·综述·

咳嗽治疗靶点及其新药研究进展

姚　玥,吴　灏,张家硕,苏薇薇,李沛波

(中山大学生命科学学院广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心/广东省热带亚热带植物资源重点实验室,广州 510275)

[摘要]　咳嗽是一种复杂的神经生理反射。咳嗽感受器以受体和离子通道的形式位于气道感觉神经末梢,在受到刺激后产生信号,经迷走神经传入脑干咳嗽中枢,再经传出神经活化相应肌群产生咳嗽。因而,将咳嗽感受器作为咳嗽治疗靶点成为镇咳新药研发的热点。本文介绍了目前咳嗽治疗的靶点以及镇咳新药研发的进展,以期为镇咳新药的研发提供参考。

[关键词]　咳嗽;靶点;咳嗽感受器;镇咳药物

[中图分类号] R974.2　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2023)15 - 1538 - 08

Therapeutic targets of cough and research progress of new antitussive drugs

YAO Yue, WU Hao, ZHANG Jia-shuo, SU Wei-wei, LI Pei-bo

(*Guangdong Engineering and Technology Research Center for Quality and Efficacy Re-evaluation of Post-marketed TCM/Guangdong Key Laboratory of Plant Resources, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou* 510275, *China*)

[**Abstract**]　Cough is a complex neurophysiological reflex. Cough receptors are located in the airway sensory nerve endings in the form of receptors and ion channels. After being stimulated, they generate signals that are transmitted to the cough center of the brainstem through the vagus nerve, and then the corresponding muscle group is activated by the efferent nerve to produce cough. Using cough receptors as the targets for the treatment of cough has a bright future. This article introduces the current potential targets for the treatment of cough and the development of new antitussive drugs, hoping to provide reference for the development of antitussive drugs.

[**Key words**]　cough; target; cough receptor; antitussive drugs

咳嗽是机体重要的防御性反射,可将吸入的粉尘、病原微生物和烟雾等异物排出呼吸系统。随着工业化、城市化的快速发展,生活环境中污染物、刺激物增多,导致病理性咳嗽患者数量逐年上升。病理性咳嗽通常分为急性咳嗽、亚急性咳嗽和慢性咳嗽(chronic cough,CC)。CC(持续时间 <3 周)和亚急性咳嗽(持续时间 <8 周)通常是呼吸系统感染、哮喘或上气道咳嗽综合征等疾病所致;慢性咳嗽(持续时间 >8 周)通常由哮喘、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)、特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)、胃食管反流等呼吸系统疾病引起[1]。CC 对患者的正常工作、睡眠、人际交往和注意力集中等方面产生较大的负面影响,过度咳嗽甚至会造成晕倒、尿失禁、肋骨骨折等严重后果。对 90 项流行病学研究的荟萃分析发现,CC 在世界范围内普遍存在,全球平均发病率为 9.6%[2],对社会经济产生巨大影响。临床上常用的镇咳药主要分为中枢性镇咳药和外周性镇

[基金项目]　广东省应用型科技研发专项资金项目(2016B020239003);化州市化橘红国家现代农业产业园项目:化橘红产业科技协同创新平台建设

[作者简介]　姚玥,女,在读硕士研究生,研究方向:天然活性产物的药理学。E-mail:yaoy77@mail2.sysu.edu.cn。

[通讯作者]　李沛波,男,副教授,博士生导师,研究方向:天然活性产物的药理学。联系电话:(020)84111288,E-mail:lipeibo@mail.sysu.edu.cn。

咳药2类。中枢性镇咳药物主要通过抑制延髓咳嗽中枢而发挥镇咳作用,虽然其镇咳作用强,但由于具有呼吸抑制、成瘾性等不良反应,不适用于长期治疗;外周性镇咳药通过抑制咳嗽反射弧中感受器、传入神经、传出神经中任何一个或多个环节而发挥镇咳作用,其镇咳作用相较于中枢镇咳药更温和,因而常作为辅助用药[3]。美国FDA于1958年批准了镇咳药苯佐那酯后,在近50多年的时间里没有批准任何镇咳新疗法[4]。2018年英国在非处方镇咳药上花费超4.6亿英镑,但疗效不甚理想[5]。因此,咳嗽的有效治疗是目前重要且尚未满足的临床需求。随着对咳嗽机制研究的深入,越来越多的咳嗽感受器被发现。科学家们发现气道感觉神经末梢上存在许多咳嗽感受器,主要来自迷走神经C纤维和Aδ纤维。咳嗽感受器在受到异物、化学或物理刺激后产生的刺激信号经迷走神经传入脑干咳嗽中枢,再经传出神经活化相应肌群,产生咳嗽[6]。在部分咳嗽患者气道中存在的刺激物或炎性物质,使咳嗽感受器持续兴奋,导致患者咳嗽敏感性增强。近年以咳嗽感受器作为咳嗽治疗靶点成为镇咳新药研发的热点,本文对与咳嗽相关的咳嗽感受器及镇咳新药研究进展进行综述和讨论,以期为镇咳新药的开发提供参考。

1 咳嗽感受器

1.1 瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道

TRP家族是一类分布广泛的非选择性阳离子通道,可作为细胞传感器对细胞环境中的各种刺激作出反应,如温度、化学物质、拉伸、渗透压、酸碱度和氧化等[7]。与咳嗽相关的TRP通道包括TRPV1, TRPA1,TRPV4和TRPM8。

1.1.1 TRPV1通道 TRPV1通道属于非选择性Ca^{2+}通道,广泛分布于C纤维,少量分布在Aδ纤维[8]。TRPV1通道能被外源性刺激如辣椒素、香草精类、酸性条件(pH<5.9)、伤害性热刺激(体外阈值约为42 ℃)、乙醇等和内源性介质如P物质(substance P,SP)、前列腺素E2(PGE2)、缓激肽、神经生长因子、质子等激活[9]。TRPV1通道激活产生动作电位促使C纤维释放神经肽,导致局部神经源性炎症或将神经冲动传递到咳嗽中枢,增加咳嗽反射敏感性[10]。CC患者支气管壁的感觉神经纤维上可见TRPV1通道表达增加。有研究表明,TRPV1拮抗剂JNJ-17203212和EP3拮抗剂L-798106可抑制PGE2诱发咳嗽和体外迷走神经去极化,提示TRPV1可能通过迷走神经调节EP3受体介导PGE2诱发咳嗽反应[11]。

1.1.2 TRPA1通道 TRPA1通道主要分布在三叉神经节、迷走神经节、背根神经节等初级感觉神经元上,是一种非选择性阳离子通道及化学受体,是氧化应激的主要神经元传感器[12]。TRPA1可被肉桂醛、异硫氰酸烯丙酯(allyl isothiocyanate, AITC)、缓激肽(bradykinin, BK)、芥子油、香烟烟雾提取物以及低温(≤17 ℃)等多种因素激活,引起咳嗽反射[12]。有研究表明,寒冷环境可通过激活皮肤上的TRPA1通道而非冷空气的吸入诱发咳嗽超敏反应[13]。

TRPV1和TRPA1通道在结构和功能上紧密相连,TRPV1通道的Ca^{2+}流入可激活TRPA1通道;TRPA1拮抗剂AP-18可部分抑制吸入肉桂醛导致的豚鼠咳嗽,但当与TRPV1拮抗剂联合使用时,则可全部消除肉桂醛诱导的咳嗽[14]。联合阻断TRPV1和TRPA1通道或环氧合酶(COX)和12-脂氧合酶(12-lipoxygenase, 12-LOX)受体能明显抑制吸入缓激肽诱导的咳嗽和气道阻塞[15],提示同时阻断TRPV1和TRPA1通道对咳嗽和气道阻塞具有协同抑制作用。

1.1.3 TRPM8通道 TRPM8通道属于配体门控冷感觉离子通道,具有电压传感和离子选择功能,广泛分布于背根神经节、三叉神经节及气道迷走神经节[16],通过控制细胞内Ca^{2+}浓度调节咳嗽反射。在8 ℃~28 ℃条件下,TRPM8通道能被天然或人工合成的冷物质模拟剂如薄荷醇、桉油精、留兰香等物质激活[17]。吸入冷空气可引起支气管收缩和咳嗽,然而,目前尚不清楚该现象是由于TRPM8通道的激活还是TRPA1通道的激活,或是这2个通道共同激活。此外,TRPM8通道激动剂薄荷醇已被广泛用于镇咳治疗,但薄荷醇还可影响除TRPM8通道以外的其他离子通道。有研究认为,鼻腔吸入薄荷醇的止咳效果是由于鼻三叉传入神经上表达$TRPA1^-$/$TRPV1^-$/$TRPM8^+$的神经元亚群的激活,而非迷走支气管肺感觉神经的激活[18];但该研究并不能排除通过其他机制所产生的作用。

1.1.4 TRPV4通道 TRPV4通道在肺组织及其各类细胞(如神经细胞、内皮细胞、上皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞)中广泛表达[19-20],属于非选择性Ca^{2+}通道,能充当渗透传感器,参与咳嗽过程[21]。TRPV4通道可被低渗性、中等热、剪切应力等物理

刺激激活，也可被多种内源性和外源性化学刺激激活，如酸性、花生四烯酸代谢物、佛波醇酯等[22]。TRPV4 通道通过间接机制作用于感觉神经元；在迷走神经中，可通过气道中的间隙连接蛋白 Panx 1 介导腺嘌呤核苷三磷酸（ATP）释放，激活临近细胞的 P2X3 通道，引起 CC[23]。提示 TRPV4-ATP-P2X3 轴是参与气道感觉神经反射的关键渗透传感通路[24]。

1.2 嘌呤能受体 P2X3

嘌呤能受体 P2X3 属于配体门控非选择性阳离子通道受体 P2X 家族，在支配气道的外周感觉神经 C 纤维和 Aδ 纤维上均有表达[25]。它以同型三聚体 P2X3 受体和异型三聚体 P2X2/P2X3 受体 2 种形式存在。同型三聚体作为难治性慢性咳嗽（RCC）的治疗靶点受到了广泛关注，而异型三聚体则与味觉障碍等不良反应相关[26]。气道炎症或组织损伤会释放 ATP，通过 P2X3 受体刺激结节纤维和颈静脉纤维产生动作电位，引发咳嗽[27]，这是 RCC 发展的重要机制之一。吸入 ATP 不仅在哮喘、COPD 和 CC 患者中导致咳嗽，在健康对照组中也会导致咳嗽[28-29]。此外，动物吸入 ATP 可降低其对其他刺激物的咳嗽阈值[30-32]。

1.3 电压门控钠通道（voltage-gated sodium channel，NaV）

NaV 由 α 亚基和 β 亚基组成，α 亚基形成通道孔。在人类中，Nav 通道有 9 个亚型，即 NaV1.1 ~ 1.9。NaV 是动作电位产生和传导的必要条件，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。气道炎症可引起 NaV 通道在传入神经中过表达。清醒豚鼠体内的实验结果表明，阻断 NaV1.7 通道仅能阻止大多数 C 纤维中动作电位的传导，但无法阻断动作电位的激活，而联合阻断 NaV1.7 和 NaV1.8 通道后，C 纤维动作电位的激活则受到抑制[33-34]，提示 NaV1.8 通道与 C 纤维神经末梢动作电位的产生有关，抑制气道神经末梢 NaV1.8 通道能够抑制咳嗽。

1.4 神经激肽 1（neurokinin，NK-1）受体

速激肽是一类兴奋性神经肽，包括 SP、神经激肽 NKA 和 NKB 等。速激肽主要由迷走神经纤维产生并释放到气道外周，广泛分布于中枢和外周神经系统[35]。豚鼠长时间暴露在二手烟烟雾中会增强突触传递，而这一现象能被 NK-1 拮抗剂所逆转；而柠檬酸诱导的咳嗽反应也能被 NK-1 拮抗剂逆转[5]。有动物实验研究结果表明，在中枢神经系统，SP 和 NK-1 受体在神经传递中发挥重要作用。此外，SP 可以激活迷走神经纤维，该作用也能被 NK-1 拮抗剂阻断，提示这一机制在外周神经系统中也能发挥作用[36]。IPF 和急性咳嗽患者吸入 SP 后咳嗽反应增加，咳嗽患者体内 SP 水平升高，提示 SP 可能是咳嗽反应的重要介质，而 NK-1 受体是重要的治疗靶点。

2 镇咳药物的研发

2.1 TRPV1 拮抗剂

SB-705498 是一种高度选择性和强竞争性的长效 TRPV1 受体拮抗剂。对 20 例 RCC 患者进行的 SB-705498 单剂量（600 mg）测试结果显示，在给药 24 h 内该药物对辣椒素引起的咳嗽患者反射敏感性增加有显著改善，但与安慰剂相比，对 24 h 咳嗽频率没有影响[37]。

XEN-D0501 是新型 TRPV1 受体拮抗剂，对辣椒素诱导的豚鼠和人离体迷走神经去极化的抑制作用比 SB-705498 强 1 000 倍，其抑制效果具有浓度依赖性且作用持久[38]。一项对 RCC 患者进行的双盲、随机、安慰剂对照交叉研究结果显示，XEN-D0501 能显著降低患者对辣椒素的最大咳嗽反应，但同样对自发咳嗽频率和 24 h 咳嗽频率没有改善[38]。

现有的研究结果提示，TRPV1 拮抗剂因在减少 CC 方面并无显著效果，TRPV1 可能不是 RCC 或 COPD 患者的有效治疗靶点。

2.2 TRPA1 拮抗剂

TRPA1 拮抗剂 HC-030031 能减弱小鼠肺上皮细胞 Ca^{2+} 内流，抑制胞内活性氧（ROS）升高[39]，可全部或部分抑制由 AITC、肉桂醛、前列腺素和缓激肽等引起的清醒豚鼠咳嗽[40]。使用 HC-030031 对 CC 豚鼠的皮肤进行预处理可阻断其皮肤 TRPA1 通道，降低豚鼠长时间暴露于寒冷环境中所导致的咳嗽高敏感性[13]。GRC 17536 是选择性 TRPA1 拮抗剂，可抑制 AITC 诱导的 TRPA1 通道 Ca^{2+} 内流及柠檬酸诱导的豚鼠咳嗽[41]。虽然在豚鼠模型中具有较强的镇咳作用，但 GRC 17536 在 CC 患者临床试验中并没有显示明显的疗效[42]。

TRPA1 通道被认为是一个前景良好的镇咳靶点，但目前其拮抗剂的有效性尚未在临床试验中得到验证，尚需进一步研究。此外，由于 TRPV1 和 TRPA1 这 2 个通道在结构和功能上有紧密联系，因此，研发同时抑制这 2 个通道的双靶点拮抗剂可能有更好的镇咳作用。

2.3 TRPM8 激动剂

AX-8 是一种口服强效选择性 TRPM8 激动剂，拟被开发用于治疗 CC。用 AX-8 激活表达 TRPM8 的纤维将使 CC 患者的上气道敏感性正常化，从而减少咳嗽（镇咳作用）和咽喉刺激（反刺激作用）[43]。在一项针对 12 例 RCC 患者的开放标签试验研究中，单次给予 5 mg AX-8 的口腔崩解片（ODT）可显著降低 RCC 患者清醒咳嗽频率（与基线相比）。同时，数据表明 AX-8 治疗可使患者咳嗽严重程度、咳嗽刺激和渴望咳嗽的程度减轻（eudraCT number 2017-003108-27）。目前，一项随机、双盲、安慰剂对照、交叉Ⅱ期临床试验正在评估 AX-8 对 50 例 RCC 患者的疗效和安全性；患者接受 40 mg，*bid* 的 AX-8 或匹配的安慰剂，为期 2 周，随后是 7 d 的清洗期，然后切换到相对应的治疗为期 2 周，预计 2023 年 3 月完成研究，但该研究结果尚未公布（NCT04866563）。

2.4 TRPV4 拮抗剂

GSK-2193874 是一种选择性口服 TRPV4 拮抗剂。Bonvini 等[44]的研究表明，GSK-2193874 能降低 P2X3 激动剂 α，β-meATP，TRPV4 激动剂 GSK-1016790A 和低渗溶液对呼吸系统 Aδ 纤维的刺激作用，从而抑制咳嗽。一项豚鼠实验研究显示，低浓度（300 $\mu g \cdot kg^{-1}$）GSK-2193874 预处理对渗透刺激无效，仅能减少柠檬酸诱导的咳嗽，而高浓度（900 $\mu g \cdot kg^{-1}$）GSK-2193874 可减少低渗刺激和柠檬酸诱导的咳嗽[45]。在一项Ⅱ期随机、双盲、安慰剂对照的交叉临床试验研究中，另一种 TRPV4 拮抗剂 GSK-2798745 对 CC 并无明显疗效，该临床研究也提前终止（NCT 03372603）[46]。

目前，TRPV4 拮抗剂的研发尚未取得突破，其原因可能与受体代偿（即抑制一类 TRP 受体会诱导其他受体的激活）和剂量不够大有关。虽然在临床前咳嗽实验模型中已证明 TRPV4-ATP-P2X3 轴具有诱导咳嗽的重要作用，但目前尚缺乏 TRPV4 抑制剂在临床 CC 治疗中具有显著疗效的证据，今后应充分考虑 TRPV4 拮抗剂的使用剂量或与其他药物联合使用。

2.5 P2X3 受体拮抗剂

P2X3 受体拮抗剂 gefapixant（AF-219/MK-7264）是获批的首款选择性 P2X3 受体拮抗剂。据临床试验结果（NCT03449134，NCT03449147）显示，2 项临床试验研究均达到了主要终点：与安慰剂组受试者相比，每天接受 gefapixant（45 mg，*bid*）的治疗组患者在第 12 周（COUGH-1 研究，n = 730）和第 24 周（COUGH-2 研究，n = 1 314）的 24 h 咳嗽频率达到统计学意义的显著降低。COUGH-1 研究中，gefapixant（45 mg，*bid*）治疗的成年患者与安慰剂组患者相比，在第 12 周时，24 h 咳嗽频率相对于安慰剂减少 18.45%；而在 COUGH-2 研究中，第 24 周时相对于安慰剂组减少 14.64%。2022 年 1 月 20 日，日本厚生劳动省（MHLW）批准默沙东公司（Merck & Co，MSD）和日本杏林制药株式会社的 gefapixant citrate 片剂（MK-7264，商品名：Lyfnua®）上市，用于 RCC 治疗。但美国 FDA 拒绝了默沙东公司 gefapixant（MK-7264）的新药申请（NDA）。尽管默沙东公司声称美国 FDA 拒绝 gefapixant 与药物的安全性风险无关，但由于 P2X3 和 P2X2/3 受体还存在于味蕾上，因此该试验中多数患者出现的不良反应与味觉有关，有少数患者在接受 gefapixant 治疗后出现了轻至中度味觉障碍。虽然没有患者因此种不良反应而退出试验，但该药物的安全性确实引起了广泛关注。

P2X3 受体拮抗剂 Blu-5937 具有较高的选择性，对 P2X3 的亲和力比 P2X2/3 受体高约 1 500 倍，能阻断 ATP 介导的神经元敏化，剂量依赖性地抑制组胺和柠檬酸诱导的咳嗽，耐受性良好[47]。Blu-5937 的Ⅱb 期临床试验结果于 2021 年 12 月 13 日发布，结果显示，接受 50 和 200 mg（*bid*）2 种剂量水平的 RCC 患者在治疗 d 28 时，24 h 咳嗽频率降低了 34%（$P \leqslant 0.005$），而 12.5 mg 组的 24 h 咳嗽频率降低了 21%（$P = 0.098$），在 12.5 mg 组和 50 mg 组之间观察到剂量依赖效应。且味觉相关不良事件发生率在所有剂量水平下均较低，耐受性良好。BELLUS 公司与美国 FDA 的第 2 阶段会议于 2022 年 6 月结束，目前 Blu-5937 已进入Ⅲ期临床试验，除对 RCC 患者进行治疗以外，还拓展了 < 20 咳 $\cdot h^{-1}$ 的患者人群，试验结果预计于 2024 年公布。

S-600918 是 P2X3 同聚体的高选择性拮抗剂，不仅能降低 RCC 患者的咳嗽频率，同时味觉障碍的不良反应少[43]。在一项Ⅱa 期临床试验中，尽管没有显著降低日间咳嗽频率，但在治疗 2 周后观察到有改善的趋势，且患者在治疗期间发生味觉障碍的概率较低，与安慰剂相当[48]。以确定 S-600918 在 RCC 患者治疗中最佳剂量的Ⅱb 期剂量选择临床研究（NCT04110054）原计划完成日期为 2021 年 5 月

25 日,但目前尚未见结果公开报道。

另外有 2 项 Ⅰ/Ⅱa 期研究测试了 P2X3 拮抗剂 BAY 1817080(NCT03310645)和 BAY 1902607(NCT03535168)在健康受试者和 CC 患者中的疗效[49]。数据显示,BAY 1817080 只有在剂量等于或超过 200 mg,*bid* 时,24 h 咳嗽计数才有统计学意义的显著减少,与安慰剂相比,咳嗽频率计数较基线减少了 17%,且患者报告的咳嗽严重程度显著改善;约 41% ~49% 的患者有不良事件(主要是味觉障碍),大多数为轻度且具有剂量依赖性[49]。

新型气雾剂化合物 DT-0111 是一种水溶性小分子,可作为 P2X2/3R 位点的拮抗剂抑制 ATP 诱导的豚鼠支气管收缩和咳嗽,推测该药物可用来治疗 ATP 引发的支气管收缩和咳嗽等相关肺部疾病,如 COPD[50]。然而,该化合物的镇咳作用需更多研究证实。

TCR1672 是一种高选择性 P2X3 受体拮抗剂。目前主要用于治疗成年 RCC 患者和子宫内膜异位症等复杂性内脏疼痛患者。2021 年 9 月 8 日,TCR1672 的新药临床试验申请(IND)获美国 FDA 受理;2021 年 12 月 21 日,TCR1672 片在中国获批,将开展 RCC 的临床试验。

2.6 NaV 拮抗剂

lidocaine 是非选择性 NaV 拮抗剂,通过与 α 亚基结合,阻碍 Na^+ 穿过通道。有研究表明,在动物和健康的人中,吸入雾化 lidocaine 能减少咳嗽[51]。一项随机分组的安慰剂对照试验(NCT01252225)结果表明,与安慰剂相比,使用 lidocaine 喉部喷雾剂治疗,CC 患者 10 h 咳嗽频率有统计学意义的显著降低,疗效在给药后 3 h 内最为显著[64]。使用 lidocaine 预防急诊或手术中因插管引起的咳嗽的随机试验数据分析表明,在 0.5 ~2 mg·kg^{-1} 剂量范围内静脉注射 lidocaine 可预防插管、拔管和阿片类药物诱导的咳嗽[52]。由于 lidocaine 与 NaV 的亲和力低,NaV 只受到短暂且微弱的抑制,因而疗效短暂[53]。其次,lidocaine 具有高亲脂性,容易扩散到血液中而对心脏和中枢神经系统产生潜在的不良反应,并且会抑制吞咽和咽反射,在治疗期间,43% 患者出现过至少 1 次不良事件。因此,虽然在一些小规模的研究中表现良好,但该药物并未实际应用于 CC 患者[54]。

carcainium(VRP700)是 lidocaine 衍生物,其作用机制尚未完全明确。在一项动物实验中,该药物的止咳效果优于 lidocaine,引发了研究者对于该化合物的兴趣。一项雾化吸入 VRP700 治疗特发性间质性肺炎患者的试验研究显示,在给药 4 h 后,患者咳嗽频率和咳嗽严重程度显著降低[55];但在第 2 阶段使用单剂量 100 mg VRP700 对 20 例特发性肺纤维化(IPF)和咳嗽患者进行治疗的试验中,与安慰剂相比,患者咳嗽频率并未显著降低。反而吸入 VRP700 似乎会引起咳嗽[56]。

新型阳离子化合物 BW-031 是一种高效的 Na^+ 通道抑制剂,可通过激活 TRPV1 通道阻断 Na^+ 通道。吸入 BW-031 可有效抑制过敏性气道炎症模型豚鼠的咳嗽。在吸入雾化柠檬酸引起的麻醉小鼠咳嗽模型和吸入卵清蛋白诱导过敏性气道炎症的小鼠模型中,BW-031 能剂量依赖性地减少柠檬酸引起的咳嗽[57]。

另有研究报道,吸入或腹腔注射 NaV1.8 抑制剂 A-803467 能部分抑制辣椒素诱导的咳嗽[58],但目前尚未见使用 A-803467 治疗 CC 患者的试验登记。

2.7 NK-1 拮抗剂

aprepitant 是用于治疗癌症患者恶心的 NK-1 受体拮抗剂,但在一项肺癌相关咳嗽患者使用 aprepitant 的初步研究中发现,aprepitant 在治疗 3 d 后患者咳嗽频率显著降低[59]。这一发现促成了对奥维匹坦类(orvepitant)的开放性Ⅱb 期临床研究。研究结果表明,在治疗 4 周后患者客观咳嗽减少了 26%,且疗效在停药后持续 4 周[60]。随后纳入 275 例 CC 患者进行的随机、安慰剂、平行对照研究结果显示,患者临床结果有显著改善,且在基线咳嗽频率较高的受试者组中,疗效明显更好[61]。

2.8 吸入色甘酸钠

PA101(现为 RVT-1601)是一种抗 IPF 药物,通过作用于 G 蛋白偶联受体 GPR35 抑制气道感觉神经激活[62]。在一项概念验证安慰剂对照试验中,PA101 治疗 2 周后 IPF 患者日间咳嗽频率显著降低,但 RCC 患者则无改变,表明 PA101 的镇咳作用具有疾病特异性[63]。一项拟研究吸入 RVT-1601 治疗 IPF 患者 CC 的疗效、安全性和最佳剂量的多中心、随机、安慰剂对照的Ⅱb 期临床研究由于新型冠状病毒肺炎大流行的影响而提前终止,但该研究的现有数据显示,RVT-1601(10,40 和 80 mg,*tid*)治疗后 IPF 患者 24 h 平均咳嗽计数、咳嗽严重程度和咳嗽特异性生活质量评分没有统计学差异(NCT03864328)[64]。

2.9 其他

lesogaberan 是一种外周作用的 γ-氨基丁酸(GABA)受体激动剂,能抑制柠檬酸诱导豚鼠的咳嗽,显示出镇咳潜力[65]。在健康志愿者中进行的单中心、双盲、双模拟、三方交叉试验结果显示,lesogaberan 改良释放剂单剂量(120 mg)对吸入辣椒素引起的咳嗽反应没有明显的抑制作用[66]。而在 RCC 患者中进行的一项单中心、双盲、随机、安慰剂对照的交叉研究显示,lesogaberan 改良释放剂(120 mg,*bid*)治疗 2 周后,与安慰剂相比,RCC 患者 24 h 咳嗽频率降低了 26%($P=0.12$),与之前在健康志愿者中的观察结果不同,在 RCC 患者中,lesogaberan 显著减少了辣椒素诱发的咳嗽,抑制了咳嗽反射[67]。已知 RCC 患者相对于健康志愿者对吸入辣椒素的咳嗽反应增强,而 lesogaberan 减弱了这种反应,表明外周 GABAB 受体可能在 RCC 的病理生理学反应中发挥作用。显著改善咳嗽发作而不能显著改善咳嗽频率可能是周围神经抑制的结果。由于该研究样本量(22 例)的限制,使得患者 24 h 咳嗽频率减少 26% 不具有统计学意义。因而 lesogaberan 是否对 CC 患者的咳嗽反射是否有影响还有待观察。

可可碱能抑制柠檬酸诱导豚鼠的咳嗽和辣椒素诱导的咳嗽,于 2009 年在韩国被批准用于治疗持续性咳嗽[68]。BC1036 是一种非阿片类、非麻醉性的含可可碱的药物,其主要作用机制是抑制磷酸二酯酶和阻断腺苷受体。一项对持续性咳嗽患者的临床研究(NCT01656668)结果显示,与安慰剂相比,BC1036 具有良好的耐受性,尽管没有达到显著降低咳嗽的统计学意义,但改善了受试者的生活质量并降低了患者咳嗽严重程度[68]。

“十大广药”之一的化橘红具有理气宽中、燥湿化痰的功效,其治疗咳嗽痰多、食积伤酒、呕恶痞闷的历史悠久[70]。柚皮苷是从中药化橘红中提取、分离、纯化得到的单体,能抑制快适应感受器(rapidly adapting receptor,RARs),具有外周性镇咳作用[69],能抑制香烟所致的气道神经源性炎症和咳嗽敏感性增高,具有镇咳、祛痰、抗肺部炎症、抗肺纤维化等多种呼吸系统方面的药理作用[71]。目前柚皮苷已完成 Ⅰ 期临床试验[72]。

3 小结与展望

近年,多种咳嗽感受器在咳嗽发生过程中的重要作用被不断阐明,为镇咳新药的开发提供了潜在靶点。但目前大多数研究结果来自动物实验,临床试验尚较少。由于人类咳嗽的发病机制与动物可能存在差别,因此,还需进行更为广泛而深入的研究。相信在将来会有更多安全有效的镇咳新药上市,为广大咳嗽患者带来福音。

[参考文献]

[1] IRWIN RS, FRENCH CL, CHANG AB, *et al*. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: chest guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2018, 153(1): 196-209.

[2] SONG WJ, CHANG YS, FARUQI S, *et al*. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5): 1479-1481.

[3] MUKHOPADHYAY I, KULKARNI A, KHAIRATKAR-JOSHI N. Blocking TRPA1 in respiratory disorders: does it hold a promise?[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2016, 9(4): 70.

[4] DICPINIGAITIS PV. Coming soon: the first-ever drug(s) for refractory chronic cough[J]. *Lung*, 2021, 199(2): 83-84.

[5] BADRI H, SMITH JA. Emerging targets for cough therapies; NK1 receptor antagonists[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 59: 101853.

[6] SINGH N, DRIESSEN AK, MCGOVERN AE, *et al*. Peripheral and central mechanisms of cough hypersensitivity[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(9): 5179-5193.

[7] MORAN MM, MCALEXANDER MA, BÍRÓ T, *et al*. Transient receptor potential channels as therapeutic targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(8): 601-620.

[8] LEE LY, HSU CC, LIN YJ, *et al*. Interaction between TRPA1 and TRPV1: Synergy on pulmonary sensory nerves[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 35: 87-93.

[9] GRACE M, BIRRELL MA, DUBUIS E, *et al*. Transient receptor potential channels mediate the tussive response to prostaglandin E2 and bradykinin[J]. *Thorax*, 2012, 67(10): 891-900.

[10] ZHANG MR, WANG SY, YU L, *et al*. The role of ATP in cough hypersensitivity syndrome: new targets for treatment[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5): 2781-2790.

[11] GAO XP, ZHUANG JG, ZHAO L, *et al*. Cross-effect of TRPV1 and EP3 receptor on coughs and bronchopulmonary C-neural activities[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0246375.

[12] MASUOKA T, KUDO M, YAMASHITA Y, *et al*. TRPA1 channels modify TRPV1-mediated current responses in dorsal root ganglion neurons[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 272.

[13] DONG R, ZHANG T, WEI WL, *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.

[14] BROZMANOVA M, MAZUROVA L, RU F, *et al*. Comparison of TRPA1-versus TRPV1-mediated cough in Guinea pigs[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 689(1-3): 211-218.

[15] AL-SHAMLAN F, EL-HASHIM AZ. Bradykinin sensitizes the cough reflex via a B2 receptor dependent activation of TRPV1 and TRPA1 channels through metabolites of cyclooxygenase and 12-lipoxygenase[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 110.

[16] GONZÁLEZ-MUÑIZ R, BONACHE MA, MARTÍN-ESCURA C, *et al*. Recent progress in TRPM8 modulation: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2618.

[17] LIU HP, LIU QH, HUA L, *et al*. Inhibition of transient receptor potential melastatin 8 alleviates airway inflammation and remodeling in a murine model of asthma with cold air stimulus[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(5): 499-506.

[18] PLEVKOVA J, KOLLARIK M, POLIACEK I, *et al*. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the anti-

tussive effects of menthol[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2013, 115(2): 268-274.

[19] GRACE MS, BAXTER M, DUBUIS E, *et al*. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(10): 2593-2607.

[20] WHITE JP, CIBELLI M, URBAN L, *et al*. TRPV4: molecular conductor of a diverse orchestra[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(3): 911-973.

[21] CHEN Y, WILLIAMS SH, MCNULTY AL, *et al*. Temporomandibular joint pain: a critical role for Trpv4 in the trigeminal ganglion[J]. *Pain*, 2013, 154(8): 1295-1304.

[22] GU QH, LEE LY. TRP channels in airway sensory nerves[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 748: 135719.

[23] TOBINAGA H, KAMEYAMA T, ASAHI K, *et al*. Pyrrolinone derivatives as a new class of P2X3 receptor antagonists. Part 3: structure-activity relationships of pyrropyrazolone derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(24): 127636.

[24] BONVINI SJ, BIRRELL MA, GRACE MS, *et al*. Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 and airway sensory afferent activation: role of adenosine triphosphate [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 249-261. e12.

[25] ZHANG MR, WANG SY, YU L, *et al*. The role of ATP in cough hypersensitivity syndrome: new targets for treatment[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5): 2781-2790.

[26] MUCCINO DR, MORICE AH, BIRRING SS, *et al*. Design and rationale of two phase 3 randomised controlled trials (COUGH-1 and COUGH-2) of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory or unexplained chronic cough[J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6(4): 00284-02020.

[27] BONVINI SJ, BELVISI MG. Cough and airway disease: the role of ion channels[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 47: 21-28.

[28] BASOGLU OK, BARNES PJ, KHARITONOV SA, *et al*. Effects of aerosolized adenosine 5'-triphosphate in smokers and patients with COPD[J]. *Chest*, 2015, 148(2): 430-435.

[29] FOWLES HE, ROWLAND T, WRIGHT C, *et al*. Tussive challenge with ATP and AMP: does it reveal cough hypersensitivity? [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(2): 1601452.

[30] GARCEAU D, CHAURET N. BLU-5937: a selective P2X3 antagonist with potent anti-tussive effect and no taste alteration[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 56: 56-62.

[31] MORICE AH, KITT MM, FORD AP, *et al*. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: a randomised placebo-controlled study[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54 (1): 1900439.

[32] SMITH JA, KITT M, BUTERA P, *et al*. S27 The effect of P2X3 antagonism (AF-219) on experimentally evoked cough in healthy volunteers and chronic cough patients[J]. *Thorax*, 2016, 71 (Suppl 3): A17.

[33] KOLLARIK M, SUN H, HERBSTSOMER RA, *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.

[34] PATIL MJ, SUN H, RU F, *et al*. Targeting C-fibers for peripheral acting anti-tussive drugs[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 56: 15-19.

[35] TURNER RD, BIRRING SS. Neurokinin-1 receptor inhibition and cough[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(6): 672-674.

[36] HARLE A, BLACKHALL F, MOLASSIOTIS A, *et al*. Neurokinin-1 receptor antagonism for the treatment of cough in lung cancer[C]//ERS International Congress 2016 abstracts. 2016.

[37] KHALID S, MURDOCH R, NEWLANDS A, *et al*. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(1): 56-62.

[38] BELVISI MG, BIRRELL MA, WORTLEY MA, *et al*. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(10): 1255-1263.

[39] GUPTA R, SAITO S, MORI Y, *et al*. Structural basis of TRPA1 inhibition by HC-030031 utilizing species-specific differences [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37460.

[40] LIN AH, LIU MH, KO HK, *et al*. Lung epithelial TRPA1 transduces the extracellular ROS into transcriptional regulation of lung inflammation induced by cigarette smoke: the role of influxed Ca^{2+}[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 148367.

[41] MUKHOPADHYAY I, KULKARNI A, ARANAKE S, *et al*. Transient receptor potential ankyrin 1 receptor activation *in vitro* and *in vivo* by pro-tussive agents: GRC 17536 as a promising anti-tussive therapeutic[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97005.

[42] CHUNG KF. Advances in mechanisms and management of chronic cough: the Ninth London International Cough Symposium 2016 [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 47: 2-8.

[43] GRABCZAK EM, DABROWSKA M, BIRRING SS, *et al*. Looking ahead to novel therapies for chronic cough. Part 1-peripheral sensory nerve targeted treatments[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(12): 1217-1233.

[44] BONVINI SJ, BIRRELL MA, DUBUIS E, *et al*. Novel airway smooth muscle-mast cell interactions and a role for the TRPV4-ATP axis in non-atopic asthma[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1): 1901458.

[45] BUDAY T, KOVACIKOVA L, RUZINAK R, *et al*. TRPV4 antagonist GSK2193874 does not modulate cough response to osmotic stimuli[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2017, 236: 1-4.

[46] LUDBROOK VJ, HANROTT KE, KREINDLER JL, *et al*. Adaptive study design to assess effect of TRPV4 inhibition in patients with chronic cough[J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(3): 00269-02021.

[47] SPINACI A, BUCCIONI M, DAL BEN D, *et al*. P2X3 receptor ligands: structural features and potential therapeutic applications [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 653561.

[48] NIIMI A, ISHIHARA H, HIDA H, *et al*. Late breaking abstract-phase 2a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study of a novel P2X3 receptor antagonist S-600918 in patients with refractory chronic cough[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54 (Suppl): S63.

[49] MORICE A, SMITH JA, MCGARVEY L, *et al*. Eliapixant (BAY 1817080), a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough: a randomised, placebo-controlled, crossover phase 2a study[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(5): 2004240.

[50] PELLEG A, XU FD, ZHUANG JG, *et al*. DT-0111: a novel drug-candidate for the treatment of COPD and chronic cough[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2019, 13: 1753466619877960.

[51] ABDULQAWI R, SMITH J, DOCKRY R, *et al*. Effect of lidocaine and its delivery in chronic cough[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40: 2171.

[52] CLIVIO S, PUTZU A, TRAMÈR MR. Intravenous lidocaine for the prevention of cough: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Anesth Analg*, 2019, 129(5): 1249-1255.

[53] MUROI Y, UNDEM BJ. Targeting voltage gated sodium channels NaV1.7, Na V1.8, and Na V1.9 for treatment of pathological cough[J]. *Lung*, 2014, 192(1): 15-20.

[54] LIM KG, RANK MA, HAHN PY, *et al*. Long-term safety of nebulized lidocaine for adults with difficult-to-control chronic cough: a case series[J]. *Chest*, 2013, 143(4): 1060-1065.

[55] LAVORINI F, SPINA D, WALKER MJ, *et al*. Antitussive effect of carcainium chloride in patients with chronic cough and idiopathic interstitial pneumonias: a pilot study[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016, 40: 91-94.

[56] SATIA I, BADRI H, DOCKRY R, *et al*. S91 A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study to assess the efficacy of a single dose of 100 Mg of VRP700 by inhalation in reducing the frequency and severity of cough in adult patients

with Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. *Thorax*, 2015, 70(3): 1-52.

[57] TOCHITSKY I, JO S, ANDREWS N, *et al*. Inhibition of inflammatory pain and cough by a novel charged sodium channel blocker[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(19): 3905-3923.

[58] BROZMANOVA M, PAVELKOVA N. The prospect for potent sodium voltage-gated channel blockers to relieve an excessive cough[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(Suppl 1): S7-S18.

[59] SMITH JA, HARLE A, DOCKRY R, *et al*. Aprepitant for cough in lung cancer. A randomized placebo-controlled trial and mechanistic insights[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(6): 737-745.

[60] SMITH J, ALLMAN D, BADRI H, *et al*. The neurokinin-1 receptor antagonist orvepitant is a novel antitussive therapy for chronic refractory cough: results from a phase 2 pilot study (VOLCANO-1)[J]. *Chest*, 2020, 157(1): 111-118.

[61] SATIA I, NAGASHIMA A, USMANI OS. Exploring the role of nerves in asthma; insights from the study of cough[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 179: 113901.

[62] MAHER S, BIRRELL M, BAKER K, *et al*. Cromoglycate: breathing life into an old asthma drug[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 (Suppl 5): S1017.

[63] BIRRING SS, WIJSENBEEK MS, AGRAWAL S, *et al*. A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (PA101) in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic cough: a randomised, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(10): 806-815.

[64] MARTINEZ FJ, WIJSENBEEK MS, RAGHU G, *et al*. Phase 2B study of inhaled RVT-1601 for chronic cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled study (SCENIC trial)[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): 1084-1092.

[65] CANNING BJ, MORI N, LEHMANN A. Antitussive effects of the peripherally restricted GABAB receptor agonist lesogaberan in Guinea pigs: comparison to baclofen and other GABAB receptor-selective agonists[J]. *Cough*, 2012, 8(1): 7.

[66] BADRI H, LGIBBARD C, DENTON D, *et al*. Effect of centrally and peripherally acting GABAB agonism on the healthy human cough reflex[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2021, 71: 102079.

[67] BADRI H, GIBBARD C, DENTON D, *et al*. A double-blind randomised placebo-controlled trial investigating the effects of lesogaberan on the objective cough frequency and capsaicin-evoked coughs in patients with refractory chronic cough[J]. *ERJ Open Res*, 2022, 8(1): 00546-02021.

[68] MORICE AH, MCGARVEY L, PAVORD ID, *et al*. Theobromine for the treatment of persistent cough: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(7): 1864-1872.

[69] GAO S, LI PB, YANG HL, *et al*. Antitussive effect of naringin on experimentally induced cough in Guinea pigs[J]. *Planta Med*, 2011, 77(1): 16-21.

[70] 李沛波, 王永刚, 吴忠, 等. 以化橘红为基源的一类新药柚皮苷的临床前研究[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2015, 54(6): 1-5.

[71] 宋欢, 史利卿, 季坤, 等. 基于因子分析及二元 Logistic 回归分析探讨慢性咳嗽治法的用药规律[J]. 世界中医药, 2021, 16(10): 1610-1615.

[72] 李沛波, 王永刚, 吴灏, 等. 柚皮苷及其苷元柚皮素的呼吸系统药理作用研究概述[J]. 药学研究, 2020, 39(5): 249-255.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-09-01