

感染 SARS-CoV-2 后咳嗽的潜在靶点和中医药治疗策略

雷 伟^{1,2}, 周凤洁^{1,2}, 李 霖^{1,2}, 晏一洪^{1,2}, 代向东^{1,2}, 张 晗^{1,2}, 苗 琳^{1,2}

1. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 301617

2. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

摘 要: 自 2022 年 12 月 7 日, 国内实施解除新冠疫情防控封闭管理措施以来, 严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (severe acute respiratory syndrome corona virus-2, SARS-CoV-2) Omicron 变异株 BA.5.2 和 BF.7 是我国现阶段流行的主要毒株。咳嗽是 SARS-CoV-2 感染引起的主要症状之一, 不仅对感染者的肺部和上呼吸道产生损伤, 感染者咳嗽排出的病毒、液体等形成气溶胶, 也成为病毒快速传播的媒介。此外, 咳嗽还是新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 康复后的后遗症之一。当前针对 Omicron 变异株诱发的上呼吸道感染后咳嗽, 尚无特效治疗药物, 而中药治疗咳嗽具有悠久的历史。通过对 SARS-CoV-2 感染后咳嗽的发生机制、潜在治疗靶点及临床和基础研究中疗效明显的镇咳类中药进行综述, 为 SARS-CoV-2 感染后咳嗽的治疗提供参考, 也为广大感染者在医师指导下选择合适的中药缓解咳嗽提供依据。

关键词: 严重急性呼吸综合征冠状病毒-2; 咳嗽; 发病机制; 治疗靶点; 中药

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)08-2636-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.08.030

Potential targets and traditional Chinese medicine treatment strategy of cough after SARS-CoV-2 infection

LEI Wei^{1,2}, ZHOU Feng-jie^{1,2}, LI Lin^{1,2}, YAN Yi-qi^{1,2}, DAI Xiang-dong^{1,2}, ZHANG Han^{1,2}, MIAO Lin^{1,2}

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

2. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: The severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2) Omicron variants BA.5.2 and BF.7 have become the main epidemic strains in China since the quarantine policy was lifted in 7th December 2022. Cough is one of the main symptoms induced by SARS-CoV-2 infection. SARS-CoV-2 infection-associated cough injures the lung and upper respiratory tract, while the infected people cough out virus and liquid which forms virus-containing aerosols, a medium for quickly spreading. Furthermore, cough is one of primary sequelae of discharged patients in corona virus disease 2019 (COVID-19). By now, there are no efficacious drugs for treatment of upper respiratory tract infection associated cough induced by omicron. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history on treating cough. By reviewing the mechanisms of the occurrence of cough after SARS-CoV-2 infection, potential therapeutic targets and cough suppressant herbs with significant efficacy in clinical and basic research, we provide a reference for the treatment of cough after SARS-CoV-2 infection and a basis for the majority of infected patients to select appropriate herbs for cough relief under guidance of physicians.

Key words: severe acute respiratory syndrome corona virus 2; cough; pathogenesis; therapeutic targets; traditional Chinese medicine

自 2022 年 12 月 7 日我国实施解除新冠疫情防控封闭管理措施以来, 严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (severe acute respiratory syndrome corona virus-2, SARS-CoV-2) Omicron 变异株 BA.5.2 和 BF.7 已成为现阶段流行的主要毒株^[1]。Omicron 感染以轻

症和普通病例为主, 主要表现出咳嗽、咳痰、关节酸痛等症状, 肺部感染的严重型病例较少^[2]。

在我国的 SARS-CoV-2 感染者中, 67.8% 的患者表现出明显的咳嗽症状; 世界不同地区对 21 682 例 SARS-CoV-2 感染者的研究中发现 57% 的患者表

收稿日期: 2022-11-03

基金项目: 天津市科技计划项目 (22ZXGBSY00020)

作者简介: 雷 伟, 助理研究员, 从事中药化学生物学、中药心血管药理学研究。E-mail: l_wei8910@163.com

现出干咳的症状^[3-4]。SARS-CoV-2 感染发病 1 d 就会出现咳嗽症状,平均持续时间为 19 d,最长可持续 4 个月,有 7%~10% 的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19) 康复患者仍受到咳嗽的困扰^[5-6]。SARS-CoV-2 感染引发的咳嗽严重影响患者的睡眠质量,加速了疾病恶化;此外,COVID-19 患者咳嗽时的飞沫和病毒随液滴喷射到体外,在空气中形成携带病毒的气溶胶,其扩散距离能够达到 1 m 左右并稳定存在长达数小时,导致病毒的 2 次传播^[7]。

有效治疗 SARS-CoV-2 感染引发的咳嗽能够遏制病毒传播和疾病的扩散,缓解咳嗽对 COVID-19 患者呼吸系统的破坏。SARS-CoV-2 进入细胞依赖于血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 和跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2), 因此, SARS-CoV-2 主要侵染高表达 ACE2 和 TMPRSS2 的细胞^[8], 其变种 Omicron 毒株对 TMPRSS2 的依赖性较弱,更易侵染高表达 ACE2、低表达 TMPRSS2 的上呼吸道鼻腔黏膜上皮和嗅觉上皮细胞,使 Omicron 变异株感染上呼吸道诱发咳嗽^[2], 其诱发咳嗽的机制与以往不同,现有的外周型和中枢型镇咳药效果不明显。Smith 等^[9]通过研究 4835 个上呼吸道感染的咳嗽患者分别使用中枢性镇咳药右美沙芬、抗组胺药苯海拉明和安慰剂进行治疗的案例,从咳嗽频率、咳嗽严重性、睡眠质量等多方面评价均显示给药组与安慰剂组无明显差异。当前针对 Omicron 感染后引发的咳嗽,尚无明确治疗药物,化学药主要使用祛痰和抗炎药物、激素和抗生素等进行治疗^[10]。

中药治疗咳嗽的历史悠久,具有多成分、多通路的协同作用,在治疗 COVID-19 中疗效显著,且无明显的不良反应,同时根据咳嗽症状的不同,可灵活选用中药或复方,确保咳嗽的治疗效果^[11-12]。面对 SARS-CoV-2 感染引发的咳嗽,尤其是 Omicron 变异株感染上呼吸道诱发咳嗽后无药可用的治疗困境,本文拟对 SARS-CoV-2 感染后咳嗽的机制、潜在治疗靶点及临床和临床前研究中常用的镇咳类中药进行综述,为 SARS-CoV-2 感染后咳嗽的治疗提供理论依据。

1 SARS-CoV-2 感染后咳嗽的病理机制

咳嗽的发生依赖于完整的反射弧,外周感觉神经元感受刺激,产生神经冲动,经迷走神经传入孤束核或三叉神经核的脑干区域,由脑干神经元传递

信号到效应器支配咳嗽的发生;另外,为了防御外界有害物质入侵,机体可以自动通过大脑的运动皮层支配咳嗽发生^[13]。Meinhardt 等^[14]研究发现 COVID-19 死亡患者的嗅黏膜中存在大量 SARS-CoV-2 的核酸和蛋白质,但这些 SARS-CoV-2 并不能够直接感染神经元而诱发咳嗽,可能是由于在小鼠、非人的灵长类动物和人的嗅觉黏膜中,ACE2 受体主要表达在支持细胞、干细胞和血管周围细胞中,而在神经元细胞上并无表达^[15]。此外,目前并未有研究表明 SARS-CoV-2 能够直接感染人的嗅觉上皮神经元,但是嗅觉神经元周围的嗅上皮支持细胞可高表达 ACE2 受体,使其成为 SARS-CoV-2 入侵并诱发咳嗽的焦点^[15-16]。

SARS-CoV-2 通过诱发神经炎症和神经免疫反应,产生大量炎症因子、神经肽等细胞或化学因子激活感觉神经元^[10]。在外周神经系统中, SARS-CoV-2 感染神经支持细胞如神经胶质细胞,产生大量肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF)和白细胞介素(interleukins, IL)等促炎因子,形成局部的炎症因子风暴,这些炎症因子和趋化因子等招募巨噬细胞、树突细胞等免疫细胞浸入外周神经组织,进一步增强神经炎症和神经免疫反应^[17-18]。此外,炎症因子、免疫分子刺激外周感觉神经元上的 Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)、病原体识别受体(pathogen-conserved pattern recognition receptors, PRRs)等激活外周感觉神经元,释放 P 物质、神经激肽 A(neurokinin A, NKA)等,这些神经肽不仅可激活迷走神经,还能招募并活化免疫细胞加强神经组织及肺部炎症反应,从而导致咳嗽的发生^[19-20]。

在中枢神经系统中,支配角膜、口腔和鼻腔的三叉神经节神经元、肺部和胸部神经节的背根神经节神经元中 ACE2 均高表达,且均可被 SARS-CoV-2 直接侵染;已有研究表明 SARS-CoV-2 感染在背根神经节中诱发严重的神经炎症反应^[14,21-22]。在中枢神经系统中, SARS-CoV-2 不仅能够感染神经节神经元,还能够感染人和小鼠的大脑。Song 等^[23]研究发现 SARS-CoV-2 不仅能够感染人的脑类器官模型,在经鼻腔注射病毒后,它还能够感染表达人 ACE 蛋白的转基因小鼠的大脑。Rhea 等^[24]研究发现 SARS-CoV-2 的 S1 刺突蛋白(S1 spike protein, S1)能够通过胞吞作用透过小鼠的血脑屏障,进入大脑发挥作用。综上, SARS-CoV-2 可能通过感染人的中枢神经,增强传入信号对中枢神经元的刺激作用,进

而支配咳嗽的发生。SARS-CoV-2 对脑部的感染不仅促进咳嗽发生,也导致 COVID-19 患者的疲劳、头疼、认知障碍和记忆减退等症状^[25]。

病毒感染后的神经炎症往往诱发神经元的表型转化。病毒感染能够使气道机械敏感型 A 纤维获得痛觉 C 纤维的某些特性,如 A 纤维开始分泌 P 物质^[26]。鼻内副流感病毒 (intranasal parainfluenza 3, PIV3) 感染可导致豚鼠气道 A δ 纤维中辣椒素受体 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 和脑神经营养因子异常表达^[27]。此外,还可以降低节后神经元毒蕈碱 M2 受体 (muscarinic M2 receptor, muscarinic M2R) 表达,从而增加乙酰胆碱的释放,促进平滑肌收缩和咳嗽的发生^[28]。虽然尚无研究表明 SARS-CoV-2 感染能够直接诱发神经元表型转化,但不排除感染 SARS-CoV-2 后,产生的炎症因子和神经肽可诱发神经元表型转化,导致咳嗽高反应性。COVID-19 患者的肺部电子计算机断层扫描结果显示肺实质发生病变,其中 10%~20% 的患者出现肺纤维化,使胸腔壁的机械刺激增加,导致咳嗽敏感性增强^[29]。神经元的表型转化、气道和肺部结构的破坏导致咳嗽高反应性,可能是 COVID-19 患者康复后,仍受到咳嗽困扰的主要原因。本文通过对病毒感染后咳嗽的潜在的治疗靶点进行总结,为 COVID-19 中咳嗽的治疗提供帮助。

2 病毒感染后咳嗽的潜在治疗靶点

2.1 TRPV1 增强咳嗽敏感性

TRPV1 是一种非选择性阳离子通道,主要在 C 纤维感受器和部分薄髓鞘的 A δ 纤维感受器表达,能够感受温度、酸度、炎症因子和辣椒素等的刺激,激活咳嗽感受器^[30]。Omar 等^[27]通过研究 PIV3 病毒感染后豚鼠鼻神经节中电压门控通道的 TRPV1 表达,发现在感染 PIV3 病毒第 4 天豚鼠气管特异性鼻神经节中 TRPV1 高表达,且在气管 A δ 纤维上尤为明显。此外,合胞病毒感染豚鼠呼吸道后,TRPV1 也出现高表达,导致咳嗽敏感性增强^[31]。Abdullah 等^[32]用鼻病毒感染人神经细胞瘤 IMR-32 细胞,感染 2~4 h 后 TRPV1 水平升高。综上,病毒感染上呼吸道可诱导 TRPV1 高表达,进而刺激神经肽,从而诱发急性咳嗽。

2.2 瞬时受体电位锚蛋白 1 (transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1) 引发自主性咳嗽

TRPA1 是一种广泛分布在肺部神经末梢的阳离子通道,在三叉神经节神经元、气道上皮细胞和

平滑肌细胞中高表达^[33]。TRPA1 被激活后,释放速激肽,诱导气道上皮和平滑肌收缩引发咳嗽,这一复杂过程是通过 C 纤维感受器神经元、气道上皮细胞和气道平滑肌细胞的 TRPA1 协同作用实现的^[34-35]。Abdullah 等^[32]研究发现鼻病毒感染 IMR-32 细胞后,TRPA1 表达显著升高。

2.3 神经激肽 1 受体 (neurokinin 1 receptor, NK-1R) 调控气道高反应性

NK-1R 是神经肽如 P 物质的受体,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。速激肽诱发神经源性炎症,当 P 物质渗入脑干的神经孤束核与 NK-1R 结合后,引发孤束核内谷氨酸能信号增强,使咳嗽反射增强^[36]。合胞病毒感染的豚鼠呼吸道内 P 物质含量升高,同时 NK-1R 高表达,而 NK-1R 拮抗剂 (SR-140333) 可显著改善感染鼻内副流感病毒豚鼠的气道高反应性,可能是由于 SR-140333 抑制神经元 muscarinic M2R,从而减少迷走神经元乙酰胆碱的释放^[37-38]。

2.4 孤啡肽受体 (nociceptin opiate receptor-like 1, NOP-1R) 增强中枢镇咳作用

NOP-1R 是一类 G 蛋白偶联受体,与经典的阿片受体具有高度同源性,相较于经典的阿片受体,具有更高的灵敏度和选择性^[39]。由于现有靶向经典阿片受体的中枢性镇咳药选择性差、不良反应多,因此 NOP-1R 被认为是开发新一代中枢性镇咳药的潜在靶点^[40]。Zaveri 等^[41]通过一项多中心、双盲、平行对照试验研究 NOP-1R 激动剂 (SCH486757) 对亚急性咳嗽患者的治疗效果,发现 SCH486757 对亚急性咳嗽有改善作用,但从评分看给药组与对照组并无显著差异,究其原因可能是由于患者使用 SCH486757 时容易产生困倦,限制了其临床用药剂量。Machelska 等^[40]通过研究 NOP-1R 激动剂 (Ro 64-6198) 对 NOP-1R, α 、 μ 、 κ 和 δ 阿片受体的激动活性,发现 Ro 64-6198 在临床前的基础研究中体现出较高的选择性和较好的药用价值。综上表明提高 NOP-1R 的选择性并增强治疗效果,是开发新型 NOP-1R 激动剂的主要方向。

2.5 Muscarinic M2R 调控乙酰胆碱释放

Muscarinic M2R 分布在副交感神经节后纤维支配的效应器细胞上,与乙酰胆碱结合后产生一系列副交感神经末梢兴奋效应。副流感病毒感染神经元可增加电刺激后乙酰胆碱的释放,引发支气管强烈收缩;而 muscarinic M2R 阻断剂能够抑制病毒感染

的神经元持续释放乙酰胆碱,说明病毒感染导致 muscarinic M2R 功能紊乱进而引发咳嗽^[42-43]。此外,病毒感染还可抑制 muscarinic M2R 表达,而糖皮质激素可进一步改善病毒感染后 muscarinic M2R 表达和活性^[44-45]。

2.6 半胱氨酸白三烯受体 (cysteinyl leukotriene receptor, CysLTR) 介导的高气道反应

CysLTR 是一类 G 蛋白偶联受体,包括 CysLTR1 和 CysLTR2 2 种类型, CysLTR1 主要在白细胞中表达,参与白三烯诱导的气道痉挛、黏液分泌和黏膜上皮细胞水肿等病理过程;而 CysLTR2 在支气管平滑肌细胞、上皮细胞和内皮细胞上都有表达,参与炎症反应、血管内皮细胞通透性增强等过程。CysLTR 是介导白三烯产生高气道反应的主要膜受体^[46]。江晨曦^[47]和张冰玉等^[48]通过考察白三烯受体拮抗剂孟鲁司特与右美沙芬、复方福尔可定糖浆分别联合使用治疗病毒感染后急性咳嗽的效果,发现孟鲁司特可改善感染后急性咳嗽作用,联合用药效果更佳。

2.7 β_2 肾上腺素受体 (β_2 -adrenergic receptor, β_2 -AR) 调控炎症因子表达

β_2 -AR 在气道周围平滑肌和免疫细胞上均有表达,肾上腺素和去甲肾上腺素是 β_2 -AR 的天然激动剂。气道平滑肌细胞的 β_2 -AR 活化能够激活 G 蛋白,进而通过调控环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A 信号通路,介导细胞因子释放和气道平滑肌收缩^[49];而 T 细胞上的 β_2 -AR 被激活后,能抑制炎症反应和炎症因子的释放^[50]。Kume 等^[51]研究发现鼻病毒感染的气道内

皮细胞可诱导前列环素释放,抑制平滑肌 β_2 -AR 的表达,紊乱气道平滑肌收缩-舒张功能平衡。Nguyen 等^[52]通过研究 β_2 -AR 的激动剂和拮抗剂对 IL-13 引起哮喘模型的干预作用,发现 β_2 -AR 活化能够有效干预 IL-13 诱导的高气道反应、黏液分泌和细胞浸润。鼻病毒通过与细胞黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 作用侵入气道内皮细胞, Noguchi 等^[53]和 Schlegel 等^[54]通过研究 β_2 -AR 激动剂福莫特罗和沙丁胺醇对支气管哮喘的改善作用,发现 β_2 -AR 激动剂通过抑制 ICAM-1 在气道内皮细胞和气道副交感神经元中的表达,缓解鼻病毒感染症状。综上表明在病毒感染导致的急性咳嗽中, β_2 -AR 激动剂有可能在缓解高气道反应和黏液分泌,抑制黏膜和气道炎症等方面发挥作用。以上治疗靶点总结见图 1。

3 中药对感染 SARS-CoV-2 后咳嗽的治疗作用及其潜在机制

针对 SARS-CoV-2 感染引发的咳嗽,目前尚无特效治疗药物,英国国家健康和护理研究所指导原则中将蜂蜜和阿片类镇咳药推荐用于治疗 COVID-19 患者的咳嗽症状^[55]。但现有阿片类镇咳药的成瘾性给 COVID-19 患者带来巨大隐患。

中医药在治疗 COVID-19 中具有重要作用,COVID-19 疫情流行尚无特效治疗药物时,我国率先推出的“三药三方”显著降低了 COVID-19 患者的病死率和转重率^[1]。随着病毒变异,以呼吸衰竭为主的重症患者急剧减少,而以咳嗽、乏力、咽喉肿痛为主的轻症患者成为主要群体,因此针对 SARS-CoV-2 感染后咳嗽的治疗也引起广泛关注。

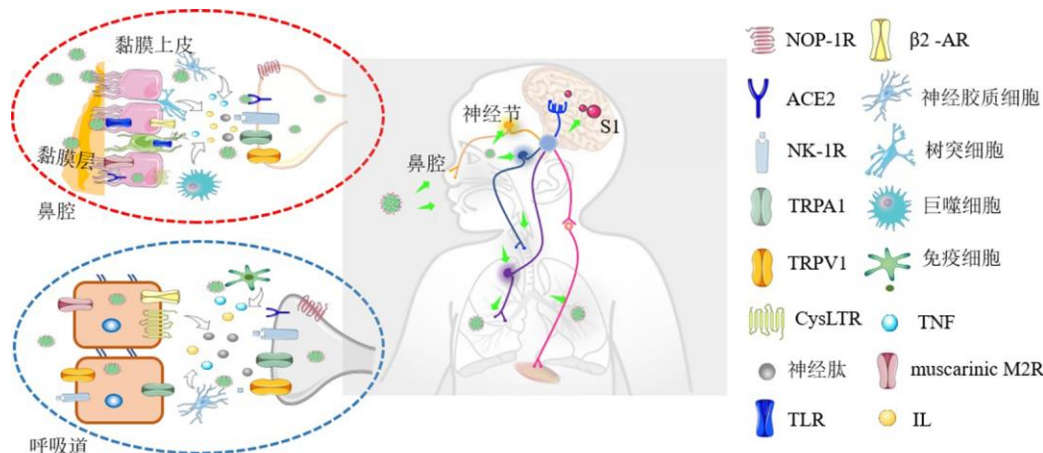


图 1 SARS-CoV-2 诱发咳嗽的潜在机制

Fig. 1 Potential pathological mechanism of cough induced by SARS-CoV-2

在临床应用中,中医药对病毒感染后咳嗽的治疗效果得到广泛证实,同时大量基础研究也表明中医药在治疗病毒感染后咳嗽方面具有潜在的优势。

3.1 对 TRPV1 的调控作用

以 TRPV1 为调控关键靶点发挥镇咳作用的中药及复方,多为性味甘、凉或苦、寒的中药,在疾病治疗中发挥清热、解表、祛湿、泻肺等功效。

甘草性味甘平,具有润肺止咳祛痰之效,陶弘景《名医别录》谓:“甘草主伤脏咳嗽”,无论外感或内伤咳嗽,皆可配伍使用。已有研究表明甘草能够降低 A 型流感病毒、SARS 病毒、带状疱疹病毒感染的动物模型中的潜伏性,抑制细胞膜与病毒膜融合,促进 T 细胞分泌 γ 干扰素等,减轻上呼吸道黏膜炎症反应^[56]。甘草苷是甘草的主要类黄酮成分之一,具有抗炎、止咳平喘、镇痛和神经保护等多种药理作用。Liu 等^[57]通过研究甘草苷对小鼠急性肺损伤模型的治疗作用和细胞水平机制的影响,发现在人胚胎肾 HEK293 细胞中,甘草苷可呈剂量相关性抑制 TRPV1 和 TRPA1 通道激活引起的离子电流,还能够抑制 TNF- α 诱导的人单核细胞白血病 THP-1 细胞的核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 激活,降低 TRPV1 和 TRPA1 表达,表明在气道炎症中,甘草苷可通过抑制 NF- κ B 信号通路介导的 TRPV1 和 TRPA1 离子通道激活,发挥抗炎和镇咳作用。芹糖甘草苷通过作用于中枢和周围神经抑制氨水诱导的小鼠咳嗽^[58]。在幼鼠喉内或喉部神经周围给予芹糖甘草苷可显著调节化学刺激诱导的喉部 C 纤维神经元电流的电生理动力学,通过作用于喉部神经的 TRPV1 受体,抑制喉部化学反射,可能是其抑制咳嗽的潜在机制^[59]。

独活具有止痛、解表之功效,现代药理研究表明,独活具有明显的镇静、镇痛、抗炎等作用^[60]。独活中含有丰富的香豆素类成分,其中蛇草素和耧斗草素在炎症诱导的 SD 大鼠神经元损伤模型中,通过抑制损伤背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 神经元 TRPV1 表达和胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的磷酸化水平,降低炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平,减轻损伤神经元对机械刺激的高敏感性^[61-62]。黄芩入肺、胆、经、大肠和小肠经,具有清热燥湿、泻火解毒、凉血安胎的作用,临床上治疗肺炎、咳嗽等呼吸道咳嗽疾病效果甚好,黄芩苷是从黄芩根中分离出来的黄酮类化合物,Wang 等^[63]研究表明黄

芩苷能够有效抑制损伤后 DRG 神经元中 TRPV1 和 TRPA1 表达,并抑制了 ERK 磷酸化水平,减轻神经损伤小鼠对机械刺激和热刺激的敏感性。桑白皮性寒,具有泻肺平喘、利水消肿的功效,是临床上常用的化痰止咳平喘药。在高糖刺激的神经损伤模型中,桑白皮提取物能够减少尼氏体的生成和神经元的损伤,究其原因是桑白皮通过抑制 TRPV1 介导的钙离子内流,阻断肾素-血管紧张素系统-p38 丝裂原活化蛋白激酶 (renin-angiotensin system-p38 mitogen-activated protein kinase, Ras-p38 MAPK) 信号通路的活化^[64]。赵博等^[65]通过研究黄芩茎叶和桑白皮配伍对急性肺损伤的治疗作用,发现黄芩茎叶-桑白皮配伍可不同程度地降低肺泡灌洗液 (bronchoalveolar fluid, BALF) 中蛋白含量和中性粒细胞数,改善 BALF 和血清中 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子水平,下调肺组织中 TRPV1 的表达。枇杷叶具有清肺止咳、降逆止呕的功效,临床上常用于化痰止咳平喘,枇杷叶总黄酮能够抑制 κ B 抑制因子激酶- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of κ B kinase-inhibitor of κ B, IKK-I κ B) 信号通路和磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 (phosphorylated c-Jun N-terminal kinase, p-JNK) 信号通路发挥抗炎作用,上调超氧化物歧化酶-2 (superoxide dismutase-2, SOD-2) 活性发挥抗氧化作用,同时降低 TRPV1 和细胞色素 P4502E1 (cytochrome P4502E1, CYP2E1) 的表达,保护肺部组织免受烟雾导致的病理损伤,改善慢性阻塞性肺病^[66]。此外,枇杷叶中的熊果酸和倍半萜总皂苷也可抑制 TRPV1 表达^[67-68]。

麻杏石甘汤是由麻黄、杏仁、石膏和甘草组成,具有清凉宣泄、清肺平喘之功效。在卵蛋白复合呼吸道感染加重哮喘炎症模型中,麻杏石甘汤可有效降低 BALF 中炎症细胞的数量并抑制炎症因子表达,降低肺组织中 TRPV1 和 P 物质的水平,进而减轻气道高反应性,缓解肺损伤^[69]。在咳嗽变异性哮喘模型中,麻杏石甘汤可明显降低肺组织中降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 和 P 物质的含量,减少支气管中 TRPV1 表达和肺组织中 NK-1 受体表达,进而减轻支气管组织病变和咳嗽次数^[70]。姚百会等^[71]通过观察麻杏石甘汤加味辅助治疗儿童咳嗽变异性哮喘痰热闭肺证的疗效,发现麻杏石甘汤联合硫酸特布他林和布地奈德可显著改善儿童肺功能指标,缓解咳嗽并缩短咳嗽消失时间,4 周随访发现,麻杏石甘汤加

味辅助治疗可显著降低咳嗽的复发率。厚朴麻黄汤是由厚朴、麻黄、半夏、五味子、细辛、干姜、石膏和杏仁组成,《千金方》中记载“厚朴麻黄汤治咳而大逆上气,胸满,喉中不利,如水鸡声,其脉浮者”,现用于治疗肺热咳嗽有痰之证。胡方媛等^[72]研究表明厚朴麻黄汤可显著减少哮喘气道炎症模型小鼠外周血和 BALF 中嗜酸性粒细胞的数量,降低肺组织中 TRPV1 和 TRPA1 的表达以及 BALF 中炎症因子 IL-4、前列腺素 D₂ (prostaglandin D₂, PGD₂) 和 P 物质表达,从而改善支气管水肿和黏液分泌,降低气道反应性。三拗汤出自《太平惠民和剂局方》卷 2,由麻黄、杏仁和甘草组成,其加味方五拗汤出自《医学集要》卷 2,在三拗汤的基础上加入石膏和细茶,网络药理学研究表明三拗汤的核心靶点群主要富集在 MAPK 信号通路中,五拗汤的核心靶点群则富集在 MAPK 和三磷酸鸟苷蛋白酶 (guanosine triphosphate, GTP) 信号上,2 种汤剂通过神经配体-受体、炎症因子信号通路进而改善咳嗽;药效学研究表明三拗汤和五拗汤均能抑制哮喘小鼠肺部 TRPV1、TRPA1 的表达,改善小鼠咳嗽症状^[73-74]。薛玲^[75]通过研究三拗汤加减方治疗阳虚体质感冒后咳嗽的临床效果,发现三拗汤加减方临床总有效率显著高于氢溴酸右美沙芬片。桑菊饮是由桑叶、菊花、桔梗和杏仁组成的解表剂,具有辛凉解表、疏风清热、宣肺止咳之功效,詹红丹等^[76]发现桑菊饮通过抑制 TRPV1 表达和 P 物质水平,降低辣椒素诱导的小鼠咳嗽次数。刘坤等^[77]通过研究桑菊饮加减治疗小儿肺炎支原体感染后慢性咳嗽的效果,发现桑菊饮加减方可降低患者炎症反应,改善其体液免疫,加速临床体征消失。金振口服液是由羚羊角、平贝母和黄芩组成的中成药,胥淑娟等^[78]研究表明金振口服液可减少脂多糖诱导大鼠肺部感染后的咳嗽次数,降低肺组织中 TRPV1、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、肌球蛋白受体激酶 A (ropomyosin receptor kinase A, TRKA) 表达。李毓赞等^[79]通过循证医学研究显示金振口服液在改善儿童支气管肺炎的咳嗽、发热等症状方面效果显著。

3.2 对 TRPA1 的调控作用

以 TRPA1 为调控靶点发挥镇咳作用的单味中药,包括性甘、温的草豆蔻、百部和五味子,具有化湿、润肺、敛肺的功效;性苦、寒的苦参和枇杷

叶,具有清热燥湿的功效。

草豆蔻是芳香化湿的常用药,具有理气止痛、温中化湿、止呕等功效,豆蔻明是草豆蔻中发现的一种查耳酮类化合物,豆蔻明在缓解神经炎症反应和痛觉过敏中具有良好的效果,究其机制是豆蔻明可以特异性的靶向 TRPA1,与 TRPA1 选择性阻断剂 (A-967079) 的结合位点形成很好的亲和作用,且豆蔻明对细胞活力无损伤,对 TRPV1 和 TRPV4 通道无影响,表明草豆蔻中的活性成分可通过调控 TRPA1 实现理气止痛的传统功效^[80]。百部性甘、苦、微温,入肺经,具有润肺下气止咳、杀虫灭虱的功效,广泛用于化痰止咳平喘药中。在肺炎支原体感染后肺炎小鼠中,百部能够延长小鼠咳嗽潜伏期,减少小鼠的咳嗽次数,保护肺部结构,减少炎症细胞浸润。刘畅等^[81]和梁爽等^[82]发现新对叶百部碱能够直接与 TRPA1 蛋白结合,抑制该通道的持续开放,并能够降低 TRPA1 表达。五味子味酸甘,性温,具有收敛固涩、益气生津的功效,主治久嗽虚喘,《本草求原》记载:“五味子为咳嗽要药,凡风寒咳嗽、伤暑咳嗽、伤燥咳嗽、劳伤咳嗽、肾水虚嗽、肾火虚嗽、久嗽喘促皆用之”。五味子乙醇提取物预处理可减轻豚鼠气道上皮增生、平滑肌增厚及 TRPV1 和 TRPA1 的表达。此外,五味子乙醇提取物中五味子素、五味子内酯甲等木脂素类成分可显著抑制香烟烟雾诱导的人肺癌 A549 细胞中 TRPV1、TRPA1 和一氧化氮合成酶 3 (nitric oxide synthase 3, NOS3) 的表达及一氧化氮的释放,表明五味子止咳作用可能与减轻肺部炎症和氧化应激反应相关^[83]。苦参大苦大寒纯阴,药效较强,《滇南本草》中记载苦参可以凉血、解热毒、消风、消肿痛和痰毒。氧化苦参碱是苦参中主要的生物碱类化合物,Zhang 等^[84]使用 DRG 神经元细胞膜色谱发现氧化苦参碱是与细胞膜特异性结合的活性分子,结合分子对接等实验证明氧化苦参碱的饱和脂肪环结构能够插入 TRPA1 蛋白的疏水结合口袋中,从而调控 TRPA1 活性;此外,在氯喹、组胺诱导的小鼠瘙痒模型中,氧化苦参碱能够抑制神经元中 TRPA1 高表达,从而发挥止痒、消痛、祛痰的功效。Zhong 等^[85]使用网络药理学研究探讨苦参-蛇床子配伍的药效靶点,证明药对中的生物碱和黄酮类成分通过调控 TRPA1 等生物效应分子发挥作用。枇杷叶在调控 TRPV1 和改善神经炎症中效果明显,通过抑制 TRPA1 通道,促进 TRPA1 通道脱敏效应,

降低离子波电势产生,其中熊果酸、贝母素甲和贝母素乙是枇杷叶发挥作用的主要成分^[86]。

厚朴麻黄汤止咳作用明显,因此对其止咳机制的挖掘也是关注的焦点,研究显示厚朴麻黄汤的正丁醇和醋酸乙酯提取物不仅能够通过调控 TRPV1 抑制烟雾导致的咳嗽,且呈剂量相关性抑制 TRPA1 表达,上调气道上皮细胞紧密连接蛋白的表达,从而保护气道上皮免受外来细菌、病毒等外源物的侵扰^[87]。三拗汤通过调控小鼠肺和脑中 TRPA1、TRPV1、TRPV5 的表达,减轻 BALF 中炎症因子和神经肽的分泌和蓄积,进而改善咳嗽变异性哮喘、缓解气道炎症^[88]。祛风宣肺方由炙麻黄、青风藤、炙紫菀、炙百部、前胡和厚朴组成,李佳珊等^[89]研究发现祛风宣肺方可减少咳嗽高敏感性豚鼠肺部 P 物质的表达,下调肺部 β 亚族磷脂酶 C (phospholipase C β subfamily, PLC- β)、TRPA1、TRPV1 和 NK-1R 的表达,进而降低豚鼠的气道反应性。颜红芳等^[90]通过观察祛风宣肺方对感染后咳嗽患者的治疗效果,发现祛风宣肺方可减少感染后咳嗽患者痰中炎症细胞比例,提高咳嗽的治疗效果。芩百清肺浓缩丸是由黄芩、百部、地龙、紫菀、麦冬和桔梗组成的中成药,具有清热解毒、润肺止咳的功效,王磊等^[91]研究表明芩百清肺浓缩丸可减少小鼠肺组织中 TRPA1 的表达和 P 物质的产生,减轻肺炎支原体感染小鼠的支气管黏膜水肿,减少咳嗽次数。王巍等^[92]通过对芩百清肺浓缩丸治疗感染后咳嗽的临床疗效进行研究,发现芩百清肺浓缩丸可显著降低咳嗽患者痰中 P 物质的含量,进而减轻气道神经源性炎症、改善咳嗽症状。

3.3 对 NK-1R 的调控作用

以 NK-1R 为调控靶点发挥镇咳作用的橘红和连翘 2 味中药均性苦,但橘红旨在理气、化痰,连翘旨在清肺热。

橘红味辛、苦,性温,具有理气宽中、燥湿化痰的功效,《本经逢原》:“橘红专主肺寒咳嗽多痰,虚损方多用之”。柚皮苷是橘红止咳化痰作用的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗过敏、镇痛等功效。柚皮苷对香烟烟雾诱导的豚鼠慢性咳嗽有显著的抑制作用,可显著降低豚鼠气道高反应性及 BALF 中 IL-8、白三烯 B₄ (leukotriene B₄, LTB₄)、TNF- α 含量和肺组织的髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性,增加 SOD 活性和脂氧素 A₄ 的表达^[93]。Luo 等^[94]研究表明柚皮苷可

显著抑制豚鼠肺部 P 物质含、NK-1R 水平和中性内切酶 (neutral endopeptidase, NEP) 活性的下降,表明柚皮苷对香烟烟雾暴露诱导的慢性咳嗽缓解作用可能与抑制气道神经源性炎症有关。连翘具有清热解毒、消肿散结的功效,在用于治疗痰火郁结、瘰疬痰核时,常于海藻、昆布等合用。Simmen 等^[95]发现在中枢神经系统中,连翘中的脂溶性成分能够与 NK-1R 结合抑制受体活性,并下调 NK-1R 和苯二氮卓受体表达,降低 5-羟色胺受体 1D (5-hydroxytryptamine receptor 1D, 5-HT_{1D}) 和 5-HT_{2C} 水平,而对组胺受体和神经递质代谢型受体无影响。

小半夏汤出自《金匱要略》,由生姜和半夏组成,具有化痰散饮、和胃降逆之功效,有研究显示小半夏汤可以通过抑制中枢和外周系统 NK-1R 的表达发挥作用^[96]。人参能够补脾益肺,大量临床和基础研究已证实人参中的二醇类人参皂苷 Rd 是一种神经保护类药物,可减少延髓孤束核内 P 物质和 NK-1R 的表达,降低神经敏感性^[97]。八味地黄丸也具有补中益气的功效,在治疗产后久咳不止、咳嗽咳血中效果甚好,究其机制是八味地黄丸能够抑制 P 物质/NK-1R 信号通路和 NF- κ B/ICAM-1 信号通路,进而改善传入神经信号的过度活化和缓解炎症反应^[98]。由此说明,以上 3 种补益类中药都是通过调控 P 物质/NK-1R 信号通路发挥补肺镇咳的功效。

3.4 对 NOP-1R 的调控作用

生姜性温热、味辛,具有解表散寒、温中止呕、温肺止咳的功效,在多种止咳类常用中成药中均会加入生姜,如复方鲜竹沥液、小青龙合剂等,在秋梨膏中也以姜汁入药。姜黄素是姜科和天南星科植物根茎中普遍存在的一种二酮类化合物,生姜、姜黄中也含有丰富的姜黄素,现代药理学研究显示姜黄素在抗肿瘤、抗炎、抗高血压等方面具有重要作用^[99-100]。姜黄素能够特异性降低神经胶质细胞中 NOP-1R 基因的表达,而对经典阿片类受体,阿片受体 κ 1 (κ 1 opioid receptor, OPR κ 1)、delta 阿片受体 (delta opioid receptor, OPRD1) 等的表达无作用。此外,姜黄素通过降低 NOP-1R 蛋白的敏感性,抑制由 NOP-1R 和金属肽酶含血小板反应蛋白 5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5, ADAMTS5) 激活导致的神经炎症反应,发挥镇痛、镇咳、治疗关节炎等功效^[101]。临床研究显示,姜黄素 525 mg 联合胡椒碱胶囊 2.5 mg 治疗能够显著减轻 COVID-19 患者干咳、咳痰、喉咙

痛和乏力等症状;另一项随机双盲临床研究显示姜黄素联合胡椒碱胶囊能够减少 COVID-19 患者血栓栓塞事件的发生^[102-103],提示姜黄素有望成为 SARS-CoV-2 感染后的辅助治疗药物。

3.5 对 muscarinic M2R 的调控作用

川贝母味苦甘,性微寒,具有清热化痰、润肺止咳功效,是临床中止咳化痰的要药,贝母碱是其有效成分,具有的镇咳、祛痰、平喘作用。Wu 等^[104]研究发现贝母碱、去氢贝母碱等从贝母中提取的生物碱均能显著提高转染人 muscarinic M2 受体基因的 HEK293 细胞内 cAMP 的浓度,表明其潜在的止咳作用与抑制 muscarinic M2 受体介导的平滑肌收缩有关。

此外,有研究报道显示大建中汤、厚朴皮提取物、当归蜈蚣散、柑橘皮提取物等中药或提取物均能够通过调控 muscarinic M2R 的活性或表达,实现对胃肠道紊乱疾病的治疗^[105-108];因此,在胃肠道疾病导致的食管返流、喉咙刺激引起的咳嗽中,这些药物可以起到缓解作用。

3.6 对 CysLTR 的调控作用

以 CysLTR 为调控靶点发挥镇咳作用的汉防己和阴地蕨 2 味中药均性味苦、寒,二者在镇咳的过程中均发挥清热、祛风、利湿、解毒的功效。

汉防己又名粉防己药性苦、寒,归膀胱、肺经。《药性本草》记载汉防己,治湿风口面歪斜、手足疼、散留痰,主肺气哮喘。粉防己碱是从防己的根部提取的双苄基异喹啉类生物碱,对粉防己碱止咳平喘的研究发现,能够抑制感染后的小鼠气道炎症和气道重塑,从而减少咳嗽发生;粉防己碱在镇咳的过程中,下调 CysLT1 和 CysLTR 的高表达,抑制转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的生成,并通过上调核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 和血红素氧化酶-1 (hemoxygenase-1, HO-1) 的活性发挥抗氧化作用^[109]。阴地蕨是阴地蕨科植物阴地蕨的全草,具有清热解毒、平肝息风、止咳的功效,临床上常用来治疗小儿肺热咳嗽、咳血、百日咳等病。Huang 等^[110]研究发现,在卵蛋白刺激诱导咳嗽的小鼠模型中,阴地蕨的氯仿和醋酸乙酯提取物均能减少小鼠的咳嗽次数,潮气量和炎性细胞比例,2 种提取物均能够降低 IL-4 的表达、IL-4/ γ 干扰素的值,抑制 CysLT1 受体的 mRNA 表达。

小儿咳嗽往往较成人咳嗽在治疗用药和方法上更为谨慎,复旦大学儿童医院使用辨证施治的方法对小儿咳嗽的治疗研究中,患者先服用含麻黄、射干等的中药汤剂 7 d,在咳嗽缓解阶段服用黄芪补肾汤,如若咳嗽加重,再酌情进行药味加减,该研究结果显示,复方汤剂给药可明显减少 IL-4 和 CysLTR1 的表达,上调 γ 干扰素的表达,有效缓解儿童咳嗽的症状^[111]。蠲哮汤由葶苈子、青皮、陈皮、槟榔、大黄、生姜、牡蛎子和鬼箭羽组成,具有泄肺除壅、涤痰祛瘀、利气平喘的功效。喻强强等^[112]发现蠲哮汤可通过下调大鼠肺组织 CysLTR1 的 mRNA 表达,抑制 CysLTs 刺激的炎症反应,从而干预 CysLTR1 介导的哮喘。此外,温肺合剂亦是通过抑制 CysLTs-CysLTR1 信号通路,阻断肺部的炎症反应和纤维化过程,改善闭塞性支气管炎^[113]。三子养亲汤由苏子、芥子、莱菔子组成,具有降气、化石、化痰、消食的功效,临床用于痰浊壅盛的器质证,如咳嗽、气逆、痰多等。研究发现三子养亲汤能够下调支气管平滑肌 CysLTR1 的表达,抑制 CysLTR1 炎性通路,缓解支气管炎症反应,从而发挥止咳平喘的功效^[114]。万军等^[115]通过观察二陈汤合三子养亲汤加减治疗痰邪蕴肺型儿童咳嗽变异性哮喘的临床效果,发现该组合能够有效缩短咳嗽缓解和消失的时间,减轻气道炎症和咳嗽的复发率,效果优于孟鲁司特。

3.7 对 β 2-AR 的调控作用

以 β 2-AR 为调控靶点发挥镇咳作用的中药,姜黄和葱白性温,在镇咳的过程中发挥行气、温通经脉、解表散寒的功效;罗汉果则性凉,具有清热润肺的功效。

姜黄是姜科植物姜黄的干燥根茎,具有破血行气、通经止痛的功效,现代药理学研究显示姜黄的水煎剂具有多种生物活性如抗肿瘤、抗炎、平喘和改善心血管疾病, Xiang 等^[116]通过多维色谱联合活性筛选研究发现姜黄水提取物中具有多种 β 2-AR 激动活性的成分,其中二氢姜黄素的 β 2-AR 激动活性类似于沙美特罗。葱白是中药复方中经常用到的食物材料,具有发汗解表、散寒通阳的功效,对风寒感冒导致的鼻塞流涕、咳嗽有痰和头疼等症状有一定调理作用,对葱白提取物平喘作用的研究发现葱白提取物能够通过激活 β 2-AR,阻断钙离子通道缓解气道平滑肌的收缩^[117]。罗汉果性甘、凉,归肺、大肠经,《广西中药志》中记载罗汉果止咳清热、凉血

润肠,临床上罗汉果被用来治咳嗽、血燥胃热便秘等。Jia 等^[118]在罗汉果提取物中筛选到罗汉果苷 V 具有 $\beta 2$ -AR 激动作用,药动学研究表明罗汉果苷 V 大鼠后的血药浓度在 45 min 达到峰值,清除速率为 138 min,具有较好的生物利用度,因此罗汉果苷 V 有望开发为缓解 $\beta 2$ -AR 介导的呼吸系统疾病的治疗药物。常春藤是五加科常春藤属多年生常绿攀援灌木,常春藤的全株均可入药,具有祛风除湿、活血通络、平肝解郁的功效。Greunke 等^[119]对常春藤叶提取物的支气管解痉和促分泌作用进行研究,发现在人气道平滑肌细胞中 β -常春藤苷能够结合 $\beta 2$ -AR,发挥类 $\beta 2$ -肾上腺素的功效。

川贝枇杷滴丸的主要组成为枇杷叶、平贝母、桔梗、水半夏、薄荷脑等,具有宣肺降气、清热化痰的功效,用于痰热郁肺所致的咳嗽。Dong 等^[120]通过将超高效液相色谱串联质谱与双活性筛选系统(NF- κ B 和 $\beta 2$ -AR)串联对川贝枇杷滴丸中活性成分进行筛选,发现麻黄碱可同时发挥 $\beta 2$ -AR 激动作用和 NF- κ B 抑制作用。曲阳等^[121]通过对川贝枇杷滴丸治疗感冒后咳嗽的有效性和安全性进行评价,发现川贝枇杷滴丸治疗感冒后咳嗽(痰热郁肺证)疗效确切、安全性好。此外,Dong 等^[122]还使用该

谱效筛选系统从中药附子理中丸中筛选到和乌胺与猪毛菜酚具有激活 $\beta 2$ -AR 的作用,从而揭示附子理中丸缓解气道炎症和痉挛的机制。

在治疗 SARS-CoV-2 感染后咳嗽中,中药发挥了明显的镇咳效果,并得到了广泛应用。2020 年 1 月 22 日,连花清瘟颗粒/胶囊、金花清感颗粒和血必净注射液被用于治疗 COVID-19,我国也将中医药治疗正式列入第 3 版的 COVID-19 综合治疗方案^[123]。一项多中心、双盲、随机对照临床研究显示,连花清瘟胶囊可显著缩短 COVID-9 患者的咳嗽缓解时间^[124]。Shah 等^[125]发现金花清感颗粒能够有效缓解 COVID-9 患者咳嗽、痰多、咽喉疼等症。Zeng 等^[126]通过对 59 例 COVID-19 患者服用麻杏石甘汤的治疗效果进行研究,发现麻杏石甘汤可显著缩短 COVID-19 患者咳嗽的恢复期。在治疗 SARS-CoV-2 感染中,如清肺透邪扶正方、疏风解毒胶囊、热炎宁合剂、清肺排毒颗粒等镇咳类中药复方,在治疗 SARS-CoV-2 感染后咳嗽中均具有良好的作用^[127-129]。

中药通过调控 TRPV1、TRPA1、NK-1R、NOP-1R、muscarinic M2R、CysLTR 和 $\beta 2$ -AR 靶点发挥镇咳的作用机制见表 1。

表 1 中药通过调控潜在靶点治疗 SARS-CoV-2 感染后咳嗽的作用机制

Table 1 Active mechanisms of traditional Chinese medicine treating SARS-CoV-2 associated cough via regulating potential targets

靶点	中药/复方	活性成分	作用机制	药理作用	文献
TRPV1	甘草	甘草苷、芹糖甘草苷	抑制 TRPV1 表达和活化,下调炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 表达	抗炎、镇咳	56-59
	独活	蛇草素、楼斗草素	下调 TRPV1 表达,抑制 ERK 活化和 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达	镇痛、镇咳	60-62
	黄芩	黄芩苷	下调 TRPV1 和 TRPA1 的表达,抑制 ERK 磷酸化	镇痛、止咳	63,65
	桑白皮	提取物	抑制 TRPV1 活性,抑制 Ras-p38 MAPK 信号通路,降低 Ca^{2+} 浓度和 p38 磷酸化水平	止咳、平喘、化痰	64-65
	枇杷叶	熊果酸、倍半萜总苷、总黄酮提取物	降低 TRPV1 表达,抑制 IKK-I κ B 和 p-JNK 信号通路,减少 ILs 分泌,促进 SOD-2 的表达	止咳、平喘、化痰	66-68
	麻杏石甘汤		降低 TRPV1 表达,减少 P 物质、NK-1 和 CGRP 的生成	清肺、止咳、平喘	69-70
	厚朴麻黄汤		降低 TRPV1 和 TRPA1 表达,减少 P 物质、PGD ₂ 和 IL-4 产生	止咳、平喘、化痰	72
	三拗汤、五拗汤		降低 TRPV1 和 TRPA1 表达,抑制 IL-13、P 物质、PDG2 和 NGF 生成	止咳、平喘	73-74
	桑菊饮		抑制 TRPV1 表达,减少 P 物质产生	镇咳	76
	金振口服液		抑制 TRPV1 表达,降低 NGF 和 TRKA 水平,抑制 p38 磷酸化	镇咳	78

续表 1

靶点	中药/复方	活性成分	作用机制	药理作用	文献
TRPA1	草豆蔻	豆蔻明	抑制 TRPA1 活性	镇痛、理气	80
	百部	新对叶百部碱	抑制 TRPA1 的表达和活化	化痰、止咳、平喘	81-82
	五味子	木脂素类	抑制 TRPA1、TRPV1 和 NOS3 的表达	镇咳、平喘	83
	苦参	氧化苦参碱	抑制 TRPA1 的表达和活化	镇痛、祛痰	84-85
	枇杷叶	提取物	抑制 TRPV1 和 TRPA1 活性	镇咳	86
	厚朴麻黄汤	正丁醇、醋酸乙酯提取物	抑制 TRPA1 表达, 促进紧密连接蛋白表达	止咳、平喘	87
	三拗汤		抑制 TRPV1、TRPA1 和 TRPV5 表达, 减少 CGRP 产生	止咳、平喘	88
	祛风宣肺方		下调 TRPA1 和 TRPV1 的表达, 抑制 PLC- β 和 P 物质的生成	止咳、平喘	89
	芩百清肺丸		抑制 TRPA1 表达, 降低 P 物质生成	润肺、止咳	91
NK-1R	橘红	柚皮苷	降低 NK-1R 表达, 抑制 P 物质、NEP、TNF- α 和 IL-8 的生成	化痰、止咳、理气	93-94
	连翘	脂溶性成分	下调 NK-1R 和苯二氮草受体表达, 降低 5-HT1D 和 5-HT2C 水平	化痰、清热	95
	小半夏汤		下调 NK-1R 表达	化痰、理气	96
	人参	人参皂苷 Rd	下调 NK-1R 表达, 降低 P 物质水平	补脾益肺	97
	八味地黄丸		下调 NK-1R 表达, 减少 P 物质产生	咳嗽、咳血	98
NOP-1R	生姜	姜黄素	抑制 NOP-1R 表达和活性, 抑制 ADAMTS5 活性	温肺止咳	101
muscarinic M2R	川贝母	贝母碱	抑制 muscarinic M2R 表达和活性	止咳、化痰	104
CysLTR	粉防己	粉防己碱	下调 CysLTR、CysLT1 和 TGF- β 表达, 上调 Nrf2 和 HO-1 的表达	止咳、平喘	109
	阴地蕨	氯仿、醋酸乙酯提取物	抑制 IL-4/ γ 干扰素信号通路, 降低 CysLTR1 和 IL-4 表达	止咳	110
	复方汤剂		抑制 CysLTR1、IL-4 表达, 上调 γ 干扰素表达	止咳	111
	薤白汤		降低 CysLTR1 和 CysLTs 水平	止咳、平喘、化痰	112
	温肺合剂		降低 CysLTR1 和 CysLTs 水平	止咳、平喘	113
	三子养亲汤		降低 CysLTR1 和 CysLTs 水平	止咳、平喘、化痰	114
	姜黄	提取物极性部位	激活 β 2-AR 活性	平喘、抗炎	116
	葱白	提取物	激活 β 2-AR 活性, 抑制 Ca^{2+} 通道开放	镇咳	117
	罗汉果	罗汉果苷 V	激活 β 2-AR 活性	镇咳	118
β 2-AR	常春藤	β -常春藤苷	激活 β 2-AR 活性	气道舒张	119
	川贝枇杷滴丸	麻黄碱	激活 β 2-AR 活性, 抑制 NF- κ B 生成	止咳、抗炎	120
	附子理中丸	和乌胺、猪毛菜酚	激活 β 2-AR 活性	气道舒张	122

4 结语与展望

通过对 SARS-CoV-2 感染后咳嗽的主要诱因进行综述, 发现 TRPV1、TRPA1、NK-1R、NOP-1R、muscarinic M2R、CysLTR、 β 2-AR 是治疗 SARS-CoV-2 感染后咳嗽的潜在作用靶点。中医药在治疗病毒感染后咳嗽效果显著, 且能实现多靶点协同治疗的效果, 是治疗 SARS-CoV-2 感染后咳嗽的重要选择。本文分别总结了临床上或基础研究中对这 7

个咳嗽治疗靶点有调控作用的中药及复方, 希望这些中药能够成为 Omicron 及后续变异株感染患者咳嗽的有效治疗策略, 也能够适当缓解管控政策放开后, SARS-CoV-2 感染导致的医疗资源挤兑现象, 缓解医护人员和社会医疗的压力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 彭丹萍, 邢翔宇, 汪杨, 等. 新型冠状病毒奥密克戎变

- 异株的流行病学和临床特点 [J]. 中国病毒病杂志, 2022, 12(5): 385-389.
- [2] ARAF Y, Akter F, Tang Y D, *et al.* Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(5): 1825-1832.
 - [3] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708-1720.
 - [4] Grant M C, Geoghegan L, Arbyn M, *et al.* The prevalence of symptoms in 24, 410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries [J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0234765.
 - [5] Zhou F, Yu T, Du R H, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1054-1062.
 - [6] Mandal S, Barnett J, Brill S E, *et al.* 'Long-COVID': A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19 [J]. *Thorax*, 2021, 76(4): 396-398.
 - [7] Falsey A R, Walsh E E. Respiratory syncytial virus infection in adults [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13(3): 371-384.
 - [8] Shang J, Wan Y S, Luo C M, *et al.* Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(21): 11727-11734.
 - [9] Smith S M, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): CD001831.
 - [10] Song W J, Hui C K M, Hull J H, *et al.* Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: Role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 533-544.
 - [11] Li L, Wu Y Z, Wang J B, *et al.* Potential treatment of COVID-19 with traditional Chinese medicine: What herbs can help win the battle with SARS-CoV-2? [J]. *Engineering*, 2022, 19: 139-152.
 - [12] Jiang H L, Liu W, Li G H, *et al.* Chinese medicinal herbs in the treatment of upper airway cough syndrome: A systematic review of randomized, controlled trials [J]. *Altern Ther Health Med*, 2016, 22(3): 38-51.
 - [13] Ebihara T, Gui P J, Ooyama C, *et al.* Cough reflex sensitivity and urge-to-cough deterioration in dementia with Lewy bodies [J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6(1): 00108-02019.
 - [14] Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, *et al.* Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(2): 168-175.
 - [15] Mazzone S B, Tian L Y, Moe A A K, *et al.* Transcriptional profiling of individual airway projecting vagal sensory neurons [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(2): 949-963.
 - [16] Brann D H, Tsukahara T, Weinreb C, *et al.* Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(31): eabc5801.
 - [17] Matricardi P M, Negro R W D, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(5): 454-470.
 - [18] Verzele N A J, Chua B Y, Law C W, *et al.* The impact of influenza pulmonary infection and inflammation on vagal bronchopulmonary sensory neurons [J]. *FASEB J*, 2021, 35(3): e21320.
 - [19] Tajiri T, Kawachi H, Yoshida H, *et al.* The causes of acute cough: A tertiary-care hospital study in Japan [J]. *J Asthma*, 2021, 58(11): 1495-1501.
 - [20] Deng Z, Zhou W L, Sun J Y, *et al.* IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(7): 868-879.
 - [21] Kupari J, Häring M, Agirre E, *et al.* An atlas of vagal sensory neurons and their molecular specialization [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(8): 2508-2523.
 - [22] Ray P R, Wangzhou A, Ghneim N, *et al.* A pharmacological interactome between COVID-19 patient samples and human sensory neurons reveals potential drivers of neurogenic pulmonary dysfunction [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89: 559-568.
 - [23] Song E, Zhang C, Israelow B, *et al.* Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(3): e20202135.
 - [24] Rhea E M, Logsdon A F, Hansen K M, *et al.* The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(3): 368-378.
 - [25] Dicipinigitis P V, Canning B J. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? [J]. *Lung*, 2020, 198(6): 863-865.

- [26] Huang Y, Zhao C, Su X. Neuroimmune regulation of lung infection and inflammation [J]. *QJM*, 2019, 112(7): 483-487.
- [27] Omar S, Clarke R, Abdullah H, *et al.* Respiratory virus infection up-regulates TRPV1, TRPA1 and ASIC3 receptors on airway cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171681.
- [28] Zacccone E J, Undem B J. Airway vagal neuroplasticity associated with respiratory viral infections [J]. *Lung*, 2016, 194(1): 25-29.
- [29] Ojha V, Mani A, Pandey N N, *et al.* CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(11): 6129-6138.
- [30] Lucanska M, Hajtman A, Calkovsky V, *et al.* Upper airway cough syndrome in pathogenesis of chronic cough [J]. *Physiol Res*, 2020, 69(Suppl 1): S35-S42.
- [31] Li M W, Fan X S, Zhou L P, *et al.* The effect of Ma-Xin-Gan-Shi Decoction on asthma exacerbated by respiratory syncytial virus through regulating TRPV1 channel [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 291: 115157.
- [32] 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.
- [33] Grace M S, Belvisi M G. TRPA1 receptors in cough [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24(3): 286-288.
- [34] Long L, Yao H M, Tian J, *et al.* Heterogeneity of cough hypersensitivity mediated by TRPV1 and TRPA1 in patients with chronic refractory cough [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 112.
- [35] Balestrini A, Joseph V, Dourado M, *et al.* A TRPA1 inhibitor suppresses neurogenic inflammation and airway contraction for asthma treatment [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(4): e20201637.
- [36] Badri H, Smith J A. Emerging targets for cough therapies; NK1 receptor antagonists [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 59: 101853.
- [37] Muñoz M, Coveñas R, Kramer M. The involvement of the substance P/neurokinin 1 receptor system in viral infection: Focus on the gp120 fusion protein and homologous dipeptide domains [J]. *Acta Virol*, 2019, 63(3): 253-260.
- [38] Muñoz M, Coveñas R. Neurokinin receptor antagonism: A patent review (2014-present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(7): 527-539.
- [39] Kantola I, Scheinin M, Gulbrandsen T, *et al.* Safety, tolerability, and antihypertensive effect of SER100, an opiate receptor-like 1 (ORL-1) partial agonist, in patients with isolated systolic hypertension [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2017, 6(6): 584-591.
- [40] Machelska H, Celik M Ö. Opioid receptors in immune and glial cells-implications for pain control [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 300.
- [41] Zaveri N T. Nociceptin opioid receptor (NOP) as a therapeutic target: Progress in translation from preclinical research to clinical utility [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(15): 7011-7028.
- [42] Atsumi K, Yajima T, Tachiya D, *et al.* Sensory neurons in the human jugular ganglion [J]. *Tissue Cell*, 2020, 64: 101344.
- [43] Hohlfeld J M, Vogel-Claussen J, Biller H, *et al.* Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): A double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(5): 368-378.
- [44] Xu J, Hu Y F, Kaindl J, *et al.* Conformational complexity and dynamics in a muscarinic receptor revealed by NMR spectroscopy [J]. *Mol Cell*, 2019, 75(1): 53-65.
- [45] Hovde K, Gianatti M, Witter M P, *et al.* Architecture and organization of mouse posterior parietal cortex relative to extrastriate areas [J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 49(10): 1313-1329.
- [46] 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.
- [47] 江晨曦. 孟鲁司特治疗感染后咳嗽的疗效观察 [J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(5): 7-8.
- [48] 张冰玉, 白燕, 王岑岑. 孟鲁司特钠联合复方福尔可定糖浆治疗急性呼吸道感染后咳嗽的临床疗效及其安全性 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(24): 15-18.
- [49] Szlenk C T, Gc J B, Natesan S. Membrane-facilitated receptor access and binding mechanisms of long-acting β 2-adrenergic receptor agonists [J]. *Mol Pharmacol*, 2021, 100(4): 406-427.
- [50] Labaki W W, Han M K. β 2 adrenergic receptor polymorphisms and COPD exacerbations: A complicated story [J]. *Thorax*, 2019, 74(10): 927-928.
- [51] Kume H, Nishiyama O, Isoya T, *et al.* Involvement of

- allosteric effect and K_{Ca} channels in crosstalk between β_2 -adrenergic and muscarinic M_2 receptors in airway smooth muscle [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1999.
- [52] Nguyen L P, Al-Sawalha N A, Parra S, *et al.* β_2 -Adrenoceptor signaling in airway epithelial cells promotes eosinophilic inflammation, mucous metaplasia, and airway contractility [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(43): E9163-E9171.
- [53] Noguchi T, Nakagome K, Kobayashi T, *et al.* Effects of β_2 -adrenergic agonists on periostin-induced adhesion, superoxide anion generation, and degranulation of human eosinophils [J]. *Allergol Int*, 2018, 67S: S48-S50.
- [54] Schlegel J, Peters S, Dose S, *et al.* Super-resolution microscopy reveals local accumulation of plasma membrane gangliosides at *Neisseria meningitidis* invasion sites [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 194.
- [55] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: Summary of NICE guidelines [J]. *BMJ*, 2020, 369: m1461.
- [56] Fiore C, Eisenhut M, Krauss R, *et al.* Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(2): 141-148.
- [57] Liu Z H, Wang P W, Lu S S, *et al.* Liquiritin, a novel inhibitor of TRPV1 and TRPA1, protects against LPS-induced acute lung injury [J]. *Cell Calcium*, 2020, 88: 102198.
- [58] Kuang Y, Li B, Fan J R, *et al.* Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(1): 278-284.
- [59] Wei W, Gao X P, Zhao L, *et al.* Liquiritin apioside attenuates laryngeal chemoreflex but not mechanoreflex in rat pups [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(1): L89-L97.
- [60] Lu Y Q, Wu H W, Yu X K, *et al.* Traditional Chinese medicine of *Angelicae Pubescentis Radix*: A review of phytochemistry, pharmacology and pharmacokinetics [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 335.
- [61] 李伟霞, 泥文娟, 王晓艳, 等. 当归化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 40-47.
- [62] Li R L, Zhao C, Yao M N, *et al.* Analgesic effect of coumarins from *Radix Angelicae Pubescentis* is mediated by inflammatory factors and TRPV1 in a spared nerve injury model of neuropathic pain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195: 81-88.
- [63] Wang Z Y, Ling D Y, Wu C X, *et al.* Baicalin prevents the up-regulation of TRPV1 in dorsal root ganglion and attenuates chronic neuropathic pain [J]. *Vet Med Sci*, 2020, 6(4): 1034-1040.
- [64] 邵路瑶, 殷妮娜. TRPV1 介导的桑白皮预处理阻断 Ca^{2+} -Ras-p38MAPK 通路对高血糖小鼠背根神经元的保护效应 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 63-66.
- [65] 赵博, 段广靖, 屈新亮, 等. 黄芩茎叶-桑白皮配伍对脂多糖致急性肺炎大鼠 TRPV1 信号蛋白的影响 [J]. 中南药学, 2022, 20(1): 14-20.
- [66] Jian T, Chen J, Ding X Q, *et al.* Flavonoids isolated from loquat (*Eriobotrya japonica*) leaves inhibit oxidative stress and inflammation induced by cigarette smoke in COPD mice: The role of TRPV1 signaling pathways [J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 3516-3526.
- [67] Wu R Y, Jian T, Ding X Q, *et al.* Total sesquiterpene glycosides from loquat leaves ameliorate HFD-induced insulin resistance by modulating IRS-1/GLUT4, TRPV1, and SIRT6/Nrf2 signaling pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 4706410.
- [68] Di Y, Xu T, Tian Y, *et al.* Ursolic acid protects against cisplatin-induced ototoxicity by inhibiting oxidative stress and TRPV1-mediated Ca^{2+} -signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(2): 806-816.
- [69] 李梦雯. 麻杏石甘汤干预哮喘气道炎症的效应机制及配伍研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [70] 徐晶晶, 饶沁玲, 鲍红娟, 等. 麻杏石甘汤对咳嗽变异性哮喘大鼠呼吸道中 TRPV1、NK-1R 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2021, 27(6): 31-34.
- [71] 姚百会, 冉志玲, 王君霞. 麻杏石甘汤加味辅助治疗儿童咳嗽变异性哮喘痰热闭肺证 41 例临床观察 [J]. 中医儿科杂志, 2022, 18(3): 58-63.
- [72] 胡方媛, 范玉浩, 范欣生, 等. 厚朴麻黄汤对哮喘小鼠气道炎症及 TRPA1, TRPV1 mRNA 与蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 37-42.
- [73] 刘洪. 三拗汤及其加味方功效物质靶点网络构建及干预 PM_{2.5} 诱导加重哮喘的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [74] 刘洪, 范欣生, 朱悦. 五拗汤对 PM_{2.5} 诱导加重哮喘小鼠模型的效应及 TRPA1 和 TRPV1 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(8): 997-1003.
- [75] 薛玲. 三拗汤加减治疗阳虚体质感冒后咳嗽总有效率分析 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(13): 103-104.
- [76] 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.
- [77] 刘坤, 陈超. 桑菊饮加减治疗小儿肺炎支原体感染后慢性咳嗽的疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(9): 1811-1814.
- [78] 胥淑娟, 郭浩, 金龙, 等. 金振口服液对脂多糖致大鼠感染后咳嗽的改善作用及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17): 4707-4714.
- [79] 李毓赟, 李阳, 王瑞杰, 等. 口服中成药治疗儿童支气管肺炎的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 176-195.
- [80] Wang S F, Zhai C X, Zhang Y L, *et al.* Cardamonin, a novel antagonist of hTRPA1 cation channel, reveals therapeutic mechanism of pathological pain [J]. *Molecules*, 2016, 21(9): 1145.
- [81] 刘畅, 蒙艳丽, 梁爽, 等. 百部对肺炎支原体感染小鼠咳嗽因子 TRPA1 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 107-110.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] Zhang Z, Pan J H, Zhu T, *et al.* Oxymatrine screened from *Sophora Flavescens* by cell membrane immobilized chromatography relieves histamine-independent itch [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(12): 1617-1629.
- [85] Zhong J L, Liu Z H, Zhou X X, *et al.* Synergic anti-pruritus mechanisms of action for the *Radix Sophorae Flavescents* and *Fructus Cnidii* herbal pair [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1465.
- [86] Zhang Y S, Sreekrishna K, Lin Y K, *et al.* Modulation of transient receptor potential (TRP) channels by Chinese herbal extracts [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(11): 1666-1670.
- [87] Sun Y B, Ni Y, Fan X S, *et al.* Effect of Houpo-Mahuang Decoction on aggravated asthma induced by cigarette smoke and the expression of TRPA1 and tight junctions in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115217.
- [88] Wang P L, Shang E X, Fan X S. Effect of San'ao Decoction with Scorpio and bombyx batryticatus on CVA mice model via airway inflammation and regulation of TRPA1/TRPV1/TRPV5 channels [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113342.
- [89] 李佳珊, 史利卿, 马建岭, 等. 祛风宣肺方对模型豚鼠肺组织病理及 PLC- β /PKC 与 TRPA1/V1 蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3246-3250.
- [90] 颜红芳, 周吕蒙, 梁华, 等. 祛风宣肺方治疗感染后咳嗽疗效及诱导痰中炎症细胞比例变化的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 67-70.
- [91] 王磊, 蒙艳丽, 王博, 等. 芩百清肺浓缩丸对感染肺炎支原体小鼠 TRPA1、P 物质的影响 [J]. 中国中医药科技, 2022, 29(4): 541-544.
- [92] 王巍, 徐庆, 程少平, 等. 芩百清肺浓缩丸治疗感染后咳嗽的临床疗效及其对痰中 P 物质的干预作用 [J]. 黑龙江中医药, 2018, 47(4): 118-119.
- [93] Luo Y L, Zhang C C, Li P B, *et al.* Naringin attenuates enhanced cough, airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a Guinea pig model of chronic bronchitis induced by cigarette smoke [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(3): 301-307.
- [94] Luo Y L, Li P B, Zhang C C, *et al.* Effects of four antitussives on airway neurogenic inflammation in a guinea pig model of chronic cough induced by cigarette smoke exposure [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(12): 1053-1061.
- [95] Simmen U, Burkard W, Berger K, *et al.* Extracts and constituents of *Hypericum Perforatum* inhibit the binding of various ligands to recombinant receptors expressed with the semliki forest virus system [J]. *J Recept Signal Transduct*, 1999, 19(1/2/3/4): 59-74.
- [96] Qian Q H, Chen W H, Yue W, *et al.* Antiemetic effect of Xiao-Ban-Xia-Tang, a Chinese medicinal herb recipe, on cisplatin-induced acute and delayed emesis in minks [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(3): 590-593.
- [97] 杨乐. 人皂甙-Rd 对 SNI 大鼠痛觉异常及延髓孤束核内 P 物质和 NK-1 受体表达的影响 [D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- [98] Tsai W H, Wu C H, Cheng C H, *et al.* Ba-Wei-Di- Huang-Wan through its active ingredient loganin counteracts substance P-enhanced NF- κ B/ICAM-1 signaling in rats with bladder hyperactivity [J]. *Neurourol Urodyn*, 2016, 35(7): 771-779.
- [99] 刘婷, 高飞云, 张转红, 等. 姜黄素抗结肠癌作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7933-7940.
- [100] Abd El-Hack M E, El-Saadony M T, Swelum A A, *et al.* Curcumin, the active substance of turmeric: Its effects on health and ways to improve its bioavailability [J]. *J Sci Food Agric*, 2021, 101(14): 5747-5762.
- [101] Seo E J, Efferth T, Panossian A. Curcumin downregulates expression of opioid-related nociceptin receptor gene

- (OPRL1) in isolated neuroglia cells [J]. *Phytomedicine*, 2018, 50: 285-299.
- [102] Pawar K S, Mastud R N, Pawar S K, *et al.* Oral curcumin with piperine as adjuvant therapy for the treatment of COVID-19: A randomized clinical trial [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 669362.
- [103] Askari G, Sahebkar A, Soleimani D, *et al.* The efficacy of curcumin-piperine co-supplementation on clinical symptoms, duration, severity, and inflammatory factors in COVID-19 outpatients: A randomized double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Trials*, 2022, 23(1): 472.
- [104] Wu X, Chan S W, Ma J, *et al.* Investigation of association of chemical profiles with the tracheobronchial relaxant activity of Chinese medicinal herb Beimu derived from various *Fritillaria* species [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 39-46.
- [105] Kim H, Kim H J, Yang D, *et al.* Depolarizing effects of daikenchuto on interstitial cells of Cajal from mouse small intestine [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(49): 141-147.
- [106] Kim H J, Han T, Kim Y T, *et al.* *Magnolia officinalis* bark extract induces depolarization of pacemaker potentials through M₂ and M₃ muscarinic receptors in cultured murine small intestine interstitial cells of Cajal [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(5): 1790-1802.
- [107] Sung S K, Kim S J, Ahn T S, *et al.* Effects of Dangkwisoo-San, a traditional herbal medicine for treating pain and blood stagnation, on the pacemaker activities of cultured interstitial cells of Cajal [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 6370-6376.
- [108] Shim J H, Lee S J, Gim H, *et al.* Regulation of the pacemaker activities in cultured interstitial cells of Cajal by *Citrus unshiu* peel extracts [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3908-3916.
- [109] Lin Y P, Yao J C, Wu M L, *et al.* Tetrandrine ameliorates airway remodeling of chronic asthma by interfering TGF- β 1/Nrf-2/HO-1 signaling pathway-mediated oxidative stress [J]. *Can Respir J*, 2019, 2019: 7930396.
- [110] Huang P, Xin W X, Zheng X W, *et al.* Screening of *Sceptridium ternatum* for antitussive and antiasthmatic activity and associated mechanisms [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(6): 1985-2000.
- [111] Li S H, Wang Y H, Shi Y M, *et al.* Regulatory effects of stage-treatment with established Chinese herbal formulas on inflammatory mediators in pediatric asthma [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(6): 727-732.
- [112] 喻强强, 鲍梦婕, 余建玮, 等. 罂粟汤对哮喘大鼠肺组织 CysLTs 和 CysLTR1 mRNA 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2437-2440.
- [113] 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.
- [114] 曹枢, 余建贵, 董滢. 三子养亲汤对哮喘小鼠支气管平滑肌细胞 CysLTR1 mRNA 表达的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2017, 40(3): 42-44.
- [115] 万军, 于宙, 孙梦甜, 等. 二陈汤合三子养亲汤加减治疗痰邪蕴肺型儿童咳嗽变异性哮喘的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10): 58-63.
- [116] Xiang K J, Zhou W J, Hou T, *et al.* Integration of two-dimensional liquid chromatography-mass spectrometry and molecular docking to characterize and predict polar active compounds in *Curcuma kwangsiensis* [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7715.
- [117] Memarzia A, Amin F, Saadat S, *et al.* The contribution of beta-2 adrenergic, muscarinic and histamine (H₁) receptors, calcium and potassium channels and cyclooxygenase pathway in the relaxant effect of *Allium cepa* L. on the tracheal smooth muscle [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 112012.
- [118] Jia X N, Liu J J, Shi B M, *et al.* Screening bioactive compounds of *Siraitia grosvenorii* by immobilized β -adrenergic receptor chromatography and druggability evaluation [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 915.
- [119] Greunke C, Hage-Hülsmann A, Sorkalla T, *et al.* A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the β -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 31: 92-98.
- [120] Dong L Y, Luo Y, Cheng B F, *et al.* Bioactivity-integrated ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry for the identification of nuclear factor- κ B inhibitors and β 2 adrenergic receptor agonists in Chinese medicinal preparation Chuanbeipipa dropping pills [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(8): 960-967.
- [121] 曲阳, 赵静, 方媛, 等. 治咳川贝枇杷滴丸治疗普通感冒后咳嗽 (痰热郁肺证) 的随机对照多中心临床研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(10): 1422-1427.
- [122] Dong L Y, Cheng B F, Luo Y, *et al.* Identification of nuclear factor- κ B inhibitors and β 2 adrenergic receptor agonists in Chinese medicinal preparation Fuzilizhong pills using UPLC with quadrupole time-of-flight MS [J]. *Phytochem Anal*, 2014, 25(2): 113-121.
- [123] Ni L Q, Chen L L, Huang X, *et al.* Combating COVID-19

- with integrated traditional Chinese and Western medicine in China [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(7): 1149-1162.
- [124] Hu K, Guan W J, Bi Y, *et al*. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153242.
- [125] Shah M R, Fatima S, Khan S N, *et al*. Jinhua Qinggan Granules for non-hospitalized COVID-19 patients: A double-blind, placebo-controlled, and randomized controlled trial [J]. *Front Me*, 2022, 9: 928468.
- [126] Zeng C C, Yuan Z Z, Zhu J H, *et al*. Therapeutic effects of traditional Chinese medicine (Maxingshigan-Weijing Decoction) on COVID-19: An open-label randomized controlled trial [J]. *Integr Med Res*, 2021, 10: 100782.
- [127] 丁晓娟, 张勇, 何东初, 等. 清肺透邪扶正方治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效及机制 [J]. *医药导报*, 2020, 39(5): 640-644.
- [128] 瞿香坤, 郝树立, 马景贺, 等. 疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(5): 1167-1170.
- [129] 王饶琼, 杨思进, 谢春光, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效观察 [J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(01): 13-18.

[责任编辑 赵慧亮]

• 公益广告 •

