

# TRPA1/TRPV1通道参与慢性咳嗽的作用机制

张如月<sup>1</sup>, 李玉红<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院呼吸科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月21日; 录用日期: 2022年6月11日; 发布日期: 2022年6月21日

## 摘要

慢性咳嗽是呼吸道疾病的常见症状之一, 发病率高, 病因繁杂, 其发病机制尚未完全阐述。随着对咳嗽发病机制研究的增加, 目前认为气道神经源性炎症引起的咳嗽敏感性增加是其重要的病理生理机制。瞬时受体电位(Transient receptor potential channel, TRP)通道广泛分布于人体各组织和器官, 在呼吸道感觉神经纤维和非神经细胞中均广泛表达, 其通过气道感觉神经元导致咳嗽反射的机制探讨成为当前研究的热点之一。本文就参与咳嗽反射过程的TRPA1/TRPV1通道在慢性咳嗽发病机理中的研究进展作一综述, 以期对慢性咳嗽的深入研究及治疗的潜在药物靶点提供新思路。

## 关键词

慢性咳嗽, TRP通道, TRPA1, TRPV1, ROS, 发病机制, 药物靶点

## Mechanism of TRPA1/TRPV1 Pathway Involved in Chronic Cough

Ruyue Zhang<sup>1</sup>, Yuhong Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Respiratory Diseases, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Jun. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 21<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

Chronic cough is one of the common symptoms of respiratory diseases, with high incidence and complex etiology, and its pathogenesis has not been fully elaborated. With the increase in research

\*通讯作者。

on the pathogenesis of cough, it is currently considered that the increase in cough sensitivity caused by air canal neurogenic inflammation is an important pathophysiological mechanism. Instantaneous receptor potential channels are widely distributed in various tissues and organs of the human body, widely expressed in respiratory sensory nerve fibers and non-nerve cells, and the mechanism of cough reflex caused by airway sensory neurons has become one of the hot spots in the current research. In this paper, the research progress of TRPA1/TRPV1 pathway involved in the cough reflex process in the pathogenesis of chronic cough is reviewed, with a view to providing new ideas for the in-depth study and treatment of chronic cough.

## Keywords

Chronic Cough, TRP Channel, TRPA1, TRPV1, ROS, Pathogenesis, Drug Targets

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

咳嗽(Cough)是机体防御性的神经反射,但在某些个体中,咳嗽可能会变得长期、频繁和剧烈;咳嗽发病率高,是内科门诊中常见的主诉及求诊症状[1]。全球人口中慢性咳嗽的患病率约为9.6%,在社区人群中,慢性咳嗽患病率约为10%,而在国内呼吸专科门诊中,慢性咳嗽患者约占1/3,甚至更高[2]。不幸的是咳嗽的发病机理目前尚未完全阐述[3],误诊误治现象较普遍,使得目前对于咳嗽的管理仍然是一个挑战。慢性咳嗽病因虽复杂多样,但气道炎症是其共同特征,随着近年来对咳嗽发病机制相关研究的逐渐增多,其中TRP通道通过气道感觉神经元导致咳嗽反射的机制探讨成为当前研究的热点之一,还有研究表明TRPA1和TRPV1通道二者不仅存在联动和共表达还能彼此相互致敏,本文主要就TRPA1/TRPV1通道参与慢性咳嗽的发病机制作简要综述。

## 2. 慢性咳嗽与TRP通道

### 2.1. 慢性咳嗽与咳嗽产生机制

咳嗽是内科门诊中常见的主诉及求诊症状,针对成人来讲咳嗽持续时间 > 8周或儿童咳嗽持续时间 > 4周加之胸部影像学检查无明显异常即我们通常所说的慢性咳嗽(Chronic cough) [1]。慢性咳嗽包括以下几种类型:咳嗽变异性哮喘(Cough variant asthma, CVA)、上气道咳嗽综合征(Upper airway cough syndrome, UACS)、嗜酸性粒细胞性咳嗽(Eosinophilic cough, EB)、慢性难治性咳嗽(Chronic refractory cough, CRC)、咳嗽高敏综合征(Cough hypersensitivity syndrome, CHS)和胃食管反流咳嗽(Gastroesophageal reflux cough, GERC)等,其约占慢性咳嗽病因的70%~95% [2]。慢性咳嗽对患者来讲是一种不愉快的经历,不仅影响患者的日常生活和工作,严重时还会导致生活质量的大幅度下降[4] [5]。咳嗽的产生是由各种刺激作用于咳嗽受体经迷走神经、三叉神经及舌咽神经感觉传入神经将信号传至延髓咳嗽中枢,经过中枢整合后经传出神经将冲动传至膈肌、气管平滑肌及呼吸肌等效应器官,完成咳嗽动作[6]。咳嗽受体包括机械感受器和化学感受器两种,气道受感觉传入神经调控,其受体包含有髓鞘的A $\delta$ 纤维快速适应受体、无髓鞘C纤维受体和慢适应牵拉受体,其中机械受体主要是A $\delta$ 纤维受体,化学受体主要是C纤维受体[7] [8]。因此,长期频繁的咳嗽大多是因为刺激物刺激咳嗽感受器导致其敏感性增高的缘故。

## 2.2. TRP 通道与咳嗽反射的联系

TRP 通道具有同源四聚体结构同时也是多功能信号分子, 在许多组织和细胞类型中均可表达; 其广泛分布在外周和中枢神经系统, 首先在视力受损的黑腹果蝇中被发现, 因附带 TRP 细胞变异的黑腹果蝇在接受连续光照刺激时, 光感受器只产生短暂而非持续性的电位变化而得名[9] [10]。TRP 通道有 30 个超家族成员, 在序列同源的基础上依照其效用特性又可进一步划分为 7 个亚家族, 包括 TRPA、TRPV、TRPC、TRPM、TRPP、TRPML 和 TRPN [10]。大多数 TRP 通道是多模态传感器, 可被温度、渗透压、机械力、PH 值以及一些内、外源性配体和细胞内信号分子所调节来介导感觉信号的传递以及调节细胞内外钙平衡等[11]。哺乳动物的呼吸道由感觉传入纤维密集支配, 受到炎症刺激激活后引起中枢和外周神经系统产生保护性的反射反应(咳嗽), TRP 是非选择性的阳离子通道, 其在气道感觉神经末梢广泛表达, 被激活时导致大量阳离子内流, 使细胞去极化产生动作电位刺激气道感觉神经元导致咳嗽反射[12]。根据 TRP 通道的研究进展可知, TRPA1、TRPV1 通道在肺组织的不同细胞中表达, 包括感觉神经元、支气管平滑肌和参与气道反应的上皮细胞和内皮细胞等[13], 这些细胞均与咳嗽反射相关, 但由于 TRPA1 和 TRPV1 之间的通道联动关系, 两者不仅在功能上相互关联, 而且还可以在多种细胞中共表达以整合多种有害刺激, 并通过激活其共同的上游途径磷酸酶 C (PLC)/蛋白激酶 C (PKC)共同导致气道过敏[14] [15] [16]; 加之其对各种内外源性介质的化学敏感性较高以及神经源性和炎症通路之间的串扰使其在慢性咳嗽的发病机制中起着重要作用。

## 3. TRPA1/TRPV1 通道参与慢性咳嗽的作用机制

### 3.1. 病理生理学

TRP 通道在信号传输等正常生理过程中起着关键作用, 其通道病变或获得性功能障碍会破坏其生理过程导致广泛病变, 因此其与各种疾病状态密切相关(如, 肺组织疾病、胃肠道疾病、风湿免疫性疾病、肿瘤性疾病等) [17]。研究表明, 咳嗽的主要原因是由于咳嗽本身作为一种重复性的机械刺激, 长期频繁的咳嗽会引起气道粘膜上皮反复损伤及修复, 同时还诱导气道上促炎因子的产生致使气道结构遭到破坏, 包括气道基底膜的增厚、气道上纤毛倒伏脱落和杯状细胞增生等, 而气道结构的破坏又会促进炎症因子的过表达, 造成恶性循环致使咳嗽难以控制[18]。阅读文献后可知, 气道神经源性炎症是慢性咳嗽的共性发病机制, TRPA1/TRPV1 通道作为气道神经源性炎症反应的始动环节,  $Ca^{2+}$ 在其中起到关键性的作用。神经源性炎症与传统炎症的不同之处在于其受感觉轴突反射调控, 更易诱导炎症瀑布反应, 神经冲动沿着轴突顺向或逆向传播通路促使神经末梢释放更多的神经肽介质。神经肽是气道神经源性炎症的主要介质, 它以多种渠道参与神经源性炎症[19]。一方面, 它们直接刺激咳嗽受体, 通过降低咳嗽阈值增加气道对各种刺激的敏感性; 另一方面, 它们与咳嗽受体结合, 并作用在其表达和分布的效应细胞, 以产生神经源性炎症间接刺激咳嗽受体以诱导咳嗽反射。

#### 3.1.1. TRPA1、TRPV1 通道的激活

TRPA1 对冷温度敏感同时又被称为芥末受体, 主要分布在没有髓鞘的 C 纤维上, 在支配上气道的鼻三叉神经传入神经元上的温度感受器受体上广泛分布和表达[3]。TRPA1 于 1999 年首次人在人的成纤维细胞中被分离出来, 2009 年, 人们发现 TRPA1 离子通道的激活会引起哺乳动物的咳嗽, 最新研究也表明 TRPA1 是咳嗽的“开关”, 其表达部位主要在初级感觉神经元上, 同时也在支气管上皮细胞、平滑肌细胞和肺成纤维细胞等非神经元细胞上表达, 温度变化可将其激活[10] [20], 激活后引起  $Ca^{2+}$ 内流进入细胞内产生动作电位或脉冲进而感知周围环境温度的变化[3]。除温度变化外, 还有其他研究表明, TRPA1 通道不仅可以被活性氧(Reactive oxygen species, ROS)、脂质过氧化物、一氧化氮(NO)等内源性介质激活, 还可以

被肉桂醛、烟雾、醛类、氯气等外源性刺激激活;此外,芥末、异硫氰酸烯丙酯和大蒜素中的刺激物也能有效激活 TRPA1 [14] [21] [22]。TRPA1 对伤害性冷刺激较敏感[23],有文献研究表明上呼吸道感觉末梢上 TRPA1 的数量与鼻腔黏膜暴露于冷空气的频率呈正相关,咳嗽反射的超敏性和寒冷刺激的协同作用对下呼吸道和皮肤之间的感觉纤维建立联系有促进作用,寒冷环境的加剧又使其与咳嗽高敏感性的关联更加密切[3] [23]。例如慢性支气管炎或慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者在冬季较夏季咳嗽频繁[3],这是因为上呼吸道(鼻腔)对吸入的气流具有加热及加湿作用,冷空气不能直接进入下气道,因此寒冷环境引起的咳嗽高反应性并非是由吸入冷空气来介导而是与传入物激活对冷刺激敏感的皮肤中的 TRPA1 信号通路有关,炎症通过激活气道中表达 TRPA1 的感觉纤维,诱发气道产生神经源性炎症,继而释放神经肽引起咳嗽反射[3]。值得关注的是咳嗽对寒冷环境的高反应性仅涉及 TRPA1,未涉及 TRPV1,这是因为 TRPA1 与 TRPV1 在感知温度变化方面的功能具有差异性,暴露在寒冷的环境中只会进一步增加咳嗽对 TRPA1 激动剂肉桂醛的反应,而没有增加对 TRPV1 激动剂辣椒素的反应[3]。

TRPV1 又名辣椒素受体,具有热敏特性[17] [20]。TRPV1 在感觉神经元上高度表达,是调节疼痛刺激(传入功能)的主要整合物和神经源性炎症(传出功能)的关键因素[24]。当 TRPV1 通道被辣椒素,机械刺激,炎症介质,毒热( $>43^{\circ}\text{C}$ )和低 pH ( $\text{pH} < 6$ )等有害刺激激活时可引起促炎物质神经肽 P 物质(SP)和降钙素基因相关肽(CGRP)的释放诱导细胞内炎症经历神经源性生化级联反应,从而产生动作电位和疼痛感[22] [25]。据报道此脉冲由高级中枢大脑感知。TRPV1 主要分布在哺乳动物感觉神经纤维中,如迷走神经节和背根神经节的感觉神经纤维,同时,在无髓鞘的 c 纤维和有髓鞘的  $\text{A}\delta$  纤维上均有分布,在呼吸系统中,各种外源性因素(如空气中的污染物)或内源性因素(如炎症)等导致体内 ROS 过多,直接或间接调节各种细胞成分来唤起配体门控离子通道、电压门控离子通道、细胞器离子通道、转运蛋白、酶、信号分子和脂质这些急性效应,作用于 c 纤维感受器并增加气道 c 纤维的活性,引起反复的咳嗽[24] [26]。

### 3.1.2. TRPA1/TRPV1 通道共表达与联动效应

TRPA1 主要表达于肺成纤维细胞和肺泡上皮细胞,也可表达于各种类型的肺组织[27],而表达 TRPV1 的神经纤维主要分布于气道平滑肌细胞和支气管内皮细胞[28]。多种离子通道和受体在颈静脉 C 纤维上表达,其作为伤害性刺激的多模态传感器被激活后可诱发咳嗽反射[29]。研究证实 TRPA1 和 TRPV1 通常在支配气道的伤害性感觉神经元中共同表达,尤其是支配气道的颈静脉 C 纤维[30]。例如,在表达 TRPA1 的感觉神经元中,TRPV1 的神经元以 97%表达,而表达 TRPV1 的神经元中 TRPA1 的表达占 30% [19] [31]。TRPV1 和 TRPA1 通道之间的潜在相互作用已有报道,Gouin 等人[32]发现 TRPV1 在  $\text{Ca}^{2+}$  信号通路介入下可使 TRPA1 可以脱敏,两者也可以相互敏感。一项相关研究证实,在  $\text{Ca}^{2+}$  大量内流的前提下,通过 TRPV1 的干预可以达到 TRPA1 的脱敏作用,这是由于 CHO 细胞表达 TRPA1,TRPV1 的共表达可以抑制其诱导的电流,这表明细胞质中  $\text{Ca}^{2+}$  的浓度是 TRPA1 和 TRPV1 的敏化剂/脱敏剂的关键因素[32]。还有研究证实,TRPV1 在用芥末油激活 TRPA1 后也变得敏感,这是因为 TRPA1/TRPV1 通道具有共同的上游活化途径 PLC/PKC,PLC 被内源性和外源性介质激活,导致磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)水解为三磷酸肌醇(IP3)和甘油二酯(DAG),最后,通过激活 PKC,促使  $\text{Ca}^{2+}$  流入和细胞内钙库释放诱导化学信号级联反应,并形成正反馈机制以打开 TRPA1/TRPV1 通道,共同导致气道超敏反应[33] [34],它还诱导气道神经源性炎症的发展,导致持续咳嗽[33]。可以看出,咳嗽过敏是慢性咳嗽的常见机制,气道神经源性炎症是导致咳嗽敏感性增加的重要机制,炎症的存在是慢性咳嗽持续存在的重要原因[31]。此外,TRPA1/TRPV1 通道以共表达为基础存在连锁效应,如 TRPA1 和 TRPV1 在  $\text{Ca}^{2+}$  存在的情况下共刺激,可以增加 C 纤维产生的动作电位和呼吸暂停反应的协同作用[32] [35]。这表明 TRPA1 和 TRPV1 可能在细胞质膜上有特定的相互作用(物理或功能),因此在气道炎症期间,它们可能同时被激活以产生神经肽介



质诱导由刺激咳嗽受体引起的神经源性炎症继而导致咳嗽敏感性增加。

### 3.2. 免疫改变

神经源性炎症是咳嗽发病机制中的关键环节, 这表明咳嗽是由免疫系统监视的神经源性反应, 任何一个系统出现功能障碍导致上呼吸道传入感觉神经过度兴奋都会使咳嗽低于正常的触发阈值而发生, 这种现象我们通常用超敏咳嗽反射(Hypersensitive cough reflex, HCR)来简括[1]。神经肽作用于嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞, 这些效应细胞间接刺激咳嗽受体导致咳嗽反射, 来自嗜酸性粒细胞的神经生长因子(NGF)可以上调咳嗽患者气道感觉神经元上的 TRPV1 和 TRPA1 表达, 可以看出气道过敏性炎症在慢性咳嗽的发病机制中起突出作用[1] [30]。TRPV1 通过控制 SP 和神经激肽 A (NKA)的释放并参与 SP 和其他神经肽的相互作用来诱发神经源性炎症, 导致气道敏感性增加。SP 和 NKA 由神经节细胞产生, 其释放由气道感觉神经末梢调节, 其促进肥大细胞脱颗粒并释放大量炎症介质诸如组胺, 前列腺素和白三烯等, 从而促进单核细胞分泌 IL-1, IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子, 导致组织原始炎症反应的恶化, 是调节神经源性炎症的最重要因素[1]。有研究表明, 炎症介质通过直接或间接方式释放到孤束核和髓质神经元复合体区, 如 il-17 介导的中性粒细胞浸润可诱导类似的咳嗽调节, 这是因为内源性介质 ROS 和咳嗽传入神经元通路的高敏性作用于中性粒细胞诱发了神经源性炎症的缘故[36]。据报道, 分布在中枢和周围神经系统中的 CGRP 可诱发肥大细胞增生, 刺激气道感觉神经源性炎症的产生, 因此在慢性咳嗽的发病机制中起重要作用, 例如无哮喘的咳嗽患者, 气道粘膜下有明显的肥大细胞浸润, 而哮喘性咳嗽患者有嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润[1] [18]。综上可知这些细胞与气道感觉神经元密切相关, 并在神经源性炎症引起的慢性咳嗽的发病过程中起到了免疫调节作用。

### 3.3. 离子通道对 ROS 的敏感性

气道感觉神经蛋白的表达具有可塑性, 炎症及感染相关通路对其有长期调节作用, 所以咳嗽与炎症性或感染性疾病密切相关。氧化应激(OS)是指体内氧化与抗氧化之间的平衡被破坏的一种状态, 其中蛋白质、核酸以及磷脂被 ROS 氧化后[29]会导致中性粒细胞炎性浸润、蛋白酶的分泌量增加并产生大量氧化中间产物, 如(过氧化氢( $H_2O_2$ ))、超氧阴离子( $O_2^{\cdot-}$ )、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等, 因此 OS 作为有害刺激被认为是疾病发生的重要因素。TRPA1 和 TRPV1 在气道 C 纤维上广泛表达, ROS 和相关产物通过 TRPA1 激活气道 C 纤维引起伤害性受体的激活, 并通过 PKC 导致受体过度兴奋[29], 此外也可通过多种机制增加气道 C 纤维的兴奋性导致咳嗽反射的发生。最近的证据表明, 气道中的炎症反应与 OS 有关, 且 OS 对气道传入神经有着较深的影响, 尤其是调节神经元的 TRP 通道, ROS 在炎症的基础上产生, 特别是在 NADPH 氧化酶激活的下游尤为活跃, 这可能是导致气道传入神经过度激活的神经活性物质的来源, 此外还有研究证实 NADPH 氧化酶亚基在伤害性神经元中表达[36], 这表明它们同时促进了神经元的兴奋性。ROS 的另一个产生途径是线粒体电子传递链(ETC), 迷走神经几乎完全支配气道传入神经, 其气道感觉纤维的周围神经末梢布满了线粒体[29], 线粒体上产生的 ROS 在多种路径下游的生理信号传递中起着枢纽作用[35]。另外已有研究证实线粒体上的 ROS 可被多种炎症途径刺激而产生, OS 可作为咳嗽感觉神经的激活剂[29] [36]。

## 4. TRPA1/TRPV1 受体拮抗剂作用靶点

在阅读文献后知, TRPV1 和 TRPA1 通道是炎症反应的核心, 其的激动剂可以诱导神经源性炎症的产生, 引起机械性的咳嗽反射。TRPV1 和 TRPA1 已被提出作为新型止咳药物的主要治疗靶点, 这是因为 TRPA1 和 TRPV1 的拮抗剂可通过减少氧化应激反应, 阻断  $Ca^{2+}$ 的内流抑制炎症和抗氧化基因的高表

达并抑制线粒体呼吸链(MRC)复合物的活性[35]来减少咳嗽发作次数。有研究证实在气道炎症性疾病患者中,呼出气中的酸含量较健康患者的高,低PH值通过激活TRPV1的酸传感离子通道(ASIC)诱发豚鼠和人类的咳嗽反射,故患有气道炎症性疾病的患者的咳嗽阈值会降低;由于柠檬酸低pH值的特性,所以在临床工作中被用来评估咳嗽反射的敏感性。如TRPA1拮抗剂(如GRC-17536)能有效抑制豚鼠模型中柠檬酸诱导的咳嗽反射[24]。辣椒素作为TRPV1的激动剂,在激活TRPV1通路后能增加其蛋白表达水平以诱导神经源性炎症,导致咳嗽敏感性增加。有文献证实,TRPV1蛋白的表达受SOX5的调控,青藤碱作为TRPV1的拮抗剂可通过抑制SOX5/TRPV1轴使SOX5蛋白的表达下降,所以青藤碱能抑制被辣椒素激活的神经元细胞中TRPV1的表达进而导致SP、NKA的分泌减少、细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度降低和减少炎症细胞的浸润来降低咳嗽敏感性[1]。此外,还有研究证实TRPV1拮抗剂SB-705498对自发性咳嗽没有影响,但对辣椒素诱发的咳嗽的有抑制作用[24]。

## 5. 展望

慢性咳嗽的发病机制目前尚不完全清楚,但多种TRP家族成员在气道感觉神经元中高度表达,以不同的渠道参与咳嗽反射,为咳嗽机制的研究和治疗开辟了新的途径。目前TRP通道相关拮抗剂已被研发出来,然而以TRP通道为靶点的药物在发挥镇咳作用的同时往往会伴随着一系列相关不良反应。Garami [37]等人在TRPV1拮抗剂的人体临床试验中使用数学模型来分析的数据表明,人类中高热效应拮抗剂不仅通过质子,而且还可通过热量阻断TRPV1激活的能力来驱动人类的体温调节;第一代TRPV1拮抗剂(ABT-102, AZD1386和V116517)虽能有效阻断辣椒素,质子(pH < 5)及热信号所激活的TRPV1活化模式,但不具有模式选择性。据报道第一代TRPV1拮抗剂的临床开发被停止,是因为它在发挥镇咳作用的过程中会通过提高热痛阈值导致患者体温过高面临被烫伤的风险[17]。总之,大量的实验和临床证据证实TRP通道是有潜力的药物治疗靶点,并且许多靶向TRP通道的分子已经进入临床试验,但以TRP通道为靶点的药物其疗效性和安全性目前尚未完全明确,故对咳嗽发病机制以及TRP通道拮抗剂在临床中的应用仍需进一步研究和探索。

## 基金项目

青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”项目。

## 参考文献

- [1] Rouadi, P.W., Idriss, S.A., Bousquet, J., *et al.* (2021) WAO-ARIA Consensus on Chronic Cough—Part 1: Role of TRP Channels in Neurogenic Inflammation of Cough Neuronal Pathways. *World Allergy Organization Journal*, **14**, Article ID: 100617. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100617>
- [2] 咳嗽基层诊疗指南(2018年) [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(3): 207-219.
- [3] Dong, R., Zhang, T., Wei, W., *et al.* (2020) A Cold Environment Aggravates Cough Hyperreactivity in Guinea Pigs with Cough by Activating the TRPA1 Signaling Pathway in Skin. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article No. 833. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00833>
- [4] 吴冬霞, 曾峰. 慢性咳嗽患者病因分析及治疗效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(10): 114-115.
- [5] 赖克方. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [6] Bonvini, S.J., Birrell, M.A., Smith, J.A. and Belvisi, M.G. (2015) Targeting TRP Channels for Chronic Cough: From Bench to Bedside. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **388**, 401-420. <https://doi.org/10.1007/s00210-014-1082-1>
- [7] Bonvini, S.J. and Belvisi, M.G. (2017) Cough and Airway Disease: The Role of Ion Channels. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, **47**, 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.06.009>
- [8] Taylor-Clark, T.E., McAlexander, M.A., Nassenstein, C., *et al.* (2008) Relative Contributions of TRPA1 and TRPV1 Channels in the Activation of Vagal Bronchopulmonary C-Fibres by the Endogenous Autacoid 4-Oxononanal. *The*

- Journal of Physiology*, **586**, 3447-3459. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.153585>
- [9] 连婷, 谈远佳, 徐盼, 等. 瞬时受体电位通道与心肌肥大研究进展[J]. 生命的化学, 2021, 41(3): 558-564.
- [10] 杨维杰, 骆媛, 王永安. 瞬时受体电位通道在呼吸系统疾病中的作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(6): 471-480.
- [11] Li, H. (2017) TRP Channel Classification. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **976**, 1-8. [https://doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-94-024-1088-4_1)
- [12] Lucanska, M., Hajtman, A., Calkovsky, V., Kunc, P. and Pecova, R. (2020) Upper Airway Cough Syndrome in Pathogenesis of Chronic Cough. *Physiological Research*, **69**, S35-S42. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934400>
- [13] Smit, L.A., Kogevinas, M., Antó, J.M., et al. (2012) Transient Receptor Potential Genes, Smoking, Occupational Exposures and Cough in Adults. *Respiratory Research*, **13**, 26. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-26>
- [14] Fernandes, E.S., Fernandes, M.A. and Keeble, J.E. (2012) The Functions of TRPA1 and TRPV1: Moving Away from Sensory Nerves. *British Journal of Pharmacology*, **166**, 510-521. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01851.x>
- [15] Story, G.M., Peier, A., Reeve, A.J., et al. (2003) ANKTM1, a TRP-Like Channel Expressed in Nociceptive Neurons, Is Activated by Cold Temperatures. *Cell*, **112**, 819-829. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00158-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00158-2)
- [16] Lee, L.Y., Hsu, C.C., Lin, Y.J., Lin, R.L. and Khosravi, M. (2015) Interaction between TRPA1 and TRPV1: Synergy on Pulmonary Sensory Nerves. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, **35**, 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.08.003>
- [17] Grace, M.S., Dubuis, E., Birrell, M.A. and Belvisi, M.G. (2013) Pre-Clinical Studies in Cough Research: Role of Transient Receptor Potential (TRP) Channels. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, **26**, 498-507. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.02.007>
- [18] Xu, X., Chen, Q., Qiu, Z., et al. (2018) Association of Cough Hypersensitivity with Tracheal TRPV1 Activation and Neurogenic Inflammation in a Novel Guinea Pig Model of Citric Acid-Induced Chronic Cough. *Journal of International Medical Research*, **46**, 2913-2924. <https://doi.org/10.1177/0300060518778951>
- [19] Ma, J.L., Ji, K., Shi, L.Q., et al. (2021) Sinomenine Attenuated Capsaicin-Induced Increase in Cough Sensitivity in Guinea Pigs by Inhibiting SOX5/TRPV1 Axis and Inflammatory Response. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 629276. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.629276>
- [20] 钟尤, 马玉香, 强磊. 瞬时受体电位离子通道与银屑病[J]. 药学研究, 2021, 40(6): 392-396.
- [21] Morice, A.H. (2017) TRPA1 Receptors in Chronic Cough. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, **47**, 42-44. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.05.004>
- [22] Logashina, Y.A., Korolkova, Y.V., Kozlov, S.A. and Andreev, Y.A. (2019) TRPA1 Channel as a Regulator of Neurogenic Inflammation and Pain: Structure, Function, Role in Pathophysiology, and Therapeutic Potential of Ligands. *Biochemistry (Mosc)*, **84**, 101-118. <https://doi.org/10.1134/S0006297919020020>
- [23] 张英琦, 于天源, 鲁梦倩, 刘志凤, 焦谊, 刘迪. 瞬时受体电位通道在炎症性肠病抗炎和免疫调节机制中作用的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2021, 41(5): 317-321.
- [24] Taylor-Clark, T.E. (2016) Role of Reactive Oxygen Species and TRP Channels in the Cough Reflex. *Cell Calcium*, **60**, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.03.007>
- [25] Koivisto, A.P., Belvisi, M.G., Gaudet, R. and Szallasi, A. (2022) Advances in TRP Channel Drug Discovery: From Target Validation to Clinical Studies. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 41-59. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00268-4>
- [26] 王颖, 史利卿, 马建岭, 等. TRP 通道在慢性咳嗽中的作用机制探讨[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(10): 1910-1913.
- [27] Marsh, B.J., Fryer, A.D., Jacoby, D.B. and Drake, M.G. (2020) Transient Receptor Potential Ankyrin-1 Causes Rapid Bronchodilation via Nonepithelial PGE(2). *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **318**, L943-L952. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00277.2019>
- [28] Dietrich, A. (2019) Modulators of Transient Receptor Potential (TRP) Channels as Therapeutic Options in Lung Disease. *Pharmaceuticals*, **12**, 23. <https://doi.org/10.3390/ph12010023>
- [29] Taylor-Clark, T.E. (2015) Oxidative Stress as Activators of Sensory Nerves for Cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **35**, 94-99. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.06.003>
- [30] Achanta, S. and Jordt, S.E. (2020) Transient Receptor Potential Channels in Pulmonary Chemical Injuries and as Countermeasure Targets. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1480**, 73-103. <https://doi.org/10.1111/nyas.14472>
- [31] Rhyu, M.R., Kim, Y. and Lyall, V. (2021) Interactions between Chemesthesis and Taste: Role of TRPA1 and TRPV1. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 3360. <https://doi.org/10.3390/ijms22073360>

- [32] Gouin, O., L'herondelle, K., Lebonvallet, N., *et al.* (2017) TRPV1 and TRPA1 in Cutaneous Neurogenic and Chronic Inflammation: Pro-Inflammatory Response Induced by Their Activation and Their Sensitization. *Protein & Cell*, **8**, 644-661. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0395-5>
- [33] 李佳珊, 马建岭, 史利卿, 温绍惠, 王丽云, 季坤, 董尚娟, 李扭扭, 王亚杰, 李先莉. 瞬时受体电位 A1/V1 通道联动在慢性咳嗽中的作用机制探讨[J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40(2): 215-218.
- [34] Hsu, C.C. and Lee, L.Y. (2015) Role of Calcium Ions in the Positive Interaction between TRPA1 and TRPV1 Channels in Bronchopulmonary Sensory Neurons. *Journal of Applied Physiology*, **118**, 1533-1543. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00043.2015>
- [35] Wang, M., Zhang, Y., Xu, M., *et al.* (2019) Roles of TRPA1 and TRPV1 in Cigarette Smoke-Induced Airway Epithelial Cell Injury Model. *Free Radical Biology and Medicine*, **134**, 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
- [36] Kallenborn-Gerhardt, W., Schröder, K., Del Turco, D., *et al.* (2012) NADPH Oxidase-4 Maintains Neuropathic Pain after Peripheral Nerve Injury. *Journal of Neuroscience*, **32**, 10136-10145. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6227-11.2012>
- [37] Garami, A., Shimansky, Y.P., Rumbus, Z., *et al.* (2020) Hyperthermia Induced by Transient Receptor Potential Vanilloid-1 (TRPV1) Antagonists in Human Clinical Trials: Insights from Mathematical Modeling and Meta-Analysis. *Pharmacology & Therapeutics*, **208**, Article ID: 107474. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107474>