

cAMP/Epac 信号通路调控慢性咳嗽及中药干预作用研究进展

王志旺, 杜玥, 李济阳, 席建宏, 梁可克, 黄柯婷, 赵跃(甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000)

摘要: 慢性咳嗽属于临床疑难杂症, 气道炎症、咳嗽神经通路敏感性增强以及炎性疼痛是其主要病理学基础。环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/cAMP 直接激活的交换蛋白分子(exchange protein activated by cAMP, Epac)信号通路广泛参与气道炎症(特别是气道神经源性炎症)、咳嗽神经兴奋性以及炎性疼痛等生理病理过程。本文就近年来 cAMP/Epac 信号通路调控气道炎症、咳嗽通路增敏、炎性疼痛而影响慢性咳嗽以及中药干预作用研究进行综述, 为研究慢性咳嗽以及镇咳药的开发应用提供理论基础。

关键词: 慢性咳嗽; cAMP/Epac 信号通路; 气道炎症; 咳嗽通路敏感性; 炎性疼痛; 中药

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)19-2738-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223231

引用本文: 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.

Research Progress of cAMP/Epac Signaling Pathway Regulating Chronic Cough and Interventive Effect of Traditional Chinese Medicine

WANG Zhiwang, DU Yue, LI Jiyang, XI Jianhong, LIANG Keke, HUANG Keting, ZHAO Yue(School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: Chronic cough is a common respiratory disease, which is recurrent and lingering. Chronic airway inflammation, increased sensitivity of cough nerve pathway and inflammatory pain are the main pathologic basis. Cyclic adenosine monophosphate(cAMP)/exchange protein activated by cAMP(Epac) signal network takes part in airway inflammation(especially airway neurogenic inflammation), increased sensitivity of cough nerve and inflammatory pain. In this paper, the regulation of airway inflammation, sensitivity of cough pathway and inflammatory pain by cAMP/Epac signaling pathway and intervention effect of traditional Chinese medicine in recent years were reviewed, which provided a theoretical basis for the research of clinical treatment of chronic cough and the development of cough medicine.

KEYWORDS: chronic cough; cAMP/Epac signaling pathway; airway inflammation; sensitivity of cough pathway; inflammatory pain; traditional Chinese medicine

咳嗽是呼吸系统常见的生理与病理体征之一, 成人持续咳嗽>8 周、儿童咳嗽>4 周者为慢性咳嗽, 而慢性咳嗽属于临床疑难杂症, 持续的咳嗽可诱发或加重多种呼吸系统疾病。在慢性咳嗽过程中, 气道炎症是最常见的病理反应之一, 而炎症活性组分持续刺激引起的咳嗽神经通路增敏以及气道炎症性疼痛是引起慢性咳嗽的主要诱因。作为第二信使的环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)通过激活其下游的 cAMP 直接激活的交换蛋白分子(exchange protein activated by cAMP, Epac)而广泛参与气道神经源

性炎症、咳嗽神经信息传递、气道炎症性疼痛以及免疫调节等多个病理过程。中医药在治疗慢性复杂性疾病方面有明显的优势, 中医认为本虚标实是慢性咳嗽的基础病机, 而中药及其有效组分在治疗慢性咳嗽方面取得了明显的临床疗效^[1]。本文就近年来 cAMP/Epac 信号通路参与调控慢性咳嗽气道炎症、咳嗽通路敏感性、气道炎症性疼痛以及中药干预作用进行综述, 以期为慢性咳嗽的实验研究与新药研发提供理论依据。cAMP/Epac 信号通路调控慢性咳嗽及中药干预作用研究进展示意图见图 1。

基金项目: 国家自然科学基金项目(82260852, 81460668); 甘肃省自然科学基金项目(20JR5RA183, 1606RJZA011, 1310RJZA086); 甘肃中医药大学科学研究与创新基金项目(2022KCZD-4)

作者简介: 王志旺, 男, 硕士, 教授, 硕导 E-mail: wzw0933@126.com

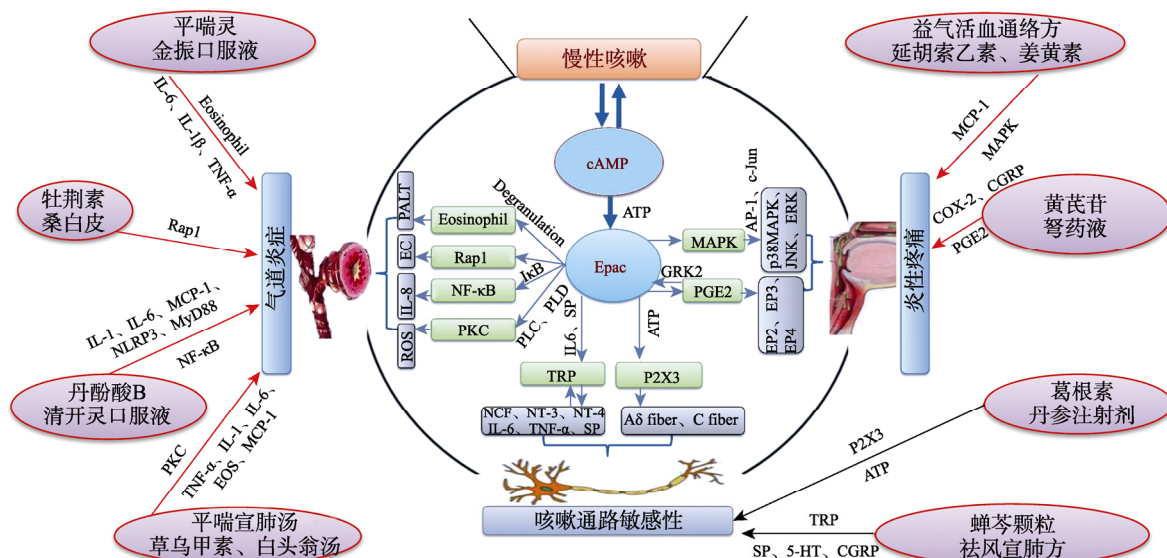


图1 cAMP/Epac 信号通路调控慢性咳嗽及中药干预作用研究进展示意图

Fig. 1 Research diagram of cAMP/Epac signaling pathway regulating chronic cough and intervention of traditional Chinese medicine

1 慢性咳嗽与 cAMP/Epac 信号通路

1.1 慢性咳嗽

慢性咳嗽是呼吸系统疾病，特别是呼吸系统疾病后期的典型症状，在鼻炎、咽炎等上呼吸道疾病与肺炎、慢性支气管炎等下呼吸道疾病的发病过程中，炎症、疼痛是其基础性病理特征，而引起典型的慢性咳嗽如咳嗽变异性哮喘、变应性咳嗽以及嗜酸粒细胞性支气管炎等疾病，在发病过程中不同程度的存在气道慢性炎症和慢性疼痛，因此气道慢性炎症与慢性疼痛是慢性咳嗽的主要病理特征之一^[2]。同时，由于上呼吸道兼有对吸入气体的加湿、加温及过滤杂质等功能，使其更容易受到外界复杂环境的影响，致使上述气道慢性炎症、慢性疼痛迁延难愈，慢性咳嗽久咳不止。炎症反应以及咳嗽气流的机械刺激使气道上皮及其磷脂屏障受损，咳嗽感受器更容易受到炎症介质的刺激，兼之慢性疼痛等刺激使调控咳嗽的神经胶质细胞激活，孤束核神经元兴奋性升高而使咳嗽神经通路的敏感性增强(增敏)。在疾病恢复期，虽然气道慢性炎症与慢性疼痛得到缓解，但对于增敏的咳嗽反射来说足以引起持续的咳嗽。因此，气道慢性炎症、慢性疼痛是慢性咳嗽气道的基本病理特征，在致炎介质与慢性疼痛的持续刺激下，咳嗽神经通路增敏是引起慢性咳嗽的主要诱因之一^[3]。

1.2 cAMP/Epac 信号通路

cAMP 是细胞信号转导系统中重要的第二信

使，当胞外信号分子与膜 G 蛋白偶联受体结合并活化后，引起 cAMP 水平发生变化，从而产生相应的生物学效应。传统观念下，cAMP 的主要生物效应是通过磷酸化下游蛋白激酶 A 来实现的；1998 年发现了 Epac 后，蛋白激酶 A 不再作为 cAMP 唯一的效应分子。研究显示，在调控区与催化区内分子相互作用的影响下，cAMP 缺乏时 Epac 的活性受到抑制，而当 ATP 在腺苷酸环化酶的催化下转化为 cAMP，cAMP 与 Epac 结合引起交换蛋白 N 端自抑解除，Epac 催化区暴露而激活下游信号分子，广泛参与基因表达、细胞增殖与黏附等多个生物过程^[4]。Epac 有 Epac1、Epac2 2 个亚型，广泛分布于中枢神经系统、心血管、肺脏以及肾脏等部位，已成为近年来研究的热点之一^[5]。

2 cAMP/Epac 信号通路调控慢性咳嗽气道炎症及中药干预作用

2.1 cAMP/Epac 信号通路调控炎症细胞参与慢性咳嗽气道炎症反应及中药干预作用

在慢性咳嗽持续性的气道炎症反应过程中，cAMP 水平与炎症细胞的活化有着密切关系，嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)作为慢性气道炎症反应的主要效应细胞，在引起典型慢性咳嗽疾病咳嗽变异性哮喘、变应性咳嗽以及嗜酸粒细胞性支气管炎等发病过程中处于中心环节^[6]。活化的 EOS 能够分泌血小板活化因子、白三烯等炎症介质，引起气道平滑肌痉挛、微血管通透性增加以及黏膜水肿等神经源性气道收缩与炎症反应，亦可发

生脱颗粒,释放 EOS 阳离子蛋白、碱基蛋白与 EOS 神经毒素等而产生细胞毒作用,导致气道上皮细胞坏死、脱落,引起组织损伤和气道高反应性,促进气道炎症的持续发展^[7]。cAMP/Epac 能够抑制 EOS 脱颗粒,减少 EOS 在气道组织的浸润与积聚,提示 cAMP/Epac 信号通路可能通过调节 EOS 的活性而缓解慢性咳嗽气道炎症反应^[8]。中药通过 cAMP 调控炎症细胞在缓解慢性咳嗽气道炎症中发挥了重要作用,如平喘灵通过调节血浆 cAMP 及 cGMP 水平而促进 cAMP/cGMP 平衡,从而抑制 IL-6、IL-1 β 以及白三烯等炎症介质的释放,诱导 EOS 凋亡而发挥抗炎作用,此外研究发现小剂量的平喘灵与激素具有协同作用^[9]。动物实验发现^[10],金振口服液具有解热、抗炎作用,而抗炎作用与其降低 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 炎症因子水平、减少 cAMP 的合成与释放有关。

2.2 cAMP/Epac 信号通路调控 Ras 相关蛋白 1 (Ras-related protein 1, Rap1)参与慢性咳嗽气道炎症及中药干预作用

Rap1 是小分子 G 蛋白 Ras 家族一员,通常以无活性的 Rap1-GDP 形式存在,Epac 是其主要激活因子之一,在炎症状态下,组织 cAMP/Epac 活性增强可特异性地激活 Rap1,使其与 GTP 结合为有活性的 Rap1-GTP 形式,进而激活下游效应分子^[11]。cAMP/Epac/Rap1 途径参与呼吸系统炎症性疾病的发病过程^[12]。慢性咳嗽患者气道血管扩张,血管内皮通透性升高而加重气道炎症反应,其中 SRC 蛋白激酶可磷酸化肌球蛋白轻链与血管内皮细胞钙黏连蛋白而参与气道炎症反应,cAMP/Epac/Rap1 信号通路能够调控 SRC 介导的血管内皮屏障稳定性,促进 β 1 整联蛋白介导的细胞黏附,从而发挥对慢性咳嗽气道炎症的干预作用^[13]。此外,cAMP/Epac 激活 Rap1 后,能够增强缓激肽诱导的 ERK1/2 磷酸化,进而诱导促炎因子 IL-8 的产生,加速炎症细胞的浸润,同时活化整合素 β 1 促进白细胞的游出与黏附,加重慢性咳嗽气道炎症反应^[14]。中药及其化学成分通过调控 cAMP/Epac/Rap1 信号通路而发挥抗炎作用,牡荆素缓解炎性损伤的机制之一是降低 EPAC 水平,下调 EPAC/Rap1 通路活性,且该作用能被 Epac 激动剂所逆转^[15]。此外研究表明^[16],桑白皮参与调节 Rap1 及其基因表达水平,这可能也是桑白皮临床治疗咳嗽的机制之一。

2.3 cAMP/Epac 信号通路调控核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)参与慢性咳嗽气道炎症及中药干预作用

NF- κ B 被认为是炎症反应的主要核转录因子,在炎症的诱导、应答及消退等各阶段发挥着重要的作用,广泛参与慢性咳嗽气道炎症反应。正常情况下 NF- κ B 的活性被其抑制因子(inhibitor of κ B, I κ B)所抑制,当受到 IL-1、TNF 等炎症因子及病毒的刺激后,I κ B 发生磷酸化,NF- κ B 解除抑制而进入细胞核,与核内特异性受体结合,促进炎症因子的转录与合成而调控炎症反应^[17]。NF- κ B 不仅能够增加慢性咳嗽患者气道组织中 IL-8、IL-1 等细胞因子水平,而且可以通过反馈机制使气道炎症反应持续放大,而气道慢性炎症是慢性咳嗽的主要病理特征之一^[18]。研究显示^[19],cAMP/Epac 信号通路能够激活 NF- κ B 的负调节因子 c-Fos、NR4A 等,抑制 I κ B 磷酸化,下调 NF- κ B 的基因转录而抑制 NF- κ B 活性,降低气道炎症介质的表达水平,限制炎症级联反应的发生与放大,从而抑制慢性咳嗽气道炎症的发生与发展。中药及其有效成分直接或间接通过调节 NF- κ B 活性而发挥抗炎作用,清开灵口服液通过抑制 I κ B 的磷酸化而下调 NF- κ B 水平,减少炎症细胞因子 IL-1、IL-6 以及 MCP-1 等的释放而发挥抗炎作用^[20]。实验研究显示^[21],丹酚酸 B 治疗炎症性疾病的作用与其抑制 NF- κ B 活化有关,主要通过抑制其上游 MyD88 与下游炎症小体 NLRP3 的活性而发挥作用。

2.4 cAMP/Epac 信号通路调控蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)参与慢性咳嗽气道炎症及中药干预作用

PKC 是丝/苏氨酸家族经典成员,其激活能够触发下游不同信号级联反应,调节细胞增殖、分化、转化与凋亡等过程,广泛参与机体慢性炎症反应^[22]。在受到外界刺激时,Epac 能够激活 PKC 活化酶磷脂酶 C 与磷脂酶 D,诱导支气管上皮细胞分泌促炎因子而加重慢性咳嗽气道炎症反应,因此下调 Epac 可抑制 PKC 活化引起的气道上皮组织炎症反应;同时 PKC 亚型能够特异性地激活炎症小体 NLRP3,加速巨噬细胞凋亡过程,导致炎症反应在组织中过度扩散^[23]。活性氧能够激活气道上皮炎症细胞的浸润,Go6976(PKC- α 抑制剂)能够降低脂多糖诱导的炎症组织中活性氧水平,提高气道对过敏原的反应而诱发咳嗽^[24],提示

cAMP/Epac/PKC 信号通路通过活性氧参与慢性咳嗽气道的炎症反应。在卵白蛋白所致大鼠呼吸道炎症反应试验中,发现平喘宣肺汤缓解气道炎症反应的机制之一是下调 PKC 表达而降低 IL-1、IL-6 及 TNF- α 等炎症介质水平,而草乌甲素通过降低 EOS、巨噬细胞以及淋巴细胞的数量,抑制炎症因子的表达而发挥抗炎作用,上述作用与下调 PKC- δ 表达有关^[25-26]。白头翁汤正丁醇提取物通过下调巨噬细胞内 Dectin-1/Syk 通路介导的 PKC δ 水平,缓解 NLRP3 炎症小体的过度活化,抑制 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子的分泌而发挥抗炎作用^[27]。

3 cAMP/Epac 信号通路调控慢性咳嗽神经通路敏感性 & 中药干预作用

3.1 cAMP/Epac 信号通路调控瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)参与慢性咳嗽神经通路敏感性 & 中药干预作用

TRP 阳离子通道蛋白是咳嗽感受器上的关键受体,激活气道感觉神经元上皮组织的 TRP 通道使阳离子内流而细胞膜去极化,产生动作电位刺激神经元,使咳嗽神经元兴奋性升高而诱发咳嗽^[28]。神经营养因子(包括 NGF、NT-3 及 NT-4 等)与炎症介质(如 IL-6、TNF- α 等)能够上调 TRP 水平而提高咳嗽通路的敏感性。在辣椒素的刺激下,气道组织优先表达 TRP 通道香草素受体亚家族成员 1 (TRPV1)与 TRP 通道亚家族 A 成员 1(TRPA1),TRPV1/TRPA1 表达上调可诱导 IL-8 等炎症介质的释放,而 TRPA1 抑制剂能够降低炎症介质的水平、缓解炎症细胞的浸润^[29]。研究发现^[30],炎症反应中 cAMP 激活 Epac2 并诱导 TRPA1 促进神经肽 P 物质的释放,提高气道对各种刺激的敏感性,咳嗽阈值降低而诱发慢性咳嗽,而下调 cAMP/Epac 通路活性可下调 TRPV1/TRPA1 表达,进而改善慢性咳嗽的病理过程。马建岭等^[31]在复制慢性咳嗽豚鼠模型过程中,发现祛风宣肺方能够改善咳嗽高敏性豚鼠的肺组织炎症反应及其神经源性炎症水平,而下调 TRPA1、SP 及 CGRP 表达水平发挥了关键作用。蝉芩颗粒能够下调感染后咳嗽小鼠肺组织 COX-2、TRPV1 表达,抑制 SP 释放而减轻气道神经源性炎症,降低咳嗽神经通路的敏感性而发挥止咳作用^[32]。

3.2 cAMP/Epac 信号通路调控嘌呤能受体(P2X3)参与慢性咳嗽神经通路敏感性 & 中药干预作用

P2X3 是一种双跨膜蛋白,以三磷酸腺苷

(adenosine triphosphate, ATP)为主要配体,当机体感受刺激或在应激状态下,胞外大量 ATP 内流与 P2X3 结合,产生一系列生理、病理效应,故 P2X3 已成为治疗炎症性、神经性疾病的靶点^[33]。活化 P2X3 与 ATP 共同介导的咳嗽传入神经感受器(包括 C 纤维和 A δ 纤维)是提高咳嗽敏感性、诱发慢性咳嗽的关键环节,而在 P2X3 受体拮抗剂 AF-219 的作用下特异性地抑制 P2X3 活性,阻断钙离子内流而产生镇咳作用^[34]。cAMP/Epac 信号通路通过前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)而加强 P2X3 介导的 ATP 内流,激活炎症状态下的 P2X3,从而提高咳嗽神经的兴奋性;在咳嗽后期,虽然炎症逐渐消退、PGE2 分泌放缓,但 Epac 依然能够直接激活 P2X3 介导的 ATP 内流,维持慢性咳嗽神经通路的敏感性。因此,下调 cAMP/Epac 信号通路的兴奋性,对于降低 P2X3 介导的咳嗽神经通路敏感性具有十分重要的作用^[35]。李欣等^[36]在切断脊髓背根神经节来复制坐骨神经痛模型中,发现苦参碱可降低背根神经元中 P2X2 和 P2X3 受体的表达,该镇痛机制亦是含苦参碱中药治疗咽痛引起慢性咳嗽的作用机制之一。此外,丹参注射剂可通过下调神经元 P2X3 受体的表达、抑制 P2X3 介导的 ATP 内流,阻滞痛觉冲动的传递而发挥抗炎、镇痛作用^[37]。

4 cAMP/Epac 信号通路调控慢性咳嗽炎症性疼痛 & 中药干预作用

4.1 cAMP/Epac 信号通路调控 PGE2 参与慢性咳嗽炎症性疼痛 & 中药干预作用

炎症反应过程中释放的前列腺素等炎症介质可刺激痛觉神经末梢而引起炎症性疼痛,故气道慢性炎症性疼痛也是慢性咳嗽的病理学特征之一。在参与慢性炎症的炎症介质与其作用下释放的神经源性炎症介质(如 P 物质、蛋白基因产物 9.5 等)的交互作用下,参与气道钝痛的神经元敏感性逐渐升高,气道慢性疼痛、炎症与神经通路致敏相互促进而成为慢性咳嗽的复杂病理学基础^[38]。IL-1 β 能够提高 COX-2 的活性,促进 PGE2 的合成,作为炎症致痛介质的 PGE2 能够降低痛阈值,且与其受体 EP2、EP3 及 EP4 结合后可激活外周感觉神经末梢,提高气道咳嗽神经通路敏感性并维持痛觉超敏而参与慢性咳嗽炎症性疼痛^[39]。PGE2 通过 G 蛋白偶联受体激酶(G protein-coupled receptor kinase, GRK)而参与调控 cAMP/Epac 信号

通路, 炎性疼痛时 PGE2 提高可降低 GRK 2 水平而激活 cAMP/Epac 信号通路, 而 ESI09(Epac 抑制剂)能够降低由 PGE2 引起的炎性疼痛敏感性^[40]。在动物实验中发现^[41], 弩药液具有明显的镇痛作用, 而降低 PGE2 等炎症性致痛物质水平是其作用机制之一。在黄芩苷与对乙酰氨基酚镇痛作用关系的研究中发现, 抑制 NF- κ B 和降低 PGE2、TNF- α 水平在黄芩苷发挥抗炎镇痛作用中发挥了关键作用^[42]。

4.2 cAMP/Epac 信号通路调控丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)参与慢性咳嗽炎性疼痛及中药干预作用

炎症介质持续刺激下疼痛神经通路增敏是引起炎性慢性疼痛的机制之一, MAPK 在 Epac 的作用下被激活, 通过下游的 p38 MAPK、JNK 及 ERK 等级联信号通路参与炎症与免疫反应, 诱导并维持痛觉神经通路增敏过程; 在炎症刺激下, Epac1 表达增加而激活 p38 MAPK, 进而参与痛觉敏感化过程^[43]。ESI-09(Epac1 特异性抑制剂)、FR167653 (p38 MAPK 特异性抑制剂)能够阻止伤害性感受器的启动, 提高痛阈值而降低机体对慢性疼痛的敏感性^[44]。此外, Epac 能够激活 JNK 活化的关键因子 AP-1 与 c-Jun, 通过提高 JNK 的活性而参与慢性炎性疼痛过程^[45]。因此, 抑制 cAMP/Epac/MAPK 信号通路能够提高气道痛阈值、降低痛觉敏感性而缓解慢性咳嗽。延胡索乙素通过抑制 p38 MAPK 信号通路的激活, 促进小胶质细胞 M1 促炎极化向 M2 抗炎极化的转换, 进而发挥抗炎平喘的作用^[46]。姜黄素通过下调与 JNK 及其下游信号分子 MCP-1 的表达, 在缓解大鼠痛觉敏感性中发挥重要的作用^[47]。在神经病理性疼痛的实验研究中发现, 益气活血通络方可缓解炎症性疼痛, 而抑制 p38 MAPK、JNK 活化、缓解炎症反应而提高痛阈值是其作用机制之一^[48]。

5 讨论

慢性咳嗽病因复杂、临床缺乏有效药物而成为疑难杂症, 上呼吸道慢性炎症、慢性疼痛是慢性咳嗽的常见并发症, 而咳嗽神经通路增敏是慢性咳嗽的常见诱因。在炎症介质(包括神经源性炎症介质)、疼痛介质以及神经递质的交互作用下慢性咳嗽迁延难愈, 同时诱发或加重了呼吸系统其他疾病。cAMP 通过其下游的效应分子 Epac 广泛参与免疫、炎症及神经系统的调节过程, 在慢性

咳嗽的研究中发现, cAMP/Epac 信号通路通过影响气道炎症反应(包括炎症细胞以及 Rap1、NF- κ B、PKC 等靶点)、咳嗽神经通路敏感性(包括 TRP、P2X3 等靶点)以及炎性疼痛(包括 PGE2、MAPK 靶点)来调控慢性咳嗽的病理学过程。中药及其有效成分作用于 cAMP/Epac 信号通路的不同环节, 干预慢性咳嗽的上述病理过程而发挥止咳作用。在慢性咳嗽的研究中, cAMP/Epac 信号通路对咳嗽气道炎症、神经元的调控细节尚需进一步深入研究, 部分研究结果(如 cAMP/Epac/NF- κ B 与气道炎症的关系)亦表现出一定的复杂性。中药虽对慢性咳嗽有明显的疗效, 但其通过 cAMP/Epac 信号通路调控气道炎症、咳嗽神经通路敏感性及炎性疼痛方面的研究空缺较多, 后续该领域研究尚待加强。

综上所述, cAMP/Epac 信号通路通过多靶点参与气道炎症、神经敏感性以及炎性疼痛而调控慢性咳嗽, 中药治疗慢性咳嗽的同时通过调控 cAMP/Epac 信号通路而干预慢性咳嗽的上述病理过程, 这为慢性咳嗽的研究以及镇咳药的开发提供了新的思路。

REFERENCES

- [1] DU Y, WANG Z W, XI J H, et al. Study on traditional Chinese medicine prescription rules and molecular mechanism of Angelicae Sinensis Radix in the treatment of chronic cough[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(17): 2180-2185.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国难治性慢性咳嗽的诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(8): 689-698.
- [3] ZHAO L Y, LI H Y. Progress in the treatment of chronic cough[J]. Chin Gen Pract(中国全科医学), 2021, 24(8): 930-940, 946.
- [4] ROBICHAUX W G, CHENG X. Intracellular cAMP sensor EPAC: Physiology, pathophysiology, and therapeutics development[J]. Physiol Rev, 2018, 98(2): 919-1053.
- [5] CAO X W, LI Y J, SHI J R, et al. The potentially therapeutic role of EPAC in curbing the process of idiopathic pulmonary fibrosis via differential cellular pathways[J]. J Inflamm Res, 2021(14): 611-619.
- [6] XU F W, CHEN H P, HUO J W, et al. Comparison and evaluation of Guinea pig models of cough variant asthma[J]. Hebei Med(河北医学), 2021, 27(3): 353-358.
- [7] WANG Y J, GAO H W, ZHU H P, et al. Effect of Jianpi Bufe prescription on cAMP/PKA/CREB signaling pathway in juvenile asthma rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2021, 27(19): 88-96.

- [8] KITA H, ABU-GHAZALEH R I, GLEICH G J, et al. Regulation of ig-induced eosinophil degranulation by adenosine 3',5'-cyclic monophosphate[J]. J Immunol, 1991, 146(8): 2712-2718.
- [9] LIU Y Q, LI J T, LI J, et al. Effect of pingchuanling on the content of serum cAMP and cGMP and expression of fas in tracheal inflammatory cells in asthma rats[J]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 2007, 48(1): 72-74.
- [10] HONG Q, CHEN C X, LIU Y X, et al. Animal experimental study on antipyretic mechanism of Jinzhen oral liquid[J]. J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志), 2021, 27(2): 1-4.
- [11] KOSURU R, CHRZANOWSKA M. Integration of Rap1 and calcium signaling[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1616.
- [12] BIRUKOVA A A, FU P F, XING J J, et al. Rap1 mediates protective effects of iloprost against ventilator-induced lung injury[J]. J Appl Physiol (1985), 2009, 107(6): 1900-1910.
- [13] BIRUKOVA A A, MENG F Y, TIAN Y F, et al. Prostacyclin post-treatment improves LPS-induced acute lung injury and endothelial barrier recovery via Rap1[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(5): 778-791.
- [14] ROSCIONI S S, KISTEMAKER L E, MENZEN M H, et al. PKA and Epac cooperate to augment bradykinin-induced interleukin-8 release from human airway smooth muscle cells[J]. Respir Res, 2009, 10(1): 88.
- [15] GAO J, LIU G C, ZHANG H, et al. Vitexin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through EPAC-Rap1 pathway[J]. J Brain Nerv Dis(脑与神经疾病杂志), 2021, 29(6): 381-386.
- [16] LU Y X, ZHENG Z, YUAN F. Research on inhibiting calcium influx and promoting differentiation of newborn rat cortical neurons through Rap1-MAPK signal pathway with Sangbaipi[J]. Hubei J Tradit Chin Med(湖北中医杂志), 2016, 38(1): 16-19.
- [17] BLOOM M J, SAKSENA S D, SWAIN G P, et al. The effects of IKK-beta inhibition on early NF-kappa-B activation and transcription of downstream genes[J]. Cell Signal, 2019(55): 17-25.
- [18] DONG Y P, ZHANG X, YAO C, et al. Atractylodin attenuates the expression of MUC5AC and extracellular matrix in lipopolysaccharide-induced airway inflammation by inhibiting the NF-kB pathway[J]. Environ Toxicol, 2021, 36(9): 1911-1922.
- [19] KAYHAN M, KOYAS A, AKDEMIR I, et al. Adenosine receptor signaling targets both PKA and epac pathways to polarize dendritic cells to a suppressive phenotype[J]. J Immunol, 2019, 203(12): 3247-3255.
- [20] CHEN H Y, LI X, XU J, et al. Mechanism of Qingkailing Oral Liquid in preventing and treatment of pneumonia based on TLR4/NF-kB signaling pathway[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2022, 53(19): 6101-6107.
- [21] ZHENG L L, KANG W Q, NIU S. Protective mechanism of salvianolic acid B inhibiting MyD88/NF-kB/NLRP3 pathway against *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in young rats[J]. J Guangdong Pharm Univ(广东药科大学学报), 2022, 38(4): 39-44.
- [22] FU S Y, XIONG R P, PENG Y, et al. PKC mediates LPS-induced IL-1 β expression and participates in the pro-inflammatory effect of A_{2A}R under high glutamate concentrations in mouse microglia[J]. Neurochem Res, 2019, 44(12): 2755-2764.
- [23] SUN Q, WANG D, AI G H, et al. Epac1 is involved in cell cycle progression in lung cancer through PKC and Cx43 regulation[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2018, 56(1): 21-26.
- [24] LU Q B, DU Q, WANG H P, et al. Salusin- β mediates tubular cell apoptosis in acute kidney injury: Involvement of the PKC/ROS signaling pathway[J]. Redox Biol, 2020(30): 101411.
- [25] LIN H, ZHOU X J, MA Y L. Effect of Pingchuan Xuanfei Decoction on inflammatory factors and PKC and MMP-9 expression in lung tissue of rats with bronchial asthma[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2018, 36(4): 966-970.
- [26] ZHANG W Q, SUN T, LÜ Y C, et al. The effect of BLA on airway inflammation in a murine model of allergic asthma[J]. J Taishan Med Coll(泰山医学院学报), 2019, 40(1): 1-6.
- [27] WANG Y D, XU Z Q, XIA D, et al. Mechanism of butyl alcohol extract of Baitouweng Decoction on ulcerative colitis in mice colonized by *Candida albicans* based on NLRP3 inflammasome[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2022, 53(13): 3997-4006.
- [28] LOGU F D, PATAACCHINI R, FONTANA G, et al. TRP functions in the broncho-pulmonary system[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(3): 321-329.
- [29] GUO Y, YING S, ZHAO X, et al. Increased expression of lung TRPV1/TRPA1 in a cough model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in Guinea pigs[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 27.
- [30] CHEN W L, MCROBERTS J A, ENNES H S, et al. cAMP signaling through protein kinase A and Epac2 induces substance P release in the rat spinal cord[J]. Neuropharmacology, 2021(189): 108533.
- [31] MA J L, LUO J Y, SHI L Q, et al. Effects of Qufeng Xuanfei recipe on TRPA1, SP, CGRP mRNA expression in Guinea pigs with increased cough sensitivity[J]. World J Integr Tradit West Med(世界中西医结合杂志), 2021, 16(2): 298-301.
- [32] LYU J, YU X P, SHEN R B. Chanqin Granules alleviates airway neurogenic inflammation of post-infectious cough through down-regulating COX-2 and inhibiting TRPV1 channel[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med(广州中医药大学学报), 2020, 37(3): 509-515.
- [33] KRAJEWSKI J L. P2X3-containing receptors as targets for the treatment of chronic pain[J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(3): 826-838.
- [34] RYAN N M, VERTIGAN A E, BIRRING S S. An update and systematic review on drug therapies for the treatment of refractory chronic cough[J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(7): 687-711.
- [35] WANG C Y, GU Y P, LI G W, et al. A critical role of the cAMP sensor Epac in switching protein kinase signalling in prostaglandin E2-induced potentiation of P2X3 receptor currents in inflamed rats[J]. J Physiol, 2007, 584(Pt 1):

- 191-203.
- [36] LI X, LIU X J, ZHANG P, et al. Effects of matrine on P2X2 and P2X3 receptors in neuropathic pain rats[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2020, 36(19): 3037-3040.
- [37] ZHANG X D. Effect of Danshen injection on P2X3 receptor of DRG neurons in rats with neuropathic pain[J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2021, 15(19): 242-244.
- [38] O'NEILL J, MCMAHON S B, UNDEM B J. Chronic cough and pain: *Janus* faces in sensory neurobiology?[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2013, 26(5): 476-485.
- [39] SUGITA R, KUWABARA H, KUBOTA K, et al. Simultaneous inhibition of PGE2 and PGI2 signals is necessary to suppress hyperalgesia in rat inflammatory pain models[J]. Mediators Inflamm, 2016(2016): 9847840.
- [40] GOODE D J, MOLLIVER D C. Phospho-substrate profiling of Epac-dependent protein kinase C activity[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 456(1): 167-178.
- [41] LIANG X, LIU J, HU T, et al. Analgesic effect of crossbow liquid and its effect on inflammatory pain factors TNF- α , IL-6 and PGE2[J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm(中国民族民间医药), 2022, 31(13): 17-20, 47.
- [42] BAI Q Y, TIAN J H, CAO C R, et al. Synergistic analgesic effect of baicalin combined with acetaminophen[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2022, 44(9): 3013-3017.
- [43] YUAN H H, LI L, LI Q M. Research progress of Epac1 and neuropathic pain[J]. Med Recapitul(医学综述), 2018, 24(5): 868-872.
- [44] MATSUDA M, OH-HASHI K, YOKOTA I, et al. Acquired exchange protein directly activated by cyclic adenosine monophosphate activity induced by p38 mitogen-activated protein kinase in primary afferent neurons contributes to sustaining postincisional nociception[J]. Anesthesiology, 2017, 126(1): 150-162.
- [45] HE N, QU Y J, LI D Y, et al. RIP3 Inhibition ameliorates chronic constriction injury-induced neuropathic pain by suppressing JNK signaling[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(21): 24417-24431.
- [46] CHENG L Z, ZHOU J M, MA J L, et al. Tetrahydropalmatine alleviated diabetic neuropathic pain by inhibiting activation of microglia via p38 MAPK signaling pathway[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2022, 47(9): 2533-2540.
- [47] ZHENG C J, HU H, CAO H, et al. Effect of JNK/MCP-1 signaling pathway on anti-diabetic neuropathic pain by curcumin in type 2 diabetic rats[J]. Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志), 2014, 30(11): 1941-1945.
- [48] MA J L, TANG H Y, WANG F J, et al. Effects of Yiqi Huoxue Tongluo Formula on astrocyte activity and JNK signaling pathway in spinal cord of diabetic neuropathic pain rats[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2021, 36(3): 1397-1401.

收稿日期: 2022-09-17

(本文责编: 沈倩)