 鸢尾黄素对感染后咳嗽豚鼠的抗气道炎症作用 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 106-109, 269.
Wu Y, Jiang H, Zhang Y, et al. Research on anti-inflammation of tectorigenin in guinea pigs with postinfectious cough by respiratory syncytial virus [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(2): 106-109, 269.
- [52] 吴楠, 白子玉, 欧永玉, 等. 苏黄止咳胶囊中五味子醇甲对感冒后咳嗽的改善作用 [J]. 中成药, 2024, 46(8): 2562-2571.
Wu N, Bai Z Y, Ou Y Y, et al. Ameliorative effects of Schisandrol A in Suhuang antitussive capsule on post-infectious cough [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(8): 2562-2571.
- [53] He Q, Liu W H, Ma X M, et al. Pectolarigenin ameliorated airway inflammation and airway remodeling to exhibit antitussive effect [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2024, 28(3): 229-237.
- [54] Huang C Q, Li W, Zhang Q F, et al. Anti-inflammatory activities of Guang-Pheretima extract in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 murine macrophages [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 46.
- [55] 卞文青, 富莹雪, 许惠琴, 等. 金振口服液治疗呼吸道合胞病毒感染引起咳嗽的作用机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(3): 277-281.
Bian W Q, Fu Y X, Xu H Q, et al. Study on the mechanism of JZKFY treatment of cough induced by respiratory syncytial virus infection [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2018, 34(3): 277-281.
- [56] 李锦帅, 杨子嫻, 王韬, 等. 苏黄止咳胶囊对豚鼠咳嗽高敏模型的抗炎止咳作用研究 [J]. 陕西中医, 2024, 45(4): 473-476.
Li J S, Yang Z X, Wang T, et al. Anti-inflammatory and antitussive effects of Suhuang Zhike Capsule on guinea pig cough hypersensitivity model [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2024, 45(4): 473-476.
- [57] Liu W, Hou H P, Li C F, et al. Effects of Shiwei Longdanhua formula on LPS induced airway mucus hypersecretion, cough hypersensitivity, oxidative stress and pulmonary inflammation [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163: 114793.
- [58] 杨阳. 射干麻黄汤联合布地奈德雾化吸入治疗急性气管支气管炎的临床效果 [J]. 临床合理用药, 2024, 17(14): 72-75.
Yang Y. Clinical effect of Shegan Mahuang decoction combined with budesonide aerosol inhalation on acute bronchitis [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2024, 17(14): 72-75.
- [59] 谢文涛. 桂枝麻黄汤治疗呼吸道感染后咳嗽的临床疗效研究 [J]. 大医生, 2023, 8(14): 82-84.
Xie W T. Clinical efficacy of Guizhi Mahuang decoction in treating cough after respiratory tract infection [J]. Doctor, 2023, 8(14): 82-84.
- [60] Liang M C, Meng Y L, Wang X X, et al. The effectiveness of wogonin on treating cough mice with *Mycoplasma pneumoniae* infection [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 803842.
- [61] 朱一亮, 谢强敏, 陈季强, 等. 甘草黄酮对辣椒素诱导豚鼠咳嗽反射的抑制作用 [J]. 中草药, 2006, 37(7): 1048-1051.

- Zhu Y L, Xie Q M, Chen J Q, et al. Inhibition of flavone from *Glycyrrhiza uralensis* on capsaicin-induced cough reflex in guinea pig [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2006, 37(7): 1048-1051.
- [62] 彭婉, 马骁, 王建, 等. 麦冬化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(2): 477-488.
- Peng W, Ma X, Wang J, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Ophiopogon japonicas* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2018, 49(2): 477-488.
- [63] 刘楠楠, 郭百慧, 王晓溪, 等. 麦冬对肺炎支原体感染后咳嗽小鼠 TRPA1、SP、CGRP 的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(12): 185-189, 319-323.
- Liu N N, Guo B H, Wang X X, et al. Effect of Maidong(*Radix Ophiopogonis*) on TRPA1, SP and CGRP in mice with cough after *Mycoplasma pneumoniae* infection [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024, 42(12): 185-189, 319-323.
- [64] 袁胜男, 张新庄, 刘婧, 等. 杏贝止咳颗粒对豚鼠感染后咳嗽的治疗作用 [J]. *中草药*, 2023, 54(10): 3197-3204.
- Yuan S N, Zhang X Z, Liu J, et al. Therapeutic effect of Xingbei Zhike Granules on post-infectious cough in guinea pigs [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(10): 3197-3204.
- [65] 孟莉, 甘雨, 张宏, 等. 射干止咳胶囊对咳嗽豚鼠的镇咳作用 [J]. *中成药*, 2023, 45(8): 2722-2725.
- Meng L, Gan Y, Zhang H, et al. Antitussive effect of Shegan Zhike capsule on cough guinea pigs [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2023, 45(8): 2722-2725.
- [66] 沈若冰, 余小萍, 何铭晟. 蝉芩颗粒对大鼠气道神经源性炎症的作用机制研究 [J]. *四川中医*, 2016, 34(1): 51-56.
- Shen R B, Yu X P, He M S. Study on the mechanism of Chanqin Granule on airway neurogenic inflammation in rats [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med*, 2016, 34(1): 51-56.
- [67] 王颖, 史利卿, 马建岭, 等. 祛风宣肺方对咳嗽高敏感性豚鼠神经源性炎症的作用及机制研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(4): 304-309.
- Wang Y, Shi L Q, Ma J L, et al. Effects and mechanism of Qufeng Xuanfei formula on neurogenic inflammation in guinea pigs with cough hypersensitivity [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2020, 43(4): 304-309.
- [68] 李飞侠, 王文, 朱佳, 等. 宣肺止嗽方对感染后咳嗽大鼠气道神经源性炎症的影响及其机理研究 [J]. *江苏中医药*, 2013, 45(6): 66-68.
- Li F X, Wang W, Zhu J, et al. Effect and mechanism of Xuanfei Zhisou recipe on airway neurogenic inflammation in cough rats after infection [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2013, 45(6): 66-68.
- [69] 李亚楠. 蝉蝎方治疗感染后咳嗽风邪恋肺证的临床观察 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- Li Y N. Clinical observation on the treatment of cough wind evil lovelung syndrome after infection with Chanxie Prescription [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [70] 王衍华. 柴胡桂枝干姜汤对老年性感染后咳嗽气道神经源性炎性介质的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- Wang Y H. The effect of decoction of *Radix Bupleuri Ramulus Cinnamomi* and dried ginger on airway neurogenic inflammatory mediators in senilepostinfectious cough [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2016.
- [71] 王世聪, 黄河清. 郁热方治疗感染后咳嗽临床研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(4): 68-71.
- Wang S C, Huang H Q. Clinical effect of yure prescription in treating post-infections cough [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2015, 17(4): 68-71.
- [72] Yang H Y, Chang H K, Lee J W, et al. Amygdalin suppresses lipopolysaccharide-induced expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in mouse BV2 microglial cells [J]. *Neurol Res*, 2007, 29(Suppl 1): S59-S64.
- [73] 温雯. 射干治疗感染后咳嗽作用机制及组分配伍关系研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- Wen W. Study on the mechanism and compatibility of components of *Belamcanda Belamcanda Rhizome* in treating post-infection cough [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [74] 汪天青, 张颖, 姜鸿, 等. 射干提取物抗豚鼠咳嗽模型气道炎症机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(8): 1880-1885, 2053-2054.
- Wang T Q, Zhang Y, Jiang H, et al. Study on mechanism of anti-guinea pig airway inflammation by Shegan(*Belamcanda chinensis*) [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2019, 37(8): 1880-1885, 2053-2054.
- [75] Su X D, Jang H J, Wang C Y, et al. Anti-inflammatory potential of saponins from *Aster tataricus* via NF- κ B/MAPK activation [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(5): 1139-

- 1148.
- [76] 甘雨, 马跃海, 包玉龙, 等. 射干止咳胶囊缓解感染后咳嗽及对花生四烯酸代谢通路的影响 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 828-831.
Gan Y, Ma Y H, Bao Y L, et al. Effects of Shegan Zhike capsule on relieving post-infectious cough and inhibiting arachidonic acid metabolism pathway [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(4): 828-831.
- [77] 吕俊, 余小萍, 沈若冰. 蝉芩颗粒通过下调 COX-2 抑制 TRPV1 通道减轻感染后咳嗽大鼠气道神经源性炎症 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(3): 509-515.
Lyu J, Yu X P, Shen R B. Chanqin granules alleviates airway neurogenic inflammation of post-infectious cough through down-regulating COX-2 and inhibiting TRPV1 channel [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2020, 37(3): 509-515.
- [78] 陈文武, 王鑫, 饶文明, 等. 痰热清注射液对 AECOPD 肺部感染合并 T2DM 疗效机制及巨噬细胞异质性途径干预作用探讨 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(12): 1282-1286.
Chen W W, Wang X, Rao W M, et al. Effect of Tanreqing injection on AECOPD pulmonary infection complicated with T2DM and intervention of macrophage heterogeneity pathway [J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 39(12): 1282-1286.
- [79] Xu Y T, Shaw P C, Jiang R W, et al. Antitussive and central respiratory depressant effects of *Stemona tuberosa* [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(3): 679-684.
- [80] 梁爽, 蒙艳丽, 刘畅, 等. 新对叶百部碱对肺炎支原体肺炎小鼠肺组织致咳因子 TRPA1 表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2022, 29(5): 758-761.
Liang S, Meng Y L, Liu C, et al. Effect of neotuberostemonine on expression of cough inducing factor TRPA1 in lungs of mice with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2022, 29(5): 758-761.
- [81] Zhong S, Nie Y C, Gan Z Y, et al. Effects of *Schisandra chinensis* extracts on cough and pulmonary inflammation in a cough hypersensitivity guinea pig model induced by cigarette smoke exposure [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 165: 73-82.
- [82] 钟山, 王东, 王勇杰, 等. 五味子总木脂素对咳嗽高敏豚鼠的止咳作用及其机制研究 [J]. 中成药, 2023, 45(7): 2349-2353.
Zhong S, Wang D, Wang Y J, et al. Study on the antitussive effect of total lignans from *Schisandra chinensis* on guinea pigs with high cough sensitivity and its mechanism [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(7): 2349-2353.
- [83] Ma J L, Ji K, Shi L Q, et al. Sinomenine attenuated capsaicin-induced increase in cough sensitivity in guinea pigs by inhibiting SOX5/TRPV1 axis and inflammatory response [J]. Front Physiol, 2021, 12: 629276.
- [84] Liu X, Xiang J, Fan S Y, et al. 20S-Ginsenoside Rh2, the major bioactive saponin in *Panax notoginseng* flowers, ameliorates cough by inhibition of NaV1.7 and TRPV1 channel currents and downregulation of TRPV1 expression [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 336: 118716.
- [85] 王胜, 张曦煜, 郑莉莉. 基于 TRPV1 探讨调气止咳方改善感染后咳嗽大鼠气道神经源性炎症的机制 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(11): 2615-2619.
Wang S, Zhang X Y, Zheng L L. Based on TRPV1, this paper discusses the mechanism of Tiaoqi Zhike Recipe in improving airway neurogenic inflammation in rats with post-infection cough [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(11): 2615-2619.
- [86] 詹红丹, 隋峰, 张淼, 等. 基于 TRPV1 受体的桑菊饮止咳作用的分子机制研究 [J]. 中南药学, 2018, 16(1): 35-39.
Zhan H D, Sui F, Zhang M, et al. Effect of Sangjuyin decoction on expression of TRPV1 receptor in cough model mice induced by capsaicin [J]. Cent South Pharm, 2018, 16(1): 35-39.
- [87] Zhao X Y, Zhou X, Li Y N. Effects of Wenfei mixture(温肺合剂)on pulmonary fibrosis and expression of CysLTR-1 in rats with bronchiolitis obliterans [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 24(8): 6-10, 23.
赵兴友, 周旭, 李燕宁. 温肺合剂对闭塞性细支气管炎模型大鼠肺组织纤维化和半胱氨酰白三烯受体 1 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2018, 24(8): 6-10, 23.
- [88] 张紫岚, 王婷, 亢倩丽, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS 和网络药理学的紫贝颗粒治疗感染后咳嗽的药效物质基础及作用机制 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(12): 2726-2744.
Zhang Z L, Wang T, Kang Q L, et al. Study on pharmacodynamic substances and mechanism of Zibei Granules in treatment of postinfectious cough based on UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS and network pharmacology [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(12): 2726-2744.
- [89] 廖承谱, 周燕萍, 丁雯, 等. 中药药性干预 TRPV4-

- ATP-P2X3 信号通路调控咳嗽作用机制进展 [J]. 亚太传统医药, 2024, 20(9): 245-249.
- Liao C P, Zhou Y P, Ding W, et al. Progress in the mechanism of traditional Chinese medicine intervention on TRPV4-ATP-P2X3 signal pathway regulating cough action [J]. Asia Pac Tradit Med, 2024, 20(9): 245-249.
- [90] 王晓敏, 陈伟, 刘瑞, 等. 巴蜀颗粒止咳祛痰平喘作用实验研究 [J]. 亚太传统医药, 2025, 21(01): 17-22.
- Wang X M, Chen W, Liu R, et al. Experimental study on the effect of Bashu granules in relieving cough, expectorant and asthma [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2025, 21(01): 17-22.
- [91] 徐斐, 聂梦瑶. 滋阴清肺止咳汤联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体感染后阴虚型咳嗽的临床疗效观察 [J]. 中国中医药科技, 2024, 31(4): 754-756.
- Xu F, Nie M Y. Clinical observation of Ziyin Qingfei Zhike decoction combined with azithromycin in treating cough due to Yin deficiency after *Mycoplasma pneumoniae* infection in children [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2024, 31(4): 754-756.

[责任编辑 刘东博]