

基于 JAK/STAT3 信号通路探讨顽咳方对感染后咳嗽小鼠肺损伤的影响

岳红梅^{1,2}, 陈韬宇¹, 张忠德^{1*}

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 511400; 2. 清远市中医院, 广东 清远 511500)

摘要: 目的 探究顽咳方对感染后咳嗽 (PIC) 小鼠肺损伤及 JAK/STAT3 信号通路的影响。方法 BALB/c 小鼠随机分为对照组, 模型组, 顽咳方低、中、高剂量组 (4.93、9.86、19.72 g/kg, 灌胃), 复方甲氧那明 (阳性药) 组 (1 mg/kg, 灌胃), 顽咳方+Colivelin (JAK/STAT3 激活剂) 组 (19.72 g/kg, 灌胃+0.5 mg/kg, 腹腔注射), 每组 10 只, 除对照组外其余各组均构建 PIC 模型, 给予相应剂量药物, 连续 15 d。观察小鼠咳嗽症状, 计算肺湿/干重比 (W/D), HE、Masson 染色观察肺组织病理形态, 并进行肺损伤评分; 酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清 IL-6、TNF- α 水平; 免疫组织化学法检测肺组织 IL-6 蛋白表达; 免疫荧光、蛋白免疫印迹 (Western blot) 法检测肺组织 p-JAK3、p-STAT3 蛋白表达。结果 与对照组比较, 模型组小鼠咳嗽潜伏期缩短 ($P<0.05$), 3 min 内咳嗽次数, 肺 W/D, 肺损伤评分, 胶原纤维阳性面积占比, 血清 IL-6、TNF- α 水平及肺组织 IL-6、p-JAK3、p-STAT3 蛋白表达升高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 顽咳方中、高剂量组和复方甲氧那明组小鼠咳嗽潜伏期延长 ($P<0.05$), 3 min 内咳嗽次数, W/D, 肺损伤评分, 胶原纤维阳性面积占比, 血清 IL-6、TNF- α 水平及肺组织 IL-6、p-JAK3、p-STAT3 蛋白表达降低 ($P<0.05$), 而 Colivelin 可逆转高剂量顽咳方的上述作用 ($P<0.05$)。结论 顽咳方可减轻 PIC 模型小鼠肺损伤, 降低炎症因子 IL-6、TNF- α 水平, 可能与抑制 JAK/STAT3 信号通路活化有关。

关键词: 顽咳方; 感染后咳嗽; 肺损伤; IL-6; TNF- α ; JAK/STAT3 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)01-0255-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.037

感染后咳嗽 (post-infectious cough, PIC) 在临幊上十分常见, 约占呼吸科门诊量的 60%~70%, 发病率呈逐年增长趋势, 对患者工作与生活产生严重的负面影响^[1-2], 因此, 采取有效措施加快症状好转、减轻患者躯体及经济负担有重要的临幊意义。西医在 PIC 发病机制方面的研究颇丰, 大多采用镇咳、抗组胺、支气管扩张剂等疗法, 短时间內可快速缓解症状, 但存在治标不治本、不良反应大等问题^[3-4], 而中医治疗本病疗效确切, 具有不良反应小、复发率低的优势^[5]。顽咳方是张忠德教授自拟经验方, 针对久咳、顽咳可发挥温肺散寒、益气止咳功效, 但具体作用机制尚不清楚。前期通过网络药理学研究发现, 炎症因子白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 是顽咳方治疗肺气虚寒证咳嗽的核心靶点^[6], 可能通过调节炎症反应改善感染后咳嗽症状。酪氨酸激酶/信号传导转录激活因子 3 (Janus kinase/signal transducer and

activator of transcription 3, JAK/STAT3) 信号通路在炎症反应、免疫调节中发挥关键作用, 其异常激活可促进 IL-6、TNF- α 等炎症因子大量释放, 与 PIC 气道炎症反应密切相关^[7]。基于此, 本研究探究顽咳方对 PIC 小鼠 JAK/STAT3 信号通路及 IL-6、TNF- α 水平的影响, 以期为该方临床应用提供科学依据。

1 材料

1.1 动物 100 只雄性 SPF 级 BALB/c 小鼠, 6 周龄, 体质量 18~22 g, 购自广东省医学实验动物中心 [实验动物生产许可证号 SCXK (粤) 2023-0024], 饲养于清洁级动物房内 [实验动物使用许可证号 SYXK (粤) 2022-0018], 环境温度 22~24 ℃, 昼夜光照交替, 自由摄食饮水。研究经广州中医药大学动物伦理委员会批准 [伦理审查号 20250918005]。

1.2 药物 顽咳方由化橘红、法半夏、前胡、紫菀、浙贝母、五味子各 10 g, 细辛 3 g 组成, 药材

收稿日期: 2025-09-19

基金项目: 广东省中医药管理局项目 (20251480)

作者简介: 岳红梅 (1986—), 女, 博士在读, 副主任中医师, 研究方向为中医内科学。E-mail: damei0535@163.com

* 通信作者: 张忠德 (1964—), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向为中医内科学

均购自清远市中医院，加入清水浸泡30 min，先用大火煮开再转小火慢煎30 min，过滤，收集药液，60 °C减压浓缩至生药量1 g/mL，0.22 μm微孔滤膜过滤，4 °C保存。复方甲氧那明胶囊（国药准字H20020393）购自长兴制药股份有限公司，每1粒含甲氧那明12.5 mg、氨茶碱25 mg、那可定7 mg、马来酸氯苯那敏2 mg。

1.3 试剂 JAK/STAT3 激活剂 Colivelin（批号53589ES03）购自上海泽叶生物科技有限公司；HE染色试剂盒（货号AR1180）购自武汉博士德生物工程有限公司；Masson染色试剂盒（货号PT003）购自上海博谷生物科技有限公司；IL-6、TNF-α ELISA检测试剂盒（货号H007-1-2、H052-1-2）均购自南京建成生物工程研究所有限公司；二步法免疫组化试剂盒（货号ZN1865）购自北京百奥莱博科技有限公司；免疫荧光检测试剂盒（货号SSEA1）购自上海碧云天生物技术股份有限公司；IL-6、p-JAK3、p-STAT3、内参β-actin抗体（货号ab233706、ab306065、ab313135、ab197277）均购自英国Abcam公司。

2 方法

2.1 模型构建 将小鼠置于烟雾室（0.5 m³）中，每天暴露于50 g木屑、10支香烟的烟雾中30 min，剩余时间自由进饮水，共10 d。第11、14、17天，乙醚麻醉小鼠，鼻腔滴入250 μL含20 μg脂多糖（LPS）的磷酸盐缓冲液（PBS）。第12、13、15、16、18天，将小鼠放在透明室内，每天用辣椒素气雾剂（1×10⁻⁴ mol/L）处理1次，每次持续3 min。

2.2 分组与给药 （1）小鼠随机分为对照组，模型组，顽咳方低、中、高剂量组，复方甲氧那明（阳性药）组，每组10只。除对照组外其余各组均构建PIC模型，第18天开始给药，顽咳方低、中、高剂量组分别灌胃给予4.93、9.86、19.72 g/kg煎剂，复方甲氧那明组灌胃给予1 mg/kg药液，对照组、模型组灌胃给予生理盐水，每天1次，连续15 d；（2）小鼠随机分为对照组、模型组、顽咳方高剂量组和顽咳方+Colivelin组，每组10只，除对照组外其余各组均构建PIC模型，第18天开始给药，顽咳方高剂量组灌胃给予19.72 g/kg煎剂，顽咳方+Colivelin组灌胃给予19.72 g/kg煎剂的同时腹腔注射0.5 mg/kg Colivelin，对照组、模型组灌胃给予生理盐水，每天1次，连续15 d。

2.3 标本采集 最后1次给药结束后24 h麻醉小

鼠，眼球后静脉丛采血，离心后收集血清，-80 °C保存。断颈法处死小鼠，迅速剖取肺组织，左肺上叶用于测定肺湿/干重比（W/D），左肺下叶置于4%多聚甲醛中固定，右肺组织在-80 °C下保存。

2.4 指标检测

2.4.1 引咳实验 预先准备500 mL烧杯，末次给药30 min后将1个用0.5 mL氨水浸湿的棉球置于烧杯内上端并罩住小鼠，记录咳嗽潜伏期及3 min内咳嗽次数。

2.4.2 肺W/D测定 取左肺上叶，洗净后吸干水分，称定质量作为湿重（W），再将肺组织放入70 °C烘箱中干燥至少48 h，称定质量作为干重（D），计算W/D。

2.4.3 肺组织病理学染色及肺损伤评分 取固定后肺组织，制成4 μm石蜡切片，按照相关试剂盒说明书分别进行HE、Masson染色，在光学显微镜下观察肺组织病理损伤和纤维化程度。参照文献[8]报道进行肺损伤评分，从肺泡结构破坏程度、炎症细胞浸润程度和气道上皮损伤情况方面出发，每项0~3分，总分0~9分。采用ImageJ软件测量胶原纤维阳性区域（蓝色）面积，计算阳性区域面积占比。

2.4.4 ELISA法检测血清IL-6、TNF-α水平 取冷冻保存的血清，按照相关试剂盒说明书检测IL-6、TNF-α水平。

2.4.5 免疫组化法检测肺组织IL-6蛋白表达 取肺组织切片，置于60 °C烘箱中烤片2 h，二甲苯脱蜡，梯度乙醇水化，放入盛有抗原修复液的容器中，加热沸腾3 min，冷却，滴加3%过氧化氢，室温孵育10 min，滴加兔抗IL-6抗体（1:200），置于湿盒中，4 °C孵育过夜，次日滴加二抗，室温孵育60 min，DAB显色，苏木精染液复染细胞核，脱水、透明后封片观察。IL-6阳性表达呈棕黄色颗粒，采用ImageJ软件测量其区域，计算其面积占比，以对照组为参照。

2.4.6 免疫荧光法检测肺组织p-JAK3、p-STAT3蛋白表达 取肺组织切片，含0.1% Triton X-100的试剂室温孵育10 min，滴加封闭液，室温孵育60 min，滴加兔抗p-JAK3、p-STAT3抗体（1:200）至湿盒中，4 °C孵育过夜，次日滴加二抗，室温孵育60 min，滴加DAPI染液。室温避光孵育5 min，再加入抗荧光淬灭封片剂。采用ImageJ软件测量p-JAK3、p-STAT3荧光总面积，计算两者阳性表达区域占比。

2.4.7 Western blot 法检测肺组织 p-JAK3、p-STAT3 蛋白表达 取肺组织切片，加入 RIPA 裂解液匀浆，离心提取蛋白，测定浓度后水浴加热变性，经上样、电泳、转膜后取出 PVDF 膜，浸于 5% 脱脂牛奶中，室温孵育 2 h，加入兔抗 p-JAK3、p-STAT3 抗体和鼠抗 β -actin 抗体 (1:1 000)，摇床上 4 °C 孵育过夜，次日加入二抗，摇床上室温孵育 60 min，添加 ECL 显色剂，暗室中显影。采用 ImageJ 软件测定蛋白条带灰度值，以目的蛋白、内参条带灰度值比值表示 p-JAK3、p-STAT3 相对表达。

2.5 统计学分析 通过 SPSS 26.0 软件进行处理，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，多重比较采用 Tukey 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 顽咳方对 PIC 小鼠咳嗽症状的影响 与对照组比较，模型组小鼠咳嗽潜伏期缩短 ($P < 0.05$)，3 min 内咳嗽次数增加 ($P < 0.05$)；与模型组比较，顽咳方中、高剂量组和复方甲氧那明组小鼠咳嗽潜

伏期延长 ($P < 0.05$)，3 min 内咳嗽次数减少 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 顽咳方对 PIC 小鼠咳嗽症状的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

| 组别 | 咳嗽潜伏期/s | 3 min 内咳嗽次数/次 |
|---------|-------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 45.95±9.26 | 15.90±1.79 |
| 模型组 | 17.24±4.25 [*] | 51.90±4.65 [*] |
| 顽咳方低剂量组 | 19.11±5.63 | 50.00±3.16 |
| 顽咳方中剂量组 | 27.85±6.17 [#] | 36.60±5.78 [#] |
| 顽咳方高剂量组 | 38.63±8.54 [#] | 27.70±5.79 [#] |
| 复方甲氧那明组 | 33.14±8.19 [#] | 30.50±4.60 [#] |

注：与对照组比较，^{*} $P < 0.05$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$ 。

3.2 顽咳方对 PIC 小鼠肺 W/D 和病理变化的影响 对照组小鼠肺组织结构完整，未见明显损伤；模型组小鼠肺泡结构破坏，肺泡间隔增加，并伴有炎症细胞浸润和胶原纤维沉积；顽咳方中、高剂量组和复方甲氧那明组小鼠肺组织病理损伤较模型组明显减轻，见图 1。与对照组比较，模型组小鼠肺 W/D、肺损伤评分、胶原纤维阳性面积占比升高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，顽咳方中、高剂量组和复方甲氧那明组小鼠肺 W/D、肺损伤评分、胶原纤维阳性面积占比降低 ($P < 0.05$)，见表 2。

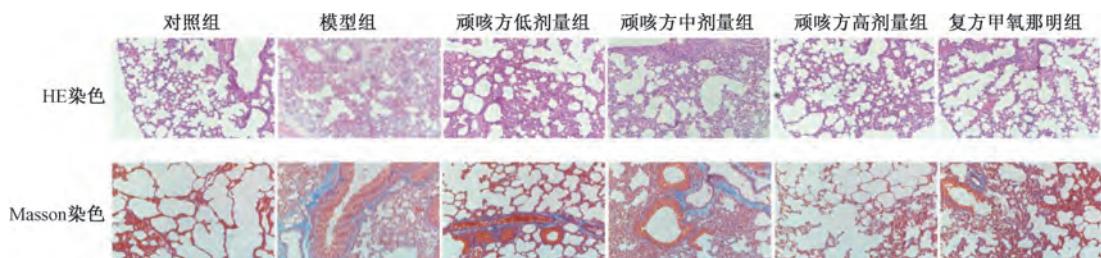


图 1 各组小鼠肺组织 HE 染色、Masson 染色图 ($\times 200$)

表 2 顽咳方对 PIC 小鼠肺 W/D、肺损伤评分、胶原纤维阳性面积占比的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

| 组别 | 肺 W/D | 肺损伤评分/分 | 胶原纤维阳性面积占比/% |
|---------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 4.31±0.35 | 0 | 9.23±1.58 |
| 模型组 | 7.35±0.67 [*] | 4.20±0.42 [*] | 38.65±5.37 [*] |
| 顽咳方低剂量组 | 6.94±0.73 | 3.60±0.52 | 36.91±6.72 |
| 顽咳方中剂量组 | 6.06±0.61 [#] | 2.70±0.48 [#] | 21.37±5.24 [#] |
| 顽咳方高剂量组 | 5.12±0.58 [#] | 1.80±0.63 [#] | 15.28±3.71 [#] |
| 复方甲氧那明组 | 5.83±0.55 [#] | 2.40±0.52 [#] | 17.40±3.45 [#] |

注：与对照组比较，^{*} $P < 0.05$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$ 。

3.3 顽咳方对 PIC 小鼠血清 IL-6、TNF- α 水平的影响 与对照组比较，模型组小鼠血清 IL-6、TNF- α 水平升高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，顽咳方中、高剂量组和复方甲氧那明组小鼠血清 IL-6、TNF- α 水平降低 ($P < 0.05$)，见表 3。

3.4 顽咳方对 PIC 小鼠肺组织 IL-6 蛋白表达的影响 与对照组比较，模型组小鼠肺组织 IL-6 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，顽咳方中、高剂量组和复方甲氧那明组小鼠肺组织 IL-6 蛋白

表 3 顽咳方对 PIC 小鼠血清 IL-6、TNF- α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

| 组别 | IL-6/(pg·mL ⁻¹) | TNF- α /(pg·mL ⁻¹) |
|---------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 对照组 | 13.15±3.24 | 62.97±15.04 |
| 模型组 | 242.68±29.57 [*] | 453.98±31.59 [*] |
| 顽咳方低剂量组 | 230.15±24.30 | 436.93±28.41 |
| 顽咳方中剂量组 | 167.05±19.58 [#] | 320.08±25.12 [#] |
| 顽咳方高剂量组 | 70.64±12.25 [#] | 214.48±21.86 [#] |
| 复方甲氧那明组 | 154.34±17.62 [#] | 297.53±27.35 [#] |

注：与对照组比较，^{*} $P < 0.05$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$ 。

表达降低 ($P < 0.05$)，见图 2、表 4。

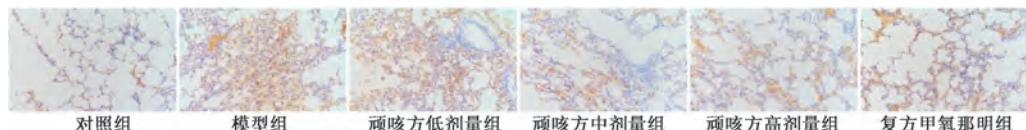
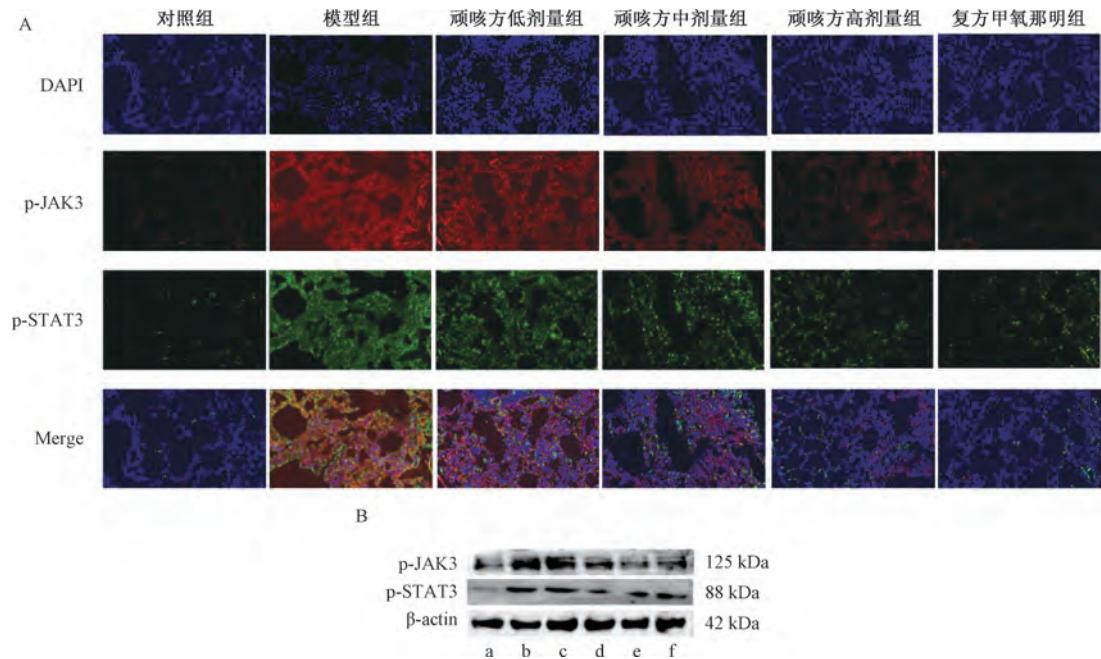


图2 各组小鼠肺组织IL-6蛋白免疫组化染色图(×200)

表4 贯咳方对PIC小鼠肺组织IL-6蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, n=10)

| 组别 | IL-6蛋白表达 |
|---------|------------------------|
| 对照组 | 1.00±0.10 |
| 模型组 | 5.62±0.41 [*] |
| 贯咳方低剂量组 | 5.48±0.36 |
| 贯咳方中剂量组 | 3.29±0.27 [#] |
| 贯咳方高剂量组 | 2.14±0.22 [#] |
| 复方甲氧那明组 | 2.85±0.26 [#] |

注: 与对照组比较, ^{*}P<0.05; 与模型组比较, [#]P<0.05。



注: a为对照组, b为模型组, c~e分别为贯咳方低、中、高剂量组, f为复方甲氧那明组。

图3 各组小鼠肺组织p-JAK3、p-STAT3蛋白免疫荧光染色图(A)、电泳条带(B)

表5 贯咳方对小鼠肺组织p-JAK3、p-STAT3蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, n=10)

| 组别 | p-JAK3荧光强度/% | p-STAT3荧光强度/% | p-JAK3/β-actin | p-STAT3/β-actin |
|---------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| 对照组 | 3.25±0.36 | 2.83±0.32 | 0.33±0.07 | 0.07±0.02 |
| 模型组 | 91.52±9.64 [*] | 88.49±7.52 [*] | 1.21±0.22 [*] | 0.55±0.07 [*] |
| 贯咳方低剂量组 | 89.47±9.13 | 87.26±8.37 | 1.17±0.18 | 0.51±0.08 |
| 贯咳方中剂量组 | 63.61±7.23 [#] | 59.32±7.64 [#] | 0.82±0.14 [#] | 0.32±0.06 [#] |
| 贯咳方高剂量组 | 31.28±5.29 [#] | 26.34±4.85 [#] | 0.60±0.12 [#] | 0.19±0.05 [#] |
| 复方甲氧那明组 | 45.97±6.84 [#] | 51.67±6.91 [#] | 0.73±0.15 [#] | 0.29±0.07 [#] |

注: 与对照组比较, ^{*}P<0.05; 与模型组比较, [#]P<0.05。

组小鼠肺组织病理损伤加重, 咳嗽潜伏期缩短($P<0.05$), 3 min内咳嗽次数, 肺W/D, 肺损伤评分, 胶原纤维阳性面积占比, 血清IL-6、TNF- α 水平, 肺组织IL-6、p-JAK3、p-STAT3蛋白表达升高($P<0.05$), 见图4~6、表6~10。

4 讨论

“咳嗽”之名源于《内经》, 其病机为寒、暑、燥、湿、风、火六淫外邪侵袭肺系, 或脏腑功能失调, 导致肺系内伤, 肺失宣降, 肺气上逆而咳嗽^[9]。现代中医认为, PIC可归属于“久咳”

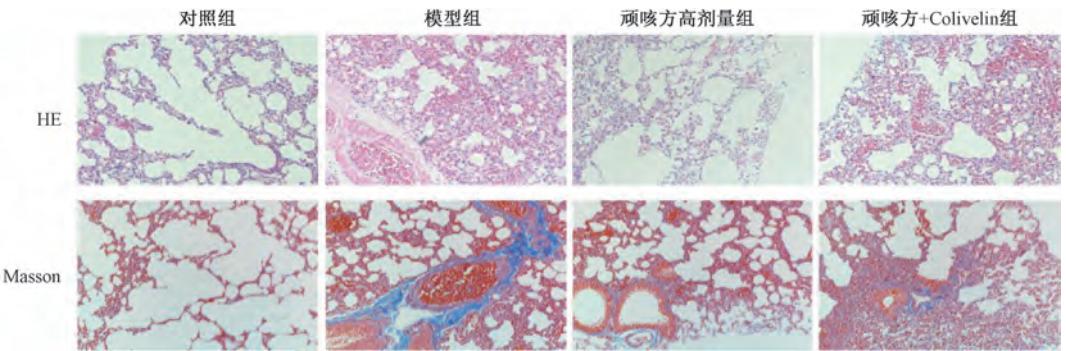


图4 顽咳方调控JAK/STAT3信号通路对PIC小鼠肺组织病理学的影响(×200)

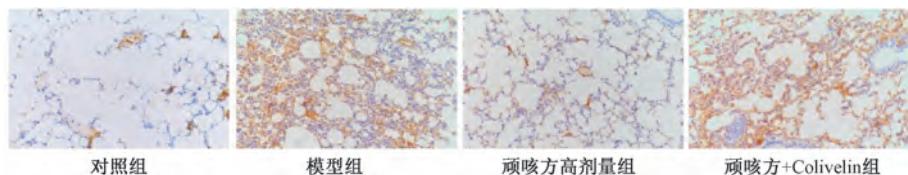
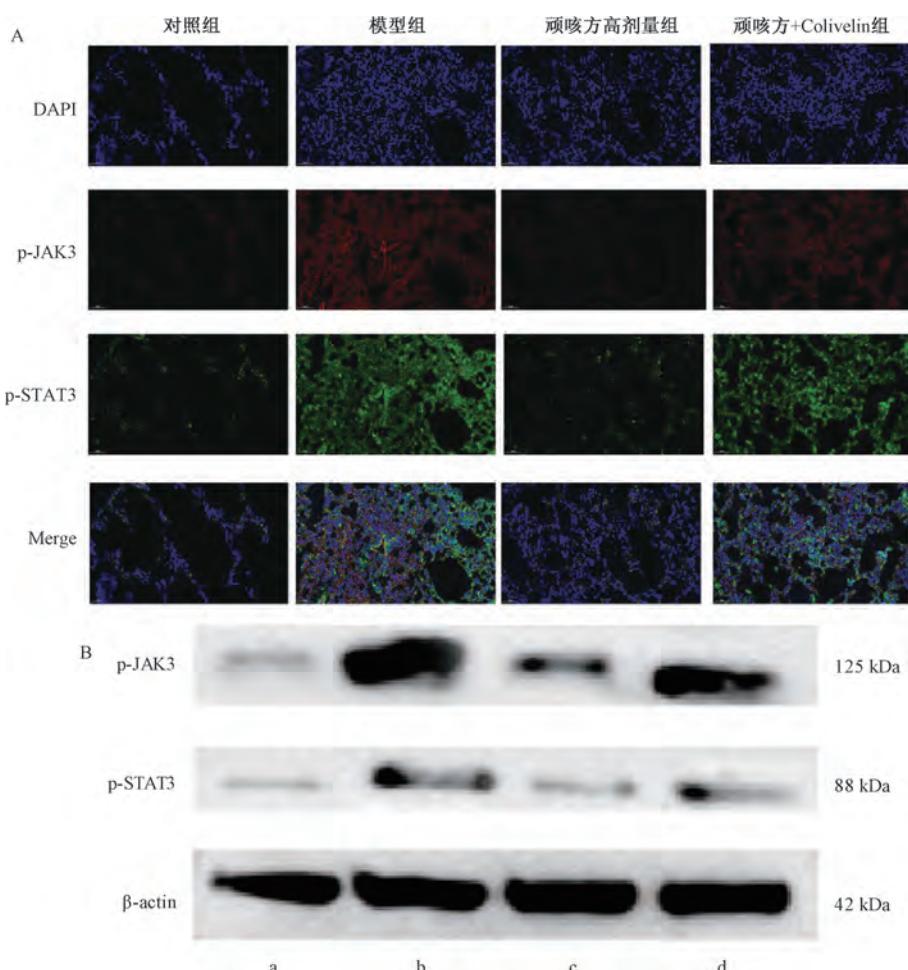


图5 顽咳方调控JAK/STAT3信号通路对PIC小鼠肺组织IL-6蛋白免疫组化染色的影响(×200)



注: a为对照组, b为模型组, c为顽咳方高剂量组, d为顽咳方+Colivelin组。

图6 顽咳方调控JAK/STAT3信号通路对PIC小鼠肺组织p-JAK3、p-STAT3蛋白免疫荧光染色图(A)、电泳条带(B)的影响

表6 顽咳方调控JAK/STAT3信号通路对小鼠咳嗽症状的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=10)

| 组别 | 咳嗽潜伏期/s | 3 min 内咳嗽次数/次 |
|----------------|-------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 47.23±10.44 | 15.40±2.88 |
| 模型组 | 18.54±3.69 [*] | 53.00±5.83 [*] |
| 顽咳方高剂量组 | 37.62±6.37 [#] | 26.70±5.96 [#] |
| 顽咳方+Colivelin组 | 22.35±5.28 [△] | 47.30±3.16 [△] |

注: 与对照组比较, ^{*}P<0.05; 与模型组比较, [#]P<0.05; 与顽咳方高剂量组比较, [△]P<0.05。

表7 顽咳方调控JAK/STAT3信号通路对小鼠肺W/D、肺损伤评分、胶原纤维阳性面积占比的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=10)

| 组别 | W/D | 肺损伤评分/分 | 胶原纤维阳性面积占比/% |
|----------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 4.25±0.38 | 0 | 8.96±1.62 |
| 模型组 | 7.61±0.75 [*] | 4.30±0.48 [*] | 37.54±5.13 [*] |
| 顽咳方高剂量组 | 5.19±0.49 [#] | 2.00±0.47 [#] | 16.78±3.25 [#] |
| 顽咳方+Colivelin组 | 6.83±0.62 [△] | 3.60±0.52 [△] | 26.94±4.18 [△] |

注: 与对照组比较, ^{*}P<0.05; 与模型组比较, [#]P<0.05; 与顽咳方高剂量组比较, [△]P<0.05。

表8 顽咳方调控JAK/STAT3信号通路对小鼠血清IL-6、

TNF- α 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=10)

| 组别 | IL-6/(pg·mL ⁻¹) | TNF- α /(pg·mL ⁻¹) |
|----------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 对照组 | 12.32±3.57 | 59.14±18.62 |
| 模型组 | 246.55±31.04 [*] | 452.73±29.67 [*] |
| 顽咳方高剂量组 | 64.23±10.07 [#] | 212.01±20.57 [#] |
| 顽咳方+Colivelin组 | 151.20±23.75 [△] | 401.07±27.10 [△] |

注: 与对照组比较, ^{*}P<0.05; 与模型组比较, [#]P<0.05; 与顽咳方高剂量组比较, [△]P<0.05。

表9 顽咳方调控JAK/STAT3信号通路对PIC小鼠肺组

织IL-6蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=10)

| 组别 | IL-6蛋白相对表达 |
|----------------|------------------------|
| 对照组 | 1.00±0.13 |
| 模型组 | 5.75±0.46 [*] |
| 顽咳方高剂量组 | 2.05±0.24 [#] |
| 顽咳方+Colivelin组 | 4.28±0.33 [△] |

注: 与对照组比较, ^{*}P<0.05; 与模型组比较, [#]P<0.05; 与顽咳方高剂量组比较, [△]P<0.05。

表10 顽咳方调控JAK/STAT3信号通路对PIC小鼠肺组织p-JAK3、p-STAT3蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=10)

| 组别 | p-JAK3 荧光强度/% | p-STAT3 荧光强度/% | p-JAK3/β-actin | p-STAT3/β-actin |
|----------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| 对照组 | 6.92±1.28 | 7.61±0.95 | 0.18±0.03 | 0.05±0.01 |
| 模型组 | 93.76±11.27 [*] | 95.28±9.84 [*] | 1.17±0.19 [*] | 0.49±0.06 [*] |
| 顽咳方高剂量组 | 28.49±6.32 [#] | 29.65±7.51 [#] | 0.32±0.05 [#] | 0.16±0.04 [#] |
| 顽咳方+Colivelin组 | 81.53±9.59 [△] | 84.37±8.56 [△] | 0.89±0.12 [△] | 0.39±0.06 [△] |

注: 与对照组比较, ^{*}P<0.05; 与模型组比较, [#]P<0.05; 与顽咳方高剂量组比较, [△]P<0.05

“顽咳”范畴, 尽管外感表证已解, 但外邪未除, 肺之宣降功能失调, 故咳嗽难愈^[10]。中医素有“久病必虚”理论, 肺气虚寒致PIC迁延不愈越来越常见, 其治疗重点应为补充肺气、散寒温阳、驱散寒邪^[11]。顽咳方中化橘红为君药, 能散寒燥湿, 理气止咳、健脾消食; 法半夏燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结, 而前胡降气化痰、散风清热, 共为臣药, 辅助君药增强止咳化痰、宣肺理气之效, 同时可驱散残留之邪气, 恢复肺之宣发肃降功能^[12-13]; 紫菀润肺下气、化痰止咳, 而浙贝母清热散结、化痰止咳, 共为佐药, 一则增强化痰止咳之力, 二则制约细辛之温燥^[14]; 五味子敛肺止咳、益气生津、补肾宁心, 而细辛解表散寒、祛风止痛、通鼻窍, 两者配伍散收结合, 调和诸药^[15], 全方配伍严谨, 共奏宣肺止咳、化痰平喘、扶正祛邪功效。

本研究发现, 顽咳方可减轻PIC小鼠咳嗽症

状, 改善肺部水肿、病理损伤及纤维化程度, 与临床效果契合。IL-6、TNF- α 作为重要的促炎细胞因子, 在机体炎症反应中扮演关键角色, 前者是一种多功能细胞因子, 能激活免疫细胞, 促进急性期蛋白合成, 同时参与调节细胞增殖、分化和凋亡^[16]; 后者主要由巨噬细胞和单核细胞产生, 具有强大的促炎活性, 可诱导细胞凋亡, 促进血管内皮细胞活化及中性粒细胞募集, 加剧炎症部位组织损伤^[17], 在PIC病理进程中两者水平异常升高, 会导致气道上皮细胞损伤, 黏液分泌增加, 同时增强气道神经敏感性, 进而引发持续性咳嗽^[18]。本研究发现, 模型组小鼠血清IL-6、TNF- α 水平及肺组织中IL-6蛋白表达升高, 而顽咳方干预后能有效降低其表达, 表明它可抑制PIC气道炎症反应, 也验证了前期网络药理学预测结果^[6]。现代药理研究表明, 顽咳方中多味中药均具有抗炎作用, 其中化橘红含有柚皮苷等活性成分, 能抑制炎症细胞的活化和迁

移, 减少促炎因子的释放^[12], 而法半夏活性成分也具有较强抗炎作用^[19]。

JAK/STAT3 信号通路是细胞内重要的信号传导途径, 在免疫调节、细胞增殖、炎症反应等过程中发挥重要作用^[20]。PIC 发生时, 多种炎症因子的释放可激活 JAK/STAT3 信号通路, 导致促炎因子大量表达, 形成炎症级联反应, 加重气道炎症和损伤^[21]。本研究发现, JAK/STAT3 信号通路在 PIC 模型小鼠中处于过度激活状态, 而顽咳方可有效下调 p-JAK3、p-STAT3 蛋白表达, 提示它可能通过阻断 JAK/STAT3 信号通路, 抑制炎症信号传导, 减少 IL-6、TNF- α 分泌, 从而缓解气道炎症反应; 给予 JAK/STAT3 信号通路激活剂 Colivelin 干预后发现, 它可逆转顽咳方作用, 进一步验证该方通过抑制 JAK/STAT3 信号通路来发挥治疗感染后咳嗽的功效。

综上所述, 顽咳方可减轻 PIC 小鼠肺损伤, 降低炎症因子 IL-6、TNF- α 水平, 可能与抑制 JAK/STAT3 信号通路活化有关。

参考文献:

- [1] 尹一, 冉瑞莹, 闫永彬. 闫永彬教授“分层辨治小儿咳嗽”学术思想探讨[J]. 西部中医药, 2023, 36(9): 45-48.
- [2] 牛会琴, 梁海燕, 陈秀花, 等. 柴黄颗粒联合孟鲁司特钠治疗小儿慢性咳嗽的效果及对血清 miR-138、IL-17、IL-33 的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(1): 159-162.
- [3] Spurling G K, Dooley L, Clark J, et al. Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 10(10): CD004417.
- [4] 瞿志, 李世富, 崔庆浩. 小儿消积止咳口服液治疗儿童慢性咳嗽的机制与效果[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(1): 156-161.
- [5] 张洪春, 杨道文, 崔红生, 等. 宣肺止嗽合剂对感染后咳嗽(风邪犯肺证)中医证候和生活质量的影响观察:一项随机, 安慰剂对照, 双盲, 多中心临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(7): 1-5.
- [6] 何焯根, 杨荣源, 张忠德. 顽咳方治疗肺气虚寒证咳嗽(慢性支气管炎)的网络药理学机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(4): 520-527.
- [7] Noh H R, Sui G, Lee J W, et al. Jolkinolide B ameliorates liver inflammation and lipogenesis by regulating JAK/STAT3 pathway[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2024, 32(6): 793-800.
- [8] Wu Q, Qu M, Zhong P, et al. Anti-inflammatory and antioxidant activity of ultra-short wave diathermy on LPS-induced rat lung injury[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2022, 172(4): 423-429.
- [9] 何海艳, 冯淬灵. 疏风止咳汤联合慢咳穴位贴治疗风痰证感染后咳嗽疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(18): 2578-2582.
- [10] 范钰晗, 史利卿, 季坤, 等. 基于真实世界回顾性分析感染后咳嗽湿热郁肺证证候特点[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(12): 166-172.
- [11] 吕凯峰, 张伟. 中医药治疗小儿肺炎支原体感染后慢性咳嗽的研究进展[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(4): 121-125.
- [12] 谭婉清, 王术玲, 刘潇潇, 等. 化橘红配方颗粒与饮片汤剂的化学等量性和药效等效性研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(4): 541-549.
- [13] 宋敏, 刁婷婷, 齐琪琪, 等. 不同产地法半夏化学核苷类成分及其对寒饮蕴肺模型小鼠的作用研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(21): 3260-3267.
- [14] 杨宛君, 李丝雨, 徐兆宁, 等. 国医大师颜正华治疗呼吸系统疾病用药升降浮沉药性规律分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(1): 65-71.
- [15] 武会珠, 张效科. 基于“聚于胃, 关于肺”探讨仲景治咳用药规律[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(8): 116-119.
- [16] Liu X, Yuan L, Tang Y, et al. Da-Cheng-Qi decoction improves severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by interfering with intestinal lymphatic pathway and reducing HMGB1-induced inflammatory response in rats[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 144-154.
- [17] 徐荣荣, 何婷, 叶丽静, 等. 三拗片联合强力枇杷露对感染后咳嗽的疗效与安全性[J]. 中国药物与临床, 2024, 24(18): 1214-1218.
- [18] Yang Z, Liang Y, Wu C, et al. Kemin capsule ameliorates post-infectious cough by modulating the PI3K/AKT signaling pathway and TRPA1/TRPV1 channels[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 1): 118837.
- [19] 袁冲, 吴和珍, 刘博, 等. 基于网络药理学的半夏抗炎活性成分及作用机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 150-153.
- [20] Lyu X, Liu J, Liu Z, et al. Anti-inflammatory effects of reticuline on the JAK2/STAT3/SOCS3 and p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway in a mouse model of obesity-associated asthma[J]. *Clin Respir J*, 2024, 18(1): e13729.
- [21] Li W, Zhuang Y, Shao S J, et al. Essential contribution of the JAK/STAT pathway to carcinogenesis, lytic infection of herpesviruses and pathogenesis of COVID-19 [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(3): 39.