

感染后咳嗽发病机制及治疗进展

胡诣璋¹, 赵俊^{2,3}, 崔瑗^{3*}

(1. 首都医科大学临床3系, 北京 100020; 2. 青海省人民医院呼吸科, 青海 810007; 3. 首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科; 北京呼吸疾病研究所, 北京 100020)

【摘要】 感染后咳嗽是一种常见病、多发病, 指上呼吸道感染急性期症状消失后, 咳嗽仍然迁延不愈。笔者旨在对有关感染后咳嗽发病机制的最新发现以及治疗方面新研究证据进行归纳总结, 以进一步指导感染后咳嗽的临床治疗。

【关键词】 感染后咳嗽; 上呼吸道感染; 气道高反应性

【中图分类号】 R725.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)01-0011-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.01.003

Progress on pathogenesis and treatment of post-infectious cough

HU Yi-zhang¹, ZHAO Jun^{2,3}, CUI Ai^{3*}

(1. The Third Department of Clinical Medical College, Capital Medical University, Beijing 100020, China; 2. Department of Respiratory, Qinghai Province people's hospital; Qinghai 810007, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Chaoyang Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Post-infectious cough (PIC) is a kind of disease that patients complain of a persistent cough after experiencing the acute symptoms of an upper respiratory tract infection. It is a common disease. This paper aims to guide the therapy by concluding the studies on the pathogenesis and treatment for PIC in recent years.

【Keywords】 post-infectious cough; upper respiratory tract infection; airway hyper-responsiveness

上呼吸道感染 (upper Respiratory Tract Infection, URTI) 是一种常见病, 其中最常见的类型是普通感冒 (common cold), 主要表现为鼻部症状、咳嗽、咽干、咽痒或灼热感, 部分患者同时伴有低热、轻度畏寒、头痛。病程多为 5~7d, 可自行痊愈。当患者呼吸道急性期症状消失后, 如果咳嗽仍持续存在应考虑感染后咳嗽 (post-infectious cough, PIC)。

PIC 多表现为刺激性咳嗽, 以干咳为主, 可有少量白色黏液痰, 伴咽痒, 常于讲话或吸入冷空气等刺激时诱发或加重, 其定义包含以下几方面: ①为亚急性咳嗽, 持续时间一般为 3~8 周, 部分患者可能持续更长时间; ②胸部 X 线表现无异常并排除肺炎、支气管哮喘等其他诊断; ③咳嗽的缓解多是

自限性的。

2006 年美国 ACCP 协会发表了感染后咳嗽循证临床实践指南, 该指南基于 1950 年至 2004 年 8 月收录于国家医学图书馆 (PubMed) 的相关文献, 对 PIC 的诊断、发病机制和治疗等提出了指导意见^[1]。自 2004 年 8 月以来, 关于 PIC 发表了一些新的研究结果, 现对 PIC 的诊治进展进行综述回顾。

1 流行病学

PIC 在临床上比较常见, 有研究表明, 在未经筛选的有上呼吸道感染史的病人中, 其发生率约在 11%~25% 之间, 而在 URTI 流行季节可高达 25%~50%^[1]。PIC 是亚急性咳嗽的首要病因约占 48.4%^[2]。而在病原学方面, 能够引起 PIC 的病原体

〔收稿日期〕 2015-11-03

〔基金项目〕 首都医科大学 2013 年度本科生科研创新项目 (xsky2013090)

〔工作简介〕 胡诣璋, 女, 硕士研究生; 研究方向: 肿瘤; Tel: 13522691988; E-mail: huyizhang_2010@sina.com

〔通信作者〕 *崔瑗, 女, 副教授, 副主任医师; 研究方向: 间质性肺疾病, 血管炎; E-mail: bj5453@sina.com

种类繁多, 呼吸道病毒是其中的重要部分, 有研究显示 43% 的 H₁N₁ 流感病毒阳性的患者会出现 PIC 的症状^[3]。而通过副流感病毒 (parainfluenza) 感染可以成功构建 PIC 动物模型^[4]。除此以外, 呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytialvirus, RSV)、流感病毒 (influenza) 以及鼻病毒 (rhinovirus)^[5] 也起到重要作用。而肺炎衣原体 (chlamydia pneumoniae)、肺炎支原体 (mycoplasma pneumoniae)、卡他莫拉菌 (moraxellacatarrhalis) 以及百日咳鲍特氏菌 (bordetella pertussis)^[6] 也与之相关。目前我国尚缺乏大规模的流行病学资料。

2 发病机制

咳嗽是一种气道对于刺激的生理反应和防御机制, 受到多种因素的影响, 可以通过咽喉、食管、气管以及支气管等部位的受体激活而产生。在 PIC 的患者中, 呼吸道病毒感染是主要病因, 因而病毒感染引起的咳嗽是我们要探讨的主要发病机制^[7]。

2.1 气道炎症

病毒感染可以导致气道的广泛炎症促使大量的细胞因子及炎症介质释放, 包括 IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-8、GRO- α 、IL-11、GM-CSF 以及嗜酸细胞活化趋化因子等^[7]。炎症反应通过重塑气道上皮细胞、诱导杯状细胞化生引起黏膜的过度分泌, 分泌物逆流刺激咽喉部, 可以引起 PIC 的发生^[8]。同时, 病毒感染直接引起咽喉、鼻和鼻窦部的炎症也与 PIC 相关^[1]。在动物模型中发现, 通过呼吸道病毒的感染, 急性期可见明显气道炎症, 支气管肺泡灌洗液内出现大量炎性细胞, 主要以巨噬细胞及中性粒细胞为主^[4]。而通过对上呼吸道感染后慢性咳嗽病人的痰液及血液进行评估, 也证实其气道存在炎症浸润^[9]。

呼吸道炎症分为感染性炎症、变应性炎症以及神经源性炎症。近年来神经源性炎症成为研究热点。通过感觉神经末梢释放的神经肽或神经递质所导致的炎症反应称为神经源性炎症, 这些神经递质及神经肽主要包括: 速激肽 (P 物质最常见)、神经激肽受体 (neurokinin receptor, NKR)、辣椒素瞬时感受器电位 (transient receptor potential vanilloid, TRPV)、降钙素原基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 等, 在咳嗽发病中起重要作用^[10-11]。在呼吸道病毒诱导的 PIC 动物模型

中发现, 肺组织中 P 物质浓度明显升高, 并与咳嗽敏感性 (cough reflex sensitivity, CRS) 及 NK₁ 水平呈正相关^[12]。而在国内外, 均有学者针对 PIC 患者或持续性咳嗽患者 (3 周以上) 进行血浆水平或痰水平的 P 物质含量评估, 结果均提示患者 P 物质水平较正常人明显升高^[13-14]。进一步探求 P 物质改变的影响因素发现, 中性肽链内切酶 (neutral endopeptidase, NEP) 可以抑制 P 物质的活性及生成, 其是一类气道上皮细胞表面的膜结合型金属肽酶。研究发现, 在气道吸入病毒、过敏原、香烟等相关致病因素后, NEP 会出现活性下降, 进而引起 P 物质及气道炎症的升高^[15]。P 物质在疾病过程中通过与其受体结合而发挥作用, 比如神经激肽受体 NK₁ 受体和 NK₂ 受体。有研究^[12]表明, 在呼吸道病毒感染的动物模型中 NK₁ 受体的 mRNA 水平及 P 物质含量均有所升高, 同时通过 NK₁ 受体及 NK₂ 受体拮抗剂可以有效的抑制呼吸道感染后的炎症反应^[16]。

TRPV1 也与咳嗽关系密切, 其主要表达在无髓鞘的感觉神经 (C 纤维), 可以被多种炎症介质激活, 包括缓激肽、前列腺素 E₂、神经生长因子、白三烯等^[17]。有研究^[18]表明, TRPV1 的表达在慢性咳嗽病人的支气管黏膜上是升高的。而 TRPV1 拮抗剂在治疗慢性咳嗽方面, 可使患者咳嗽反射敏感性改善, 但在咳嗽严重程度、咳嗽相关生活质量等方面较安慰剂并无区别^[19]。

2.2 气道高反应 (airway hyper-responsiveness, AHR)

气道高反应也是导致 PIC 发生的重要因素。在动物模型上发现, 呼吸道病毒感染后的豚鼠可以产生持续的气道高反应^[20]。而在 URTI 后慢性咳嗽的病人中同样存在明显的气道高反应性^[9, 21]。气道高反应的发生与气道炎症相关, 比如: 白三烯 (leukotrienes, LT) 是重要的气道炎性物质, 具有引起支气管收缩、黏液产生、气道高反应性等作用。气道病毒感染可以通过诱导巨噬细胞、肥大细胞及 COX-2 增长促进 LT 生成。研究发现, 呼吸道病毒感染可以在动物模型上引起白三烯的大量释放, 进而引起气道高反应性, 而白三烯受体拮抗剂 (孟鲁斯特) 可减少相关的气道高反应^[22]。而在神经源性炎症方面, P 物质、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)、血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 等均与之

关系密切。何雪梅等^[14]通过对 PIC 患者进行肺功能及痰液检测发现,患者的 FEV1 和 FEV1/FVC 指标与 P 物质水平呈负相关。CGRP 具有舒张血管、保护呼吸道的作用,在呼吸道病毒持续感染的动物模型中, CGRP 密度下降的同时伴随气道反应性升高及气道阻力上升^[11]。除了炎症反应,气道上皮损伤也是气道高反应性发生的因素,有研究发现,吸入低剂量 SO₂ 的动物模型,其气管黏膜会出现上皮纤毛粘连、变短、倒伏,同时 PC20-IP 值明显降低,提示气道高反应性的发生^[23]。气道高反应还与神经因素相关,病毒感染可以引起胆碱能 M₂ 受体功能紊乱,诱发支气管收缩和黏液高分泌,产生气道高反应^[7]。Nie 等^[24]发现气道病毒感染可以引起 M₂ 受体功能丧失。病毒感染后通过大量肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的释放,造成细胞表面 M₂ 受体数目下降。而依那西普 (TNF- α 拮抗剂) 可以抑制 M₂ 受体数目下降,纠正感染引起的气道高反应性。

2.3 咳嗽反射敏感性 (cough reflex sensitivity, CRS) 升高

CRS 升高被认为是与 PIC 关系最为密切的发病因素。有研究^[25]表明,在 URTI 患者身上可以出现一过性的咳嗽冲动及敏感性升高,特别是对于 CRS 的影响更强。而另一项研究^[4]显示在 PIC 动物模型中, CRS 在急性和亚急性咳嗽阶段动态增高,时间上符合 PIC 疾病特点,而在咳嗽变异性哮喘及支原体肺炎的动物模型上, CRS 不升高或升高时间与 PIC 不同,这提示 CRS 在 PIC 上具有特异性,可能是 PIC 引起咳嗽的关键。UTC (urge-to-cough sensation) 是大脑激励系统的一部分,介导机体感知系统对咳嗽反射做出反应^[26]。UTC 和呼吸道感染导致的 CRS 升高关系密切, Kanezaki 等^[27]人发现在吸烟的健康人群中, CRS 是下降的,同时伴随着 UTC 的降低^[27]。而在 URTI 患者中,两者较恢复期患者均明显升高。除此以外,气道神经源性炎性介质也可诱导 CRS 升高。Abdullah 等^[28]发现鼻病毒感染可以诱导瞬时感觉器电位 (transient receptor potential, TRP) 通道上调,进而引起 CRS 增高。而在呼吸道合胞病毒感染下,随辣椒素受体亚型 1 (VR1) 的升高, CRS 升高^[29]。可能的机制在于神经肽直接刺激感受器,使气道对刺激敏感性增高,进而直接引起咳嗽。另一方面神经源性炎性介

质通过改变气道传入神经兴奋性,引起咳嗽中枢变化,进而间接引起咳嗽^[10]。

2.4 胃食管反流 (gastro-esophageal reflux, GER)

PIC 还与胃食管反流关系密切。尽管 URTI 本身不引起胃食管反流,但用力咳嗽引起的高腹压可能会诱发或加重先存的反流疾病,进而也会导致咳嗽症状的持续存在^[1]。

3 鉴别诊断

PIC 常见于亚急性咳嗽人群,多呈自限性,但有部分患者可迁延不愈为慢性咳嗽。PIC 为排除性临床诊断,因而需与其他亚急性及慢性咳嗽的病因鉴别。

在国外相关调查中发现, PIC 是亚急性咳嗽的首要病因,约占 48.4%。鼻后滴漏综合征 (postnasal drip, PND)、咳嗽变异性哮喘也是常见病因,且其中有 11.4% 的患者出现两种病因^[2]。在国内的调查中发现, PIC 仍为首要病因,占 38.1%。而嗜酸粒细胞支气管、咳嗽变异性哮喘及上气道咳嗽综合征是亚急性咳嗽的常见病因,其他病因还包括变异性咳嗽、胃食管反流性咳嗽,慢性支气管炎急性发作等^[30]。根据美国 ACCP 咳嗽经验性管理的临床实践指南,对于亚急性咳嗽患者,第一步需明确前期是否有明显的呼吸道感染。在没有感染的患者中,应按慢性咳嗽进行评估和管理。而呼吸道感染引起的亚急性咳嗽需考虑肺炎、百日咳、支气管炎等,如果是原发症状的恶化则需考虑上气道咳嗽综合征、哮喘、胃食管反流病及慢性支气管炎急性加重等病因^[31]。

在慢性咳嗽的病人中,根据年龄的不同,病因分布有所不同。在儿童患者中,最常见病因是咳嗽变异性哮喘,上气道咳嗽综合征、PIC、迁延性支气管炎为常见病因,其他病因还有过敏性咳嗽、心因性咳嗽、支气管内膜结核、胃食管反流病等^[32]。而在儿童中不同年龄段病因分布也不同, PIC 是婴儿组 (<1 岁) 慢性咳嗽的主要病因,咳嗽变异性哮喘和上气道咳嗽综合征是幼儿组 (1 岁 ~)、学龄前儿童组 (3 岁 ~)、学龄期儿童组 (6~14 岁) 慢性咳嗽的主要病因^[32-33]。PIC 患儿的病原学也有年龄特征性,婴儿组主要为呼吸道合胞病毒和革兰阴性细菌感染,幼儿组主要为革兰阴性细菌感染,学龄前组和学龄组主要为肺炎支原体和肺炎衣原体感染^[34]。

在成年人慢性咳嗽患者中,嗜酸性粒细胞性支气管炎是首要病因,而PNDs、咳嗽变异性哮喘及胃食管反流性咳嗽也为常见病因^[35],而PIC是慢性咳嗽病因之一,较少见^[36]。

4 治疗

咳嗽循证临床实践指南中提到,在PIC的治疗中,大多病人可自行缓解,因而不常规使用抗生素,如果其咳嗽症状明显,可以考虑短期使用镇咳药、抗组胺药以及减充血药。异丙托溴胺被推荐使用,当异丙托溴胺不能控制症状时,可以考虑吸入激素治疗。当其他药物不能缓解症状时才考虑中枢镇咳药物。对于URTI引起的咳嗽,外周镇咳药效果有限,不建议使用^[1]。

4.1 镇咳药

对于中枢性镇咳药主要包括:阿片类药物(可待因、吗啡、二氢可待因)、 α_1 受体激动剂(右美沙芬,诺斯卡品)、GABA受体激动剂(未用于临床)、其他(苯海拉明、卡拉美芬、海罂粟碱等)。其中海罂粟碱、莫吉斯坦等对URTI引起的咳嗽是有效的^[37]。而其他药物联合中枢镇咳药治疗PIC疗效有所上升,如右美沙芬联合孟鲁斯特较祛痰药联合孟鲁斯特治疗PIC患者起效更快,服药依从性更好^[38]。

由于现今中枢性镇咳药的不良反应,安全成为了镇咳药物研究的重点。 NOP_1 受体是一类广泛分布于中枢以及呼吸道神经系统的G蛋白偶联受体,与咳嗽反射的调节有关。 NOP_1 受体激动剂(痛敏肽、外周镇咳药),可以有效抑制支气管的痉挛,被认为是未来镇咳药的发展方向。Woodcock等^[39]进行了有关 NOP_1 受体激动剂对亚急性咳嗽患者治疗的多中心、双盲、平行对照试验,发现 NOP_1 受体激动剂治疗组患者症状有所好转,但与安慰剂组治疗效果没有明显差异,提示 NOP_1 受体激动剂对于亚急性咳嗽的治疗有一定的局限性。但同时研究分析认为 NOP_1 的效果不佳可能与其剂量限制有关, NOP_1 的镇咳效果可能会随剂量的增大进一步提升。

4.2 抗组胺药

抗组胺 H_1 受体拮抗剂常用于治疗PIC且多与其他药物联合应用,比如镇咳药、 β_2 受体激动剂等。有研究表明,酮替芬(抗组胺药)联合盐酸丙卡特

罗(β_2 受体激动剂)治疗PIC疗效较好^[40]。而另一项联合奥沙米特(抗组胺药)、右美沙芬(镇咳药)及麦门冬汤(中药方剂)药物治疗PIC的研究中,治疗组患者咳嗽症状也有明显好转^[41]。

4.3 祛痰剂

PIC的发生机制与黏膜的过度分泌有关,祛痰可能是治疗PIC的有效手段之一。多项研究表明联合应用支气管扩张剂及祛痰、化痰剂(沙丁胺醇、愈创甘油醚及溴己新)治疗PIC患者,疗效已被肯定^[42],其中一项研究显示44%咳嗽伴咳痰患者对联合用药有明显疗效^[43]。

4.4 白三烯受体阻断剂

白三烯受体拮抗剂是临床上对PIC患者广泛使用的药物,其中孟鲁斯特最为常见。有研究表明,口服孟鲁斯特联合复方甲氧那明治疗PIC疗效优于克拉霉素联合甲氧那明^[44]。也有研究表明,口服孟鲁斯特联合右美沙芬治疗PIC效果优于单纯使用右美沙芬^[45]。而在儿童PIC患者中也发现,孟鲁司特钠、镇咳祛痰及抗组胺药联合治疗较单纯使用镇咳祛痰及抗组胺药疗效更好^[46]。然而Wang等^[47]对多名不吸烟的PIC患者进行有关孟鲁斯特及安慰剂的双盲随机对照实验后,发现孟鲁斯特对于PIC治疗的效果与安慰剂治疗效果无统计学差异,这可能提示孟鲁斯特单药治疗效果不明显。实验结果仍需进一步证明。

4.5 激素吸入

在对非哮喘慢性咳嗽的病人(>1年)进行随机双盲对照试验研究中发现,布地奈德对咳嗽治疗效果明显^[48]。而在另一项有关PIC病人的随机对照试验中,通过吸入布地奈德组和不吸入组(所有病人均口服右美沙芬以及马来酸氯苯那敏)进行对照,结果发现吸入激素治疗PIC有明显疗效,可能的作用机制在于激素减少炎性细胞的数目,减轻了气道炎症反应^[49]。

而在有关糖皮质激素治疗上感引起的急性咳嗽和亚急性咳嗽的系统回顾(1946—2012)中,一些实验肯定了吸入激素治疗的有效性,吸入激素可以缓解咳嗽的严重性,但对于其他伴随症状无明显疗效,其中1篇文章还提及吸烟患者,不吸烟的PIC人群对吸入激素治疗的效果更好^[50]。在国外的非对照实验中,晨起顿服30~40mg泼尼松后在2~3周内逐渐减量至停,治疗咳嗽效果好^[1]。

4.6 抗生素

抗生素不是 PIC 常规治疗药物但在有关影响 PIC 发生的临床因素研究中发现,在 URTI 早期未进行药物治疗(抗病毒药、抗生素、中成药等)是 PIC 发生的独立危险因素,这提示根据患者病原学结果早期使用抗生素可能有一定的必要性^[51]。

4.7 中草药

Liu 等^[52]人对中草药治疗 PIC 的研究进行了系统回顾,发现中草药治疗 PIC 有明确疗效,通过“祛除风邪、驱散肺气”改善 PIC 症状,提高患者的生活质量。与西药治疗相比,某些汤药制剂(麦门冬汤)的疗效无统计学差异,甚至(包括清肺饮、清风感咳颗粒、咳平汤等)镇咳速度更快。

5 结论

在 2006 年以后,有关感染后咳嗽的研究进展有很大的进步,很多实验已从动物研究进入临床试验。但对于其流行病学以及经济学方面的研究仍没有太大进展,专家们更多的还是把目光集中于 URTI,缺乏进一步随访以及调研。而在机制方面,鲜少报道 PIC 的针对性研究。治疗方面,近年多项研究提示疾病缓解仅与疾病本身的自限性相关,而与药物相关性的证据不足,但其结论仍需进一步研究以证实。除此以外,中医药治疗引起了人们的重视,药物疗效显著。但很多中药相关研究缺乏平行对照以及随机性,其结果准确性难以衡量,实验结果缺乏说服力。故而,对于 PIC,我们还需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Braman S S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129(Suppl): S138-S146.
- [2] Kwon N H, Oh M J, Min T H, et al. Causes and clinical features of subacute cough[J]. Chest, 2006, 129(5): 1142-1147.
- [3] Ryan N M, Vertigan A E, Ferguson J, et al. Clinical and physiological features of postinfectious chronic cough associated with H1N1 infection[J]. Respir Med, 2012, 106(1): 138-144.
- [4] 叶新民, 钟南山, 刘春丽, 等. 人副流感病毒三型感染对豚鼠咳嗽敏感性的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(12): 907-911.
- [5] 张忠鲁. 变异性咳嗽和感冒后咳嗽[J]. 中国实用内科杂志, 2006 (1): 13-15.
- [6] Ishida T, Yokoyama T, Iwasaku M, et al. [Clinical investigation of postinfectious cough among adult patients with prolonged cough][J]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2010, 48(3): 179-185.
- [7] Footitt J, Johnston S L. Cough and viruses in airways disease: mechanisms[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2009, 22(2): 108-113.
- [8] Lukacs N W, Smit J J, Mukherjee S, et al. Respiratory virus-induced TLR7 activation controls IL-17-associated increased mucus via IL-23 regulation[J]. J Immunol, 2010, 185(4): 2231-2239.
- [9] 杨静, 谭国平. 上呼吸道感染后慢性咳嗽患者呼吸功能测定及分析[J]. 实用医学杂志, 2010 (23): 4357-4359.
- [10] 叶新民, 刘春丽, 钟南山, 等. 感染后咳嗽及其神经源性炎症机制研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(23): 1459-1462.
- [11] Tan Y R, Yang T, Liu S P, et al. Pulmonary peptidergic innervation remodeling and development of airway hyperresponsiveness induced by RSV persistent infection[J]. Peptides, 2008, 29(1): 47-56.
- [12] 叶新民, 钟南山, 刘春丽, 等. 豚鼠呼吸道合胞病毒感染咳嗽模型及神经源性炎症机制[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(24): 1708-1712.
- [13] Otsuka K, Niimi A, Matsumoto H, et al. Plasma substance P levels in patients with persistent cough[J]. Respiration, 2011, 82(5): 431-438.
- [14] 何雪梅, 卢育明. 感染后咳嗽气道神经源性炎症水平与肺功能相关性研究[J]. 中国医学创新, 2014(19): 4-6.
- [15] Di Maria G U, Bellofiore S, Geppetti P. Regulation of airway neurogenic inflammation by neutral endopeptidase[J]. Eur Respir J, 1998, 12(6): 1454-1462.
- [16] Jacoby D B, Yost B L, Elwood T, et al. Effects of neurokinin receptor antagonists in virus-infected airways[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 279(1): L59-65.
- [17] Jia Y, Lee L Y. Role of TRPV receptors in respiratory diseases[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1772(8): 915-927.
- [18] Groneberg D A, Niimi A, Dinh Q T, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(12): 1276-1280.
- [19] 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.
- [20] Folkerts G, Verheyen A, Nijkamp F P. Viral infection in guinea pigs induces a sustained non-specific airway hyperresponsiveness and morphological changes of the respiratory tract[J]. Eur J Pharmacol, 1992, 228(2-3): 121-130.
- [21] 付杰伟. 上呼吸道感染后慢性咳嗽的临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2010 (7): 1019-1020.
- [22] Han J, Jia Y, Takeda K, et al. Montelukast during primary infection prevents airway hyperresponsiveness and inflammation after reinfection with respiratory syncytial virus[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(4): 455-463.
- [23] 林汉军. 吸入低浓度 SO₂ 对大鼠气道炎症, 气道反应性和感觉神经的影响[D]. 重庆: 第四军医大学, 2007.
- [24] Nie Z, Scott G D, Weis P D, et al. Role of TNF-alpha in virus-induced airway hyperresponsiveness and neuronal M(2) muscarinic receptor dysfunction[J]. Br J Pharmacol, 2011, 164(2b): 444-452.

- [25] Dicpinigaitis P V, Bhat R, Rhoton W A, et al. Effect of viral upper respiratory tract infection on the urge-to-cough sensation[J]. *Respir Med*, 2011, 105(4): 615-618.
- [26] Davenport P W. Urge-to-cough: what can it teach us about cough?[J]. *Lung*, 2008, 186 (Suppl): S107-S111.
- [27] Kanezaki M, Ebihara S, Nikkuni E, et al. Perception of urge-to-cough and dyspnea in healthy smokers with decreased cough reflex sensitivity[J]. *Cough*, 2010, 6(1): 1.
- [28] Abdullah H, Heaney L G, Cosby S L, et al. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity[J]. *Thorax*, 2014, 69(1): 46-54.
- [29] 叶新民, 钟南山, 刘春丽, 等. 呼吸道合胞病毒感染对豚鼠咳嗽相关气道功能及其神经递质的影响 [J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(8): 571-575.
- [30] 林玲. 亚急性咳嗽病因分布及感染后咳嗽调查 [D]. 广州: 广州医学院, 2010.
- [31] Pratter M R, Brightling C E, Boulet L P, et al. An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2006, 129(Suppl): S222-S231.
- [32] 张晓波, 农光民. 儿童慢性咳嗽 111 例病因分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(2): 131-134.
- [33] 李晶, 郑跃杰, 林梅芳. 310 例不同年龄慢性咳嗽患儿病因分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(11): 1141-1142.
- [34] 陈香红, 杜秋萍. 探讨不同年龄儿童慢性咳嗽病因构成和高危因素 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(33): 144-146.
- [35] 赖克方. 慢性咳嗽病因分布及诊断思路 [J]. 中国临床医生, 2014, (7): 1-4.
- [36] 柳萍, 包葵平, 周新. 慢性咳嗽病因分布的初步调查 [J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(23): 1421-1424.
- [37] Reynolds S M, Mackenzie A J, Spina D, et al. The pharmacology of cough[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25(11): 569-576.
- [38] 李敏, 娄春燕. 右美沙芬缓释混悬液联合孟鲁司特钠治疗感染后咳嗽的疗效 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(16): 1276-1277.
- [39] Woodcock A, McLeod R L, Sadeh J, et al. The efficacy of a NOP1 agonist (SCH486757) in subacute cough[J]. *Lung*, 2010, 188 (Suppl): S47-S52.
- [40] 李秦, 张金花, 孙沛. 酮替芬联合盐酸丙卡特罗治疗呼吸系统感染后咳嗽疗效分析 [J]. 河北医药, 2014 (7): 1052-1053.
- [41] Fujimori K, Shimatsu Y, Suzuki E, et al. A pilot phase II study of combination therapy with oxatamide, an antihistamine, plus dextromethorphan and bakumondo-to, an herbal drug, in patients with postinfectious persistent cough[J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 1998, 36(4): 338-342.
- [42] Poniakina M A, Ovchinnikov A, Korostelev S A. Postinfectious cough - a modern view to the pathogenesis and treatment options[J]. *Vestn Otorinolaringol*, 2013, (4): 78-81.
- [43] Prabhu Shankar S, Chandrashekhara S, Bolmall C S, et al. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study[J]. *J Indian Med Assoc*, 2010, 108(5): 313-314, 316-318, 320.
- [44] 孙军浩. 孟鲁斯特钠片口服治疗感染后咳嗽 23 例疗效观察 [J]. 海峡药学, 2011, 23(11): 108.
- [45] 韩雪梅. 孟鲁司特钠治疗感染后咳嗽疗效观察 [J]. 海南医学, 2011, 22(8): 53-55.
- [46] 李兰, 蒋虹, 李敏. 白三烯受体拮抗剂孟鲁司特钠治疗小儿感染后咳嗽疗效观察 [J]. 四川医学, 2013, 34(3): 302-303.
- [47] Wang K, Birring S S, Taylor K, et al. Montelukast for postinfectious cough in adults: a double-blind randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(1): 35-43.
- [48] Pizzichini M M, Pizzichini E, Parameswaran K, et al. Nonasthmatic chronic cough: No effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia[J]. *Can Respir J*, 1999, 6(4): 323-330.
- [49] 容朝晖, 顾晓花, 沈策, 等. 吸入糖皮质激素治疗感染后咳嗽 [J]. 中国现代医学杂志, 2008 (3): 343-345.
- [50] El-Gohary M, Hay A D, Coventry P, et al. Corticosteroids for acute and subacute cough following respiratory tract infection: a systematic review[J]. *Fam Pract*, 2013, 30(5): 492-500.
- [51] 陈欣, 林江涛. 影响感染后咳嗽发生的临床因素研究 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2010, 29(5): 532-535.
- [52] Liu W, Jiang H L, Mao B. Chinese herbal medicine for postinfectious cough: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013(2013): 906765.