

肺 - 脑轴神经环路在慢性咳嗽中的作用及干预策略研究进展

张宇娴, 王 勤*

重庆医科大学附属第二医院呼吸内科, 重庆

收稿日期: 2025年12月7日; 录用日期: 2026年1月1日; 发布日期: 2026年1月9日

摘 要

慢性咳嗽是影响全球约10%人群的常见症状, 其认知已从单纯气道保护性反射, 拓展为肺 - 脑轴双向调控的复杂过程——外周迷走神经传入信号经脑干至高位脑区完成多级整合, 是其发病的核心机制。本文聚焦肺 - 脑轴神经环路在慢性咳嗽中的作用及干预策略: 该调控网络涵盖多个关键靶点, 外周感觉神经元特定亚群为信号初始感受器, 脑干咳嗽中枢负责中继整合, 高位脑区参与高级调控; 而神经突触可塑性改变、神经炎症介导的中枢敏化, 是慢性咳嗽持续高敏的核心病理基础。新型P2X3受体调节剂可阻断外周神经信号, 神经调节剂能纠正中枢敏化, 中医药兼具抗炎与神经调节的协同效应; 咳嗽技能训练、神经反馈技术等非药物疗法, 也可通过调节脑区活动改善咳嗽高反应性, 均展现出临床应用潜力。综上, 肺 - 脑轴的多级调控机制为慢性咳嗽精准治疗提供了理论支撑, 未来需聚焦多模式、个体化干预方案的临床研究, 以推动转化应用。

关键词

肺 - 脑轴, 慢性咳嗽, 咳嗽高敏感综合征, 孤束核, 神经调控

Research Progress on the Role and Intervention of Lung-Brain Axis Neural Circuit in Chronic Cough

Yuxian Zhang, Qin Wang*

Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: December 7, 2025; accepted: January 1, 2026; published: January 9, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张宇娴, 王勤. 肺-脑轴神经环路在慢性咳嗽中的作用及干预策略研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 768-774. DOI: 10.12677/acm.2026.161102

Abstract

Chronic cough is a common symptom affecting approximately 10% of the global population. Its understanding has evolved from being merely considered a protective reflex of the airways to a complex process involving bidirectional regulation along the lung-brain axis. The core pathogenic mechanism involves multilevel integration of peripheral vagal afferent signals, which are relayed through the brainstem to higher brain regions. This article focuses on the role of neural circuits of the lung-brain axis in chronic cough and potential intervention strategies. This regulatory network encompasses several key targets: specific subpopulations of peripheral sensory neurons act as initial signal receptors, the brainstem cough center is responsible for relay and integration, and higher brain regions participate in advanced modulation. Furthermore, alterations in synaptic plasticity and neuroinflammation-mediated central sensitization constitute the core pathological basis for persistent hypersensitivity in chronic cough. Novel P2X3 receptor modulators can block peripheral nerve signals, neuromodulators can correct central sensitization, and traditional Chinese medicine has synergistic effects of anti-inflammation and neural modulation; non-pharmacological therapies such as cough skill training and neurofeedback techniques can also improve cough hyperreactivity by modulating brain activity, showing clinical potential. In summary, the multi-level regulatory mechanisms of the lung-brain axis provide a theoretical basis for precise treatment of chronic cough. Future research should focus on clinical studies of multi-modal, individualized intervention strategies to promote translational applications.

Keywords

Lung-Brain Axis, Chronic Cough, Cough Hypersensitivity Syndrome, Geniculate Nucleus, Neuromodulation

Copyright © 2026 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

慢性咳嗽(持续时间 ≥ 8 周[1])在全球普通人群中患病率约 10% [2], 严重降低患者生活质量并加重公共卫生系统医疗负担。其病理生理机制颠覆了传统的气道保护性反射, 本质是咳嗽反射神经环路的异常敏化。近年研究通过神经影像学与分子神经生物技术, 逐步揭示出肺-脑轴(Lung-Brain Axis)双向调控机制: 外周信号经脑干核团(特别是孤束核)进行初级整合后, 进一步受到皮层与边缘系统等高位脑区的精细调控[3]。在此基础上, 赖克方团队[4]进一步完善了“咳嗽高敏综合征”(Cough Hypersensitivity Syndrome, CHS)的概念, 将其定义为“咳嗽阈值降低伴随对低强度刺激的敏感性增高”, 该现象与慢性疼痛存在共同的神经敏化机制[5], 为跨学科探索咳嗽治疗靶点提供了关键理论支撑。

尽管机制研究不断深入, 慢性咳嗽的临床管理仍面临诊断困难、治疗选择有限、及药物副作用等挑战。因此, 系统阐释肺-脑轴在慢性咳嗽中的作用机制, 并梳理具有转化前景的干预措施, 对推动精准治疗与拓展研究方向具有重要意义。

2. 肺-脑轴神经环路的解剖与功能基础

2.1. 外周传入通路

迷走神经感觉神经元作为咳嗽信号传导的初级传入起点, 其功能异质性构成了咳嗽反应多样性的解

剖学基础。其中, 颈静脉节神经元高表达瞬时受体电位香草素 1 型(Transient Receptor Potential Vanilloid 1, TRPV1)离子通道和神经激肽 1 (Neurokinin 1, NK1)受体, 其中枢突触部分投射至三叉旁核(Paratrigeminal-Nucleus, Pa5), Driessen 等多位学者[6]证实该区域 NK1 受体阳性神经元特异性介导缓激肽诱导的咳嗽反应, 选择性消融可显著降低该反应。相比之下, 结状节神经元主要对气道机械刺激产生反应, 而对化学刺激敏感性较低, 提示其可能参与机械性刺激触发的保护性咳嗽反射。Jiang 等学者[7]通过单细胞测序结合功能验证实验, 深入解析外周感觉神经元的亚群特征, 首次明确两类神经元的特异性作用: 气管内生长抑素阳性(Somatostatin-Positive, SST⁺)感觉神经元特异性调控咳嗽反射; 而鼻腔 Mas 相关 G 蛋白偶联受体 C11 阳性(Mas-Related G Protein-Coupled Receptor C11-Positive, MrgprC11⁺)神经元, 仅选择性介导喷嚏反射。该发现不仅证实咳嗽与喷嚏存在独立的外周神经传导通路, 更为开发精准靶向的呼吸反射调控药物提供了理论依据。

2.2. 脑干中枢整合

孤束核(Nuclei-Tractus-Solitarii, NTS)作为咳嗽反射的一级整合中枢, 其功能特异的神经元亚群分别调控咳嗽的不同神经环路。Lu 等[8]通过神经环路追踪和光遗传学技术证实, 表达前阿片肽(Prodynorphin-Expressing, Pdyn⁺)神经元接收来自 TRPV1⁺迷走神经感觉神经元的输入, 并经谷氨酸能投射激活尾段腹侧呼吸组。实验显示, 特异性光遗传激活该通路可直接诱发咳嗽样反射, 而抑制则显著降低咳嗽反应。而速激肽前体 1 阳性(Tachykinin Precursor 1-Positive, Tac1⁺)神经元则在咳嗽运动的时序性调控中发挥关键作用, 实验证实其沉默可抑制 70%以上的咳嗽行为[9]。此外, Pa5 区 NK1 受体阳性神经元对缓激肽诱导咳嗽的特异性调控作用, 提示该通路可能成为慢性咳嗽的精准干预靶点[6]。

2.3. 高位脑区调控

咳嗽反射不仅受脑干调控, 还受中脑及皮层 - 边缘系统咳嗽敏感性“闸门”的精细调节。Chen 等[10]研究发现, 在慢性咳嗽模型中, 中脑导水管周围灰质(Periaqueductal Gray, PAG)投射至 NTS 的 γ -氨基丁酸(Gamma-Aminobutyric Acid, GABA)能突触强度显著减弱, 导致 NTS 的“去抑制”状态。实验证实, 激活 PAG 神经元可降低咳嗽敏感性, 而抑制 PAG 则加剧咳嗽反应, 进一步验证了 PAG 在咳嗽中枢调控中的“闸门”作用。功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)研究表明, 慢性咳嗽患者在吸入辣椒素后, 中脑区(如 PAG)激活增强, 延髓区域(包括 NTS)活动减弱, 提示高位感觉加工异常可能加剧咳嗽敏感性[11]。临床观察显示, 45%~67%的咳嗽高敏综合征(CHS)患者伴随喉部感觉异常(如紧绷感、发声困难等)[12], 进一步支持皮层 - 边缘系统在慢性咳嗽发病机制中可能的作用。

3. 慢性咳嗽的中枢敏化机制

3.1. 外周敏化的启动因素

慢性咳嗽外周敏化的启动主要涉及两种相互关联的分子机制。离子通道异常是慢性咳嗽外周敏化中导致神经末梢兴奋性升高的核心基础, 气道感觉神经元中 TRPV1 和嘌呤能受体 X3(Purinoreceptor X3, P2X3)的过度表达显著增强了对刺激的敏感性。Guo 等[13]的最新研究开发了新型 P2X3 变构调节剂 PSFL2915, 该药物通过特异性结合 P2X3 受体头结构域内口袋(Intracellular Portal-Hinge Domain, IP-HD), 在动物模型中表现出与 Gefapixant 相当的镇咳疗效, 同时完全避免了味觉障碍等不良反应, 为靶向治疗提供了新选择。此外, 电压门控钠通道(Voltage-gated Sodium Channels, NaVs)负责动作电位的产生与传导, 其特定亚型(NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9)几乎仅特异性表达于气道的神经元中, 其通道功能增益或表达上调, 可显著降低咳嗽反射阈值、放大咳嗽信号[14]-[16]。

另一方面, 免疫-神经交互作用在咳嗽敏化过程中扮演着关键角色, Deng 等[17]的研究揭示呼吸道感染后, T 淋巴细胞释放的 γ -干扰素(Interferon-gamma, IFN- γ)通过激活 Janus 激酶-信号转导和转录激活蛋白-蛋白激酶 A- α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体(Janus Kinase - Signal Transducer and Activator of Transcription - Protein Kinase A - α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid Receptor, JAK-STAT-PKA-AMPA)信号通路, 诱导迷走神经感觉神经元钙离子内流和膜去极化, 从而显著增强咳嗽反射敏感性。而被激活的感觉神经元则通过释放降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP)、血管活性肠肽(Vasoactive Intestinal Peptide, VIP)等神经肽, 反向调节呼吸道内的免疫细胞功能, 如 T 细胞、2 型固有淋巴细胞(Type 2 Innate Lymphoid Cells, ILC2s), 影响局部炎症反应[18][19]。这一发现不仅从分子层面解释了感染后咳嗽迁延不愈的临床现象, 也为开发针对免疫-神经交互作用的干预策略提供了理论依据。综上, 这两种机制共同构成了慢性咳嗽外周敏化的病理基础, 其相互作用可能进一步放大咳嗽反射的敏感性。

3.2. 中枢敏化维持机制

慢性咳嗽的中枢敏化机制涉及多个相互关联的病理生理过程。持续的外周刺激可诱导 NTS 发生长期增强(Long-Term Potentiation, LTP)样改变, 形成类似慢性疼痛的“咳嗽记忆”[20]。这种突触可塑性的改变是咳嗽高敏状态持续存在的重要神经生物学基础。有研究表明, PAG-NTS 通路的抑制性调控功能受损[21]是咳嗽高敏综合征的核心机制之一。该通路的“去抑制”状态导致咳嗽中枢的兴奋性调控失衡。值得注意的是, 神经炎症在这一过程中起着关键的放大作用, 小胶质细胞活化后释放肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、白介素- 1β (Interleukin- 1β , IL- 1β)等促炎因子可导致神经元可塑性改变和过度兴奋[21]。动物实验数据证实, 靶向抑制脑干炎症反应可显著抑制咳嗽行为[10], 这一发现不仅揭示了神经炎症在慢性咳嗽发病中的重要作用, 也为开发新型抗炎靶向治疗策略提供了理论依据。这些机制共同构成了慢性咳嗽中枢敏化的复杂网络, 各因素间存在协同放大效应, 最终导致咳嗽反射通路的持续高反应状态。

4. 靶向肺-脑轴的干预策略

4.1. 外周靶点干预

作为肺-脑轴外周传入通路的关键靶点, P2X3 受体在气道感觉神经元信号传递中起核心作用, 其拮抗剂通过阻断三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate, ATP)介导的外周咳嗽信号向中枢传入, 成为慢性咳嗽治疗的重要方向。临床转化较早的 Gefapixant [13]虽能使慢性咳嗽患者 24 h 咳嗽频率降低 35%~40%, 但约 28% 的患者出现味觉障碍, 推测与非特异性作用于舌 13 咽神经 P2X2/3 受体亚型相关, 限制其临床应用。关于 IP-HD 结构域位点, 最新研究显示, 新型变构调节剂 PSFL2915 通过特异性作用于合 P2X3 受体的胞内, 可选择性抑制气道感觉神经元的 P2X3 受体激活, 其镇咳疗效与 Gefapixant 相当, 而味觉障碍发生率仅为 5.3%, 在保持同等镇咳疗效的同时, 有效规避了传统拮抗剂的副作用, 展现出良好的临床应用前景[13]。

4.2. 中枢调控干预

针对肺-脑轴中枢整合与下行调控环节的神经调节剂, 可通过纠正咳嗽中枢敏化改善难治性慢性咳嗽。低剂量吗啡通过激活延髓 μ 阿片受体增强下行抑制通路, 增强脑干至脊髓的下行抑制通路功能, 抑制 Pdyn⁺咳嗽相关神经元过度兴奋, 对难治性慢性咳嗽具有显著疗效, 且未观察到严重的呼吸抑制[22]。而加巴喷丁虽可通过抑制电压门控钙通道(Voltage-Gated Calcium Channel 2.2, CaV2.2)减少中枢神经递质

释放发挥镇咳作用,但其非选择性作用于大脑皮层神经元,眩晕、嗜睡等中枢神经系统不良反应发生率较高,其临床应用受到明显限制[23]。

4.3. 中医药多靶点协同调控

基于“脑-肺-胃轴”理论的中医药治疗策略,与现代肺-脑轴的理论高度契合,体现出其多靶点、全程干预的特点。研究表明,多种中药复方及单体成分可通过不同机制调控咳嗽相关信号通路,实现对慢性咳嗽的多层次治疗。例如平喘灵、蝉李颗粒等可通过调控环磷酸腺苷/cAMP 激活的交换蛋白(Cyclic Adenosine Monophosphate/Exchange Protein Activated by cAMP, cAMP/Epac)信号通路,影响其下游的瞬时受体电位(Transient Receptor Potential, TRP)通道、P2X3 受体及炎症因子的表达,实现对咳嗽神经通路敏感性与气道炎症的双重抑制[24]。祛风宣肺法及其方药(如祛风宣肺方)可通过抑制 TRPV1 通道,减少 P 物质、CGRP 等神经肽的释放,从而减轻气道神经源性炎症,降低咳嗽敏感性[25]。基于“开玄、通玄、复玄”治则的方药(如含麻黄、丹参、黄芪等的复方)则着眼于恢复玄府通利与肺气宣降功能,从结构和功能层面综合调控慢性咳嗽的病理过程[26]。此外,当归及其活性成分阿魏酸则可通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚基 1/磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶(Phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 1/Phosphoinositide 3-Kinase-Protein Kinase B, BPIK3R1/PI3K-Akt)信号通路,发挥抗炎与镇咳作用[27];半夏厚朴汤可通过调控速激肽等神经肽水平影响咳嗽反射环路[28],在慢性咳嗽治疗中显示出显著疗效,为治疗方案提供了新的选择。

4.4. 非药物干预

在非药物治疗方面,康复治疗对肺-脑轴功能起到重塑作用。针对肺-脑轴神经环路的康复治疗,可通过调节外周功能与中枢活动模式,实现咳嗽反射的非药物调控。在神经调控与康复领域,咳嗽技能训练在小脑共济失调等特定人群中表现出显著效果,单次训练即可使峰值呼气流速提升 0.49~0.77 L/s [29],显著改善咳嗽效率。言语病理学干预,如系统性的呼吸-发声协调训练,可使功能性咳嗽患者的咳嗽频率显著降低[12],凸显了非药物疗法的临床价值。此外,基于 fMRI 的实时神经反馈技术为慢性咳嗽的中枢调控提供了新途径。该技术通过重塑前扣带回、岛叶等咳嗽相关脑区的异常活动模式,有望实现对咳嗽反射的精准干预,重塑脑肺轴功能[11]。这些进展共同推动了慢性咳嗽治疗从单纯药物抑制向多模式调控的转变,为未来个体化治疗策略的制定奠定了重要基础。

5. 讨论

慢性咳嗽的“肺-脑轴”调控三级网络模型,由外周感觉传入系统、脑干(以孤束核为核心)整合中枢以及高位脑区(包括边缘系统和皮层)调制网络共同构成[3] [5] [8]-[11] [18] [20]。该模型的核心病理机制在于外周感受器敏化与中枢下行抑制功能减退共同导致的咳嗽反射高敏感状态[4] [10]-[12] [17] [20] [21]。在这一研究领域,我国学者在中医药整体调控策略和下行抑制通路机制研究方面取得了突破性进展[8] [10] [24]-[28],而国际研究则主要聚焦于神经元亚群特异性调控机制和靶向药物开发等方向[6] [9] [11] [15] [16]。

当前研究仍面临若干关键性挑战。首先,啮齿类动物的咳嗽样行为与人类咳嗽在多方面存在显著差异,这构成了动物模型向临床实际转化的重要瓶颈。例如,在分子机制层面[30],人与小鼠在关键受体(如 P2X3)的表达和组成上存在物种差异。即便针对小鼠模型研发出高效的选择性 P2X3 受体拮抗剂,其在人体中仍可能因作用靶点分布不同而干扰味觉传导,从而引发味觉障碍等副作用,最终限制该类药物在临床中的应用前景。此外,在行为与生理层面,啮齿类动物的咳嗽行为界定本身较为模糊与复杂[8],其气道粘液纤毛系统的解剖结构与清除机制也与人类有较大不同[31]。因此,为跨越这一转化瓶颈,开发更具

临床相关性的实验模型系统迫在眉睫。其次, 高级脑区(如岛叶、前额叶皮层)在咳嗽调控中的作用机制尚未阐明。目前神经影像学技术, 特别是 fMRI, 为深入理解慢性咳嗽的中枢神经机制提供了关键视角。有学者研究表明[32][33], 与健康人群相比, 慢性咳嗽患者在处理咳嗽相关刺激时, 其涉及感觉整合、注意与情绪调控的高级脑区(主要包括岛叶、前扣带回及前额叶皮层)呈现出异常的活动模式。基于上述发现, 整合任务态 fMRI 与静息态 fMRI 的数据, 有助于识别出以“中枢敏化”为特征的特定患者亚型, 这为实现机制导向的精准治疗提供了重要依据。因此, 未来需要进一步整合功能磁共振成像、脑电图等多模态神经影像技术, 以期全面解析咳嗽调控的完整神经环路。此外, 基于全基因组关联研究已鉴定的多个与咳嗽高敏感相关基因变异位点[34], 发展基因组学指导的精准用药策略将成为重要方向。在中医药研究方面, 亟需深入阐明黄酮类等中药活性成分对特定神经环路的调控靶点, 为中医药治疗提供现代科学依据。

综上所述, 慢性咳嗽的治疗已从单一药物抑制转向基于机制的多模式综合调控。未来研究应进一步整合神经科学、免疫学与临床医学, 推动靶向药物研发、中医药机制深化及个体化非药物方案的优化, 最终实现慢性咳嗽的精准管理与根本性治疗。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2021) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1): 13-46.
- [2] Song, W., Chang, Y., Faruqi, S., Kim, J., Kang, M., Kim, S., *et al.* (2015) The Global Epidemiology of Chronic Cough in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Respiratory Journal*, **45**, 1479-1481. <https://doi.org/10.1183/09031936.00218714>
- [3] Huang, S., Zhou, Y., Ji, H., Zhang, T., Liu, S., Ma, L., *et al.* (2025) Decoding Mechanisms and Protein Markers in Lung-Brain Axis. *Respiratory Research*, **26**, Article No. 190. <https://doi.org/10.1186/s12931-025-03272-z>
- [4] 赖克方, 方章福, 姚红梅. 咳嗽高敏感综合征: 不明原因慢性咳嗽的新概念[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(5): 343-349.
- [5] Pacheco, A. (2014) Chronic Cough: From a Complex Dysfunction of the Neurological Circuit to the Production of Persistent Cough. *Thorax*, **69**, 881-883. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205661>
- [6] Driessen, A.K., McGovern, A.E., Behrens, R., Moe, A.A.K., Farrell, M.J. and Mazzone, S.B. (2020) A Role for Neurokinin 1 Receptor Expressing Neurons in the Paratrigeminal Nucleus in Bradykinin-Evoked Cough in Guinea-Pigs. *The Journal of Physiology*, **598**, 2257-2275. <https://doi.org/10.1113/jp279644>
- [7] Jiang, H., Cui, H., Chen, M., Li, F., Shen, X., Guo, C.J., *et al.* (2024) Divergent Sensory Pathways of Sneezing and Coughing. *Cell*, **187**, 5981-5997.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.009>
- [8] Lu, H., Chen, G., Zhao, M., Gu, H., Zheng, W., Li, X., *et al.* (2024) Brainstem Opioid Peptidergic Neurons Regulate Cough Reflexes in Mice. *The Innovation*, **5**, Article ID: 100721. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2024.100721>
- [9] Gannot, N., Li, X., Phillips, C.D., Ozel, A.B., Uchima Koecklin, K.H., Lloyd, J.P., *et al.* (2024) A Vagal-Brainstem Interoceptive Circuit for Cough-Like Defensive Behaviors in Mice. *Nature Neuroscience*, **27**, 1734-1744. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01712-5>
- [10] Chen, Z., Lin, M., Zhan, C., Zhong, N., Mu, D., Lai, K., *et al.* (2022) A Descending Pathway Emanating from the Periaqueductal Gray Mediates the Development of Cough-Like Hypersensitivity. *iScience*, **25**, Article ID: 103641. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103641>
- [11] Moe, A.A.K., Singh, N., Dimmock, M., Cox, K., McGarvey, L., Chung, K.F., *et al.* (2024) Brainstem Processing of Cough Sensory Inputs in Chronic Cough Hypersensitivity. *eBioMedicine*, **100**, Article ID: 104976. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.104976>
- [12] Vertigan, A.E., Kapela, S.M., Kearney, E.K. and Gibson, P.G. (2018) Laryngeal Dysfunction in Cough Hypersensitivity Syndrome: A Cross-Sectional Observational Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **6**, 2087-2095. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.015>
- [13] Guo, C., Zhang, Z., Zhou, X., Sun, M., Li, T., Lei, Y., *et al.* (2023) Chronic Cough Relief by Allosteric Modulation of P2X3 without Taste Disturbance. *Nature Communications*, **14**, Article No. 5844. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41495-0>
- [14] Sun, H., Kollarik, M. and Udem, B.J. (2017) Blocking Voltage-Gated Sodium Channels as a Strategy to Suppress Pathological Cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **47**, 38-41. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.05.010>
- [15] Muroi, Y. and Udem, B.J. (2013) Targeting Voltage Gated Sodium Channels Nav1.7, Nav1.8, and Nav1.9 for Treatment

- of Pathological Cough. *Lung*, **192**, 15-20. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9533-x>
- [16] Brozmanova, M. and Pavelkova, N. (2020) The Prospect for Potent Sodium Voltage-Gated Channel Blockers to Relieve an Excessive Cough. *Physiological Research*, **69**, S7-S18. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934395>
- [17] Deng, Z., Zhou, W., Sun, J., Li, C., Zhong, B. and Lai, K. (2018) IFN- γ Enhances the Cough Reflex Sensitivity via Calcium Influx in Vagal Sensory Neurons. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, 868-879. <https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1813oc>
- [18] Lu, H. and Cao, P. (2023) Neural Mechanisms Underlying the Coughing Reflex. *Neuroscience Bulletin*, **39**, 1823-1839. <https://doi.org/10.1007/s12264-023-01104-y>
- [19] Azzoni, R., Perdijk, O., Harris, N.L. and Marsland, B.J. (2024) Neuroimmunology of the Lung. *Annual Review of Immunology*, **42**, 57-81. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-083122-042512>
- [20] Singh, N., Driessen, A.K., McGovern, A.E., Moe, A.A.K., Farrell, M.J. and Mazzone, S.B. (2020) Peripheral and Central Mechanisms of Cough Hypersensitivity. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 5179-5193. <https://doi.org/10.21037/jtd-2020-icc-007>
- [21] 陈哲, 董榕. 咳嗽高敏感综合征的发病机制研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(20): 1526-1530.
- [22] Morice, A.H., Millqvist, E., Bieksiene, K., Biring, S.S., Dicipinigaitis, P., Domingo Ribas, C., *et al.* (2019) ERS Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Chronic Cough in Adults and Children. *European Respiratory Journal*, **55**, Article ID: 1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>
- [23] 沙炳先, 白昊东, 李婉珍, 等. 慢性咳嗽与中枢神经因子调节剂的利用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(4): 432-439.
- [24] 王志旺, 杜玥, 李济阳, 等. cAMP/Epac 信号通路调控慢性咳嗽及中药干预作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(19): 2738-2744.
- [25] 马建岭, 王丽云, 季坤, 等. 基于“气道神经源性炎症-TRP 通路”探讨慢性咳嗽发病机制及中医治疗[J]. 天津中医药, 2019, 36(7): 719-723.
- [26] 张帅阳, 晏军. 从玄府失司、肺气不宣论治难治性慢性咳嗽[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(6): 741-745.
- [27] 杜玥, 王志旺, 席建宏, 等. 当归治疗慢性咳嗽的中医处方规律及其分子机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(17): 2180-2185.
- [28] 李琳浩, 封继宏. 基于“脑-肺-胃轴”理论应用中医药调控速激肽水平治疗胃食管反流性咳嗽研究进展[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(17): 101-105.
- [29] Borders, J.C., Kuo, S. and Troche, M.S. (2025) Single-Session Feasibility of Cough Skill Training in Cerebellar Ataxia. *The Cerebellum*, **24**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1007/s12311-025-01884-1>
- [30] High, B., Jetté, M.E., Li, M., Ramakrishnan, V.R., Clary, M., Prager, J., *et al.* (2023) Variability in P2X Receptor Composition in Human Taste Nerves: Implications for Treatment of Chronic Cough. *ERJ Open Research*, **9**, 00007-2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00007-2023>
- [31] Roth, D., Şahin, A.T., Ling, F., Tepho, N., Senger, C.N., Quiroz, E.J., *et al.* (2025) Structure and Function Relationships of Mucociliary Clearance in Human and Rat Airways. *Nature Communications*, **16**, Article No. 2446. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57667-z>
- [32] Ando, A., Smallwood, D., McMahon, M., Irving, L., Mazzone, S.B. and Farrell, M.J. (2016) Neural Correlates of Cough Hypersensitivity in Humans: Evidence for Central Sensitisation and Dysfunctional Inhibitory Control. *Thorax*, **71**, 323-329. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207425>
- [33] Driessen, A.K., McGovern, A.E., Narula, M., Yang, S., Keller, J.A., Farrell, M.J., *et al.* (2017) Central Mechanisms of Airway Sensation and Cough Hypersensitivity. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **47**, 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.010>
- [34] Coley, K., John, C., Ghouse, J., Shepherd, D.J., Shrine, N., Izquierdo, A.G., *et al.* (2025) Genomics of Chronic Dry Cough Unravels Neurological Pathways. *European Respiratory Journal*, **66**, Article ID: 2402341. <https://doi.org/10.1183/13993003.02341-2024>