

COVID-19 後持續咳嗽的機轉與治療

陳信如^{1,3} 謝為忠¹ 賴賢勇² 莊宜庭²

¹ 大千綜合醫院胸腔內科

² 臺灣基督教門諾會醫療財團法人門諾醫院教學研究部

³ 衛生福利部臺中醫院胸腔內科

摘要

本文主要探討 COVID-19 康復後持續咳嗽的機制和治療策略。近期的研究顯示，慢性咳嗽是 COVID-19 後最常見的呼吸道症狀，但持續咳嗽的原因尚不清楚。女性、存在呼吸系統併發症以及急性 COVID-19 發作的嚴重程度可能預示著 COVID 後症候群的出現。研究推論顯示 SARS-CoV-2 感染後可能引起的神經炎症和免疫反應可能導致咳嗽反射通路的敏感性增加。在排除其他慢性咳嗽可能之原因後，治療主軸方可考慮使用神經調節劑抑制咳嗽反射。其他治療方法包括復健治療、語言療法或心理諮商等，但仍需進一步研究以確定最佳治療方法。在接下來的主文中，將探討 COVID-19 後持續咳嗽的可能機制以及治療的方法。透過深入研究這些機制，可以針對不同的機制制定個別化的治療計劃，以改善患者的症狀和生活質量。

關鍵詞：新冠病毒感染 (Coronavirus disease 2019, COVID-19)
新冠病毒感染後症候群 (Post-COVID-19 syndrome)
慢性咳嗽 (chronic cough)

前言

新冠病毒疾病 2019 (COVID-19) 康復後，許多患者持續出現症狀，即使病情嚴重程度不同¹。在 COVID-19 診斷後持續 4 週以上的急性期或康復期出現的症狀被稱為「長期 COVID」²。這個術語在文獻中以不同方式使用，根據英國國家健康與護理卓越研究所 (NICE) 的指引，進一步區分為「持續症狀性 COVID-19」（從 4 週到 12 週持續的症狀）和「COVID-19

後症候群」（超過 12 週的症狀，且沒有任何其他替代診斷解釋）²。Greenhalgh 等人則使用「COVID-19 後急性期」（從 3 到 12 週）和「COVID-19 慢性期」這兩個術語來描述超過 12 週的症狀³。在 COVID-19 後，持續咳嗽是最常見的持續症狀之一⁴。隨著時間的推移，這種咳嗽可能會演變成惡性循環，過度咳嗽導致刺激和發炎，進一步惡化咳嗽。在本文中，我們將探討 COVID-19 後持續咳嗽的機轉和治療方法。

COVID-19 康復後持續咳嗽：機轉與治療策略的探討

越來越多報告顯示自 COVID-19 康復後數月內出現持續症狀。這些症狀包括咳嗽、疲勞、呼吸困難、疼痛以及腦霧（認知障礙，包括困惑和記憶喪失），這些症狀對日常生活活動產生不良影響^{1,5,6}。這種現象被稱為 COVID 後症候群或長期 COVID^{7,8}。

COVID-19 後持續咳嗽的盛行率是多少？

Carfi 等人的研究是第一個描述 COVID-19 康復患者出現持續症狀的研究。在一個義大利醫院的 143 名 COVID-19 康復患者中，有 125 人 (87.4%) 在出院後 2 個月仍然有症狀，其中 76 人 (53.1%) 報告疲勞，62 人 (43.4%) 報告呼吸困難，23 人 (16.0%) 報告咳嗽⁹。許多報告已經描述了 COVID-19 康復後的症狀，並且顯示咳嗽為常見症狀之一，可以在某些患者中持續數週甚至數月之久^{1,5-9}。一項在美國密歇根州進行的多中心觀察性群體研究中，對 1250 名 COVID-19 康復者進行了電話調查，發現有 15.4% 的人報告在出院後 2 個月有新的或惡化的咳嗽症狀¹⁰。

根據一篇近期研究顯示，在對包含 14 個關於長新冠患者的文獻進行了統合分析，估計持續性咳嗽的盛行率為 18%，次於呼吸困難 (21.5%) 乃是第二常見的心肺症狀¹¹。在一項英國國家統計局的 COVID-19 調查中，估計在感染後 5 週仍有症狀的患者中，約有 21.0% 的人報告持續咳嗽，咳嗽是第二常見的持續性症狀¹²。另外，線上調查顯示，約有 20-30% 的患者在症狀出現後 2-3 個月仍然有咳嗽症狀^{7,13}。另一針對住院患者研究則顯示感染一年後 2.5% 的患者仍有咳嗽¹⁴。

COVID-19 後持續咳嗽的原因是什麼？

近期的研究表明，COVID-19 後持續咳嗽的原因尚不清楚。然而，初步的證據顯示，一

些因素可能與 COVID 後症候群的發生有關。其中，女性、存在呼吸系統併發症以及急性 COVID-19 發作的嚴重程度可能預示著 COVID 後症候群的出現^{1,5,15-17}。此外，與普通感冒或流感後持續咳嗽不同，COVID 後症候群中的慢性咳嗽通常伴隨著其他多系統症狀，這可能暗示著多因素病因或存於這些症狀之下的共同機制。另一研究亦指出 COVID-19 的咳嗽和病毒後咳嗽 (post-viral cough PVC) 在臨床過程、免疫途徑和藥物反應模式方面可能有不同的特點。PVC 具有良性的臨床症狀，通常僅表現為咳嗽。疫情初期研究顯示 COVID-19 通常需要住院治療 (指 2020 年起 Alpha, Beta 等病毒株所致)，此外感染後咳嗽常常伴隨呼吸困難和疲勞等其他症狀 (即 long COVID)¹⁸。然而最近一項關於 Omicron-associated COVID 的研究顯示，post-COVID 持續咳嗽和 non-COVID 慢性咳嗽之臨床表現相似，目前現有慢性咳嗽診治指引亦可有效運用於多數 post-COVID 咳嗽病人¹⁹。此篇研究結論認為 post-COVID 持續咳嗽與 non-COVID 慢性咳嗽表現相似，而和先前其他研究觀點不同。此觀點差異原因可能來自樣本較少或因為該研究族群感染之 SARS-CoV-2 是 omicron 病毒株為主。由於目前除了少部分文獻及個案報告外，並無針對 post-COVID 持續咳嗽之診治指引，基於同為感染後咳嗽 (post-infectious cough) 之本質，面對 post-COVID 持續咳嗽病人時，應先參考一般慢性咳嗽指引來診治病患，一一排除並治療常見慢性咳嗽的病因。後續再針對部分病患考慮 post-COVID 患者特性做進一步之處置 (參考下列表一及圖一)。

關於咳嗽的神經機制與 COVID-19 後神經發炎現象

咳嗽是一種無需意識控制的反射，通過激活周邊感覺神經進入迷走神經，這些神經提供了孤獨核和脊髓三叉神經核等腦幹區域的輸入信號²⁰。在慢性咳嗽的研究中，學者提出咳嗽過敏性 (cough hypersensitivity) 的概念，認為咳嗽途徑透過對腦幹傳入信號的放大而變得過度敏感²¹。Song 等人的研究認為咳嗽過敏性神經

元機制對於 COVID-19 引起的持續咳嗽至關重要。並說明 SARS-CoV-2 可能感染傳達咳嗽的感覺神經，進而導致神經炎症和神經免疫相互作用成為咳嗽過敏性的機制²²。這一觀點表明，在 COVID-19 後持續咳嗽的患者中，感覺神經系統的紊亂可能在咳嗽過敏性的發展中起著關鍵作用。感染後可能引起的神經發炎和免疫反應可能導致咳嗽反射通路的敏感性增加。其涉及機轉包括下列幾項。首先，病毒可感染神經元，例如單純疱疹病毒感染原發感覺神經元，會導致神經元抗病毒信號的激活。這些信號包括干擾素和其他傳統上參與細胞抵抗病毒感染的細胞因子的產生²³。這表明病毒感染的神經元可能在引起咳嗽方面扮演著重要角色。其次，神經支持細胞，例如膠質細胞，對神經元感染做出反應，並生成局部炎症環境²⁴。在嚴重的 COVID-19 併發症中，細胞因子風暴的發生與增加的死亡率相關，其中包括腫瘤壞死因子 (TNF) 和白細胞介素 (interleukin IL)-6^{25,26}。這些炎症細胞因子的升高可能對咳嗽的發生和持續產生影響。第三，傳統的免疫細胞，如巨噬細胞和樹突狀細胞，可能滲入神經和神經組織，以協助炎症反應²⁷。這些神經炎症過程預計會顯著改變感覺神經元的活動，並有可能支持咳嗽的產生和持續²⁸。總結來說，COVID-19 引起的咳嗽可能涉及多個機轉。病毒感染的神經元和神經支持細胞的反應可能引發炎症環境，而免疫細胞的參與則可能進一步增加咳嗽的發生和持續。

最新的一項研究結果則驗證了 SARS-CoV-2 感染後導致神經發炎的現象。學者 Garcil'a-Vicente 發表一項研究，對 38 個感染後出現慢性咳嗽及 COVID 後症候群的患者進行臨床觀察

與咽喉肌電圖檢查 (laryngeal electromyography, LEMG)。結果顯示 76.3% 的病人其 LEMG 呈現病理性發現，且病人亦無其他慢性咳嗽之原因。其結論認為 SARS-CoV-2 感染後導致病毒感染後迷走神經病變 (postviral vagus nerve neuropathy)，此神經發炎為 COVID-19 後引起慢性咳嗽及咽喉興奮性 (laryngeal irritability) 症狀的原因²⁹。此外因 COVID 後症候群中的關鍵症狀，包括咳嗽、疼痛和呼吸困難，在其傳入途徑的控制和周邊過敏化 (peripheral sensitisation) 方面具有相似性³⁰。先前已有研究顯示慢性咳嗽受周邊感覺通路及中央傳導組成過度敏感所主導控制²¹，因此 Song 等人認為 COVID 後症候群實為一種廣泛過度敏感狀態 (a generalised hypersensitivity state)，導致咳嗽和其他相關的各種症狀，包括疲勞、呼吸困難及疼痛²²。

診斷評估流程

根據最新研究，對於 COVID-19 後持續咳嗽，應該參考使用慢性咳嗽的治療準則^{18,31,32}，以確定任何導致慢性咳嗽的因素，包括 SARS-CoV-2 病毒感染後咳嗽反射過度敏感 (cough hypersensitivity)、COVID-19 肺部後遺症 - 新冠肺炎後間質性肺病 (post-COVID-19 ILD)、新冠肺炎後導致原有之肺病惡化，以及續發性感染，如黴菌、細菌或肺結核菌等³³。另外非 COVID 相關因素 (non-COVID conditions) 例如鼻涕倒流、氣喘、胃食道逆流病、ACE 抑制劑治療、以及病人可能在感染 COVID 前原本即有的氣道發炎疾病或間質性肺病，如表一。

對於 COVID 後持續咳嗽的病人，在評估時應由詳細病史及理學檢查開始，所有病人都應該安排胸部 X 光片檢查，並和系列 X 光

表一：COVID-19 後持續咳嗽的可能原因

-
1. 非 COVID-19 相關之狀況：鼻涕倒流症候群、氣喘、胃酸食道逆流、ACE inhibitors
 2. COVID-19 肺部後遺症：新冠肺炎後間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD)
 3. COVID-19 肺部後遺症：新冠肺炎後導致原有肺部疾病惡化：氣喘、慢性阻塞性肺病 or ILD
 4. COVID-19 肺部後遺症：續發性感染，如黴菌、細菌或肺結核菌
 5. SARS-CoV 2 感染後咳嗽反射增強 (咳嗽反射過度敏感 cough hypersensitivity)
-

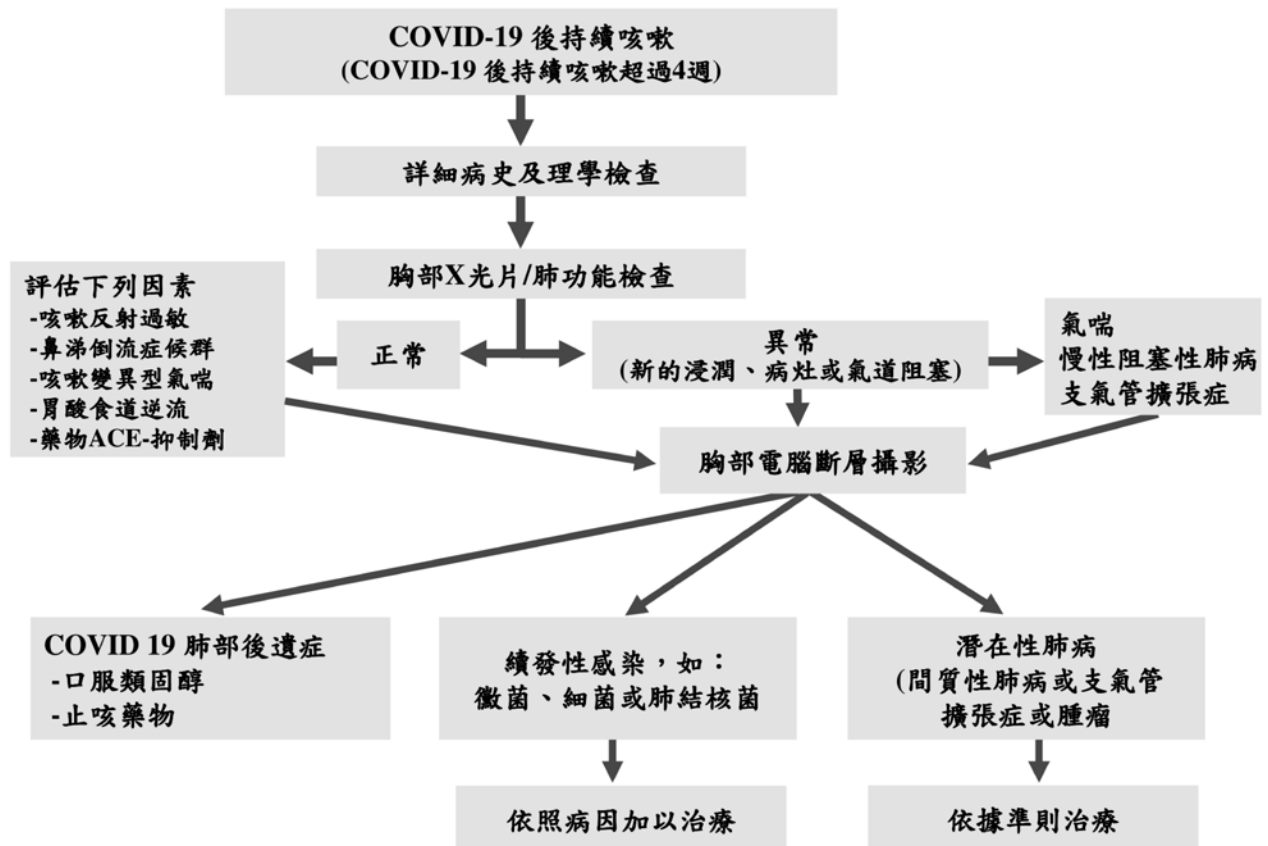
片對比以發現可能新病灶或浸潤³³。在排除 COVID-19 急性感染的情況下，病人應安排肺功能檢查^{34,35}，以發現病人潛在的氣道發炎疾病（例如氣喘或慢性肺阻塞），並評估病人肺功能是否受損及程度。如果 X 光片或肺功能檢查發現異常，則按照異常結果，例如氣喘、慢性阻塞性肺病或支氣管擴張症加以治療。若 X 光片或肺功能檢查無異常，則可能病因為 SARS-CoV-2 感染後咳嗽反射增強（即咳嗽反射過度敏感 cough hypersensitivity）、鼻涕倒流症候群、咳嗽變異型氣喘、胃食道逆流病等原因，應依照個人化差異考慮其可能性³⁶，按照治療準則^{18,31,32}加以治療。對於治療反應不佳者，或是懷疑有 post-COVID-19 ILD 或其他原因如腫瘤時，下一步則應考慮安排胸部電腦斷層攝影檢查^{35,37}。若是上述評估檢查仍未能發現病因且經對於常見病因治療無效之患者，或懷疑異物吸入或氣管內病灶時，例如氣管支氣管軟化症 (tracheobronchomalacia) 考慮安排支氣管鏡檢

查^{38,39}評估流程如圖一。

治療方式

對於 COVID 感染後持續咳嗽的治療應依照其可能原因及類型依據治療準則加以治療。由於咳嗽反射過度敏感可能是持續咳嗽主要機制^{22,31}，因此治療主軸乃聚焦於藥物治療抑制咳嗽反射^{33,40}（如表二）。其他治療方式則包括言語 - 語言治療 / 物理治療、心理治療等非藥物治療。

但是在將 COVID-19 感染後之慢性持續性咳嗽歸因於病毒感染導致的咳嗽反射過度敏感前，慢性咳嗽常見原因、病人原有的潛在性疾病或續發性感染應優先予以排除。針對於抑制咳嗽反射的藥物包括中樞作用型止咳藥 dextromethorphan, gabapentin, pregabalin, amitriptyline and opioids⁴⁰ 以及週邊作用型止咳藥 benzonatate 可抑制週邊感覺神經元⁴¹。Dextromethorphan 是臨床上最常使用之非鴉



圖一：感染後慢性咳嗽之評估流程（修改自參考文獻 33）³³

表二：Pharmacological treatment for Post-COVID cough

| 藥物分類 | 舉例 | 說明 |
|---|--|--|
| 中樞作用型止咳藥 Centrally acting antitussive drugs | Dextromethorphan | 臨床常用之非鴉片類止咳藥 |
| 神經調節劑 Neuromodulating drugs | Gabapentin Pregabalin | 為神經調節劑可用於治療慢性頑固性咳嗽 |
| 鴉片類藥物 Opioids | Codeine Morphine | Codeine 臨床常用；低劑量 morphine 可用於抑制咳嗽反射 |
| 週邊作用型止咳藥 peripherally acting drug | Benzonatate | 臨床常用之止咳藥 |
| 口服類固醇 Oral steroids | Prednisolone | 合併新冠肺炎後間質性肺病時使用 |
| 白三烯素受體拮抗劑 leukotriene receptor antagonist | Montelukast | 部分文獻認為可能助於慢性咳嗽 |
| 吸入型類固醇 / 長效乙型交感致效劑 Inhaled corticosteroid/long-acting beta-agonist | Budesonide/Formoterol Beclomethasone/Formoterol | 部分文獻及治療指引建議經驗性使用；用於新冠肺炎後地位未定，若有氣喘病史則建議優先使用 |
| 吸入型長效膽鹼拮抗劑 Inhaled long-acting muscarine antagonist | Tiotropium | 部分文獻建議；用於新冠肺炎後地位未定，若有慢性阻塞性肺病則建議優先使用 |
| NK-1 接受體拮抗劑 NK-1 Receptor antagonist | Aprepitant | 新型止咳藥，NK1 接受體拮抗劑，目前作為化療後止吐劑 |
| P2X3 受體拮抗劑 P2X3 antagonist | Gefapixant | 新型慢性頑固性咳嗽藥物 |

片類止咳藥⁴²，雖然缺乏研究證據而未被治療準則所推薦⁴⁰，然而相較於鴉片類藥物，dextromethorphan 副作用相對較少故廣為臨床使用。鴉片類藥物包括 codeine、morphine。Codeine 廣泛用於治療咳嗽，但對於慢性頑固性咳嗽則未證實有效，然而 NICE 診引則指出若咳嗽已達惱人程度，建議 COVID-19 病人可短期使用 codeine⁴³。低劑量 morphine (5-10 mg bid) 已被證實對於慢性頑固性咳嗽有效，而為治療準則所推薦³¹，然而嗜睡及便秘則為常見副作用。

由於 COVID 後症候群中的持續性咳嗽可能是由神經炎症驅動的，導致喉嚨和咳嗽過敏的狀態，這也是慢性難治性或不明原因咳嗽的基礎。研究表明，神經調節劑 gabapentin 和 pregabalin 對控制慢性難治性咳嗽有效^{44,45}。這些藥物在 COVID 後症候群中可能也有潛在價

值，因為它們對伴隨咳嗽的其他症狀如疼痛可能有幫助，儘管可能會加重認知功能障礙。

抗膽鹼藥物如 tiotropium 可能助於控制 COVID-19 咳嗽。在一項小型隨機化研究顯示，tiotropium (18 microg qd, 共 7 日) 相較於安慰劑在急性病毒性上呼吸道感染病人，可以降低辣椒素 (capsaicin) 所引起的咳嗽反射敏感性，且效果在第一個劑量使用後一小時即顯現，並在第 7 日仍顯著有效。tiotropium 抑制咳嗽反射之效果與其支氣管擴張效果無關，對於健康志願者亦無效，因而研究者認為 tiotropium 對病毒引起上呼吸道感染具有止咳效果⁴⁶。由於 COVID-19 後之持續性咳嗽亦為病毒感染後咳嗽，故 tiotropium 理論上可能有止咳效果，但目前無更多確切實證。吸入型類固醇或吸入型類固醇合併長效乙型交感致效劑 Inhaled corticosteroid/long-acting beta-agonist 例如 Budesonide/Formoterol

或 Beclomethasone/Formoterol，亦可能有助於 COVID-19 患者。一個統合性分析研究吸入性類固醇對於急性期 COVID-19 病人的效果。其結論指出對於輕症且能使用吸入型裝置的患者，可能減少住院及死亡並增加第 14 天症狀緩解比率，但對於中重症患者則療效未知⁴⁷。另一項瑞士治療準則建議長新冠持續咳嗽病人 (long COVID cough) 可經驗性使用吸入性類固醇³⁵。雖吸入性類固醇用於新冠肺炎後咳嗽其地位未定，但病人若合併有氣喘病史或阻塞性肺病時則建議優先使用。

Dexamethasone 因被研究證實可以減少住院 COVID-19 患者的死亡率而被廣泛使用⁴⁸。然而對於口服類固醇 oral corticosteroids，臨床上常在 post-COVID-19 肺部後遺症：post-COVID-19 ILD 時使用^{22,36}。Myall 等人的研究使用口服類固醇治療 30 個 post-COVID-19 ILD 且有持續症狀的病人，病人口服類固醇最大起始劑量為 prednisolone 0.5mg/kg (平均為 26.6mg)，約在三週內快速減量停用。追蹤檢查顯示病人呼吸困難及肺功能皆顯著改善，且全部病人電腦斷層攝影 (computed tomography, CT) 間質性肺病之變化皆有改善⁴⁹，然而並未說明治療後咳嗽症狀是否改善。在另一個研究中 Goel 等人使用口服類固醇治療 24 個 post-COVID-19 ILD 且合併缺氧性呼吸衰竭或活動性低血氧的病人；口服類固醇治療起始劑量約 prednisolone 0.25-0.5mg/Kg，之後逐漸減少劑量，使用 6 到 8 周。3 個月後追蹤顯示病人咳嗽、喘氣及疲倦症狀都顯著地減少；咳嗽比例從 83.3% 減少至 12.5%、喘氣比例從 100% 降至 66.7%。約 58% 病人起始時 mMRC (Modified Medical Research Council) 為 4 級，治療後下降為 86% 病人 mMRC ≤ 2 級。休息時缺氧的比例也下降 71%，活動性低血氧比例則從 100% 降至 41.7%。至於 CT 變化方面，全部 100% 病人起始時有異常 CT 表現，治療後 25% 病人顯示 CT 表現正常，廣泛性毛玻璃變化改善最明顯，從 75% 減至 29%。因此研究者結論全身性類固醇治療可以加速改善 post-COVID-19 ILD 的臨床及影像表現，包括咳嗽症狀⁵⁰。Montelukast 是一種白三烯素受

體拮抗劑，已知其能治療哮喘患者的支氣管收縮⁵¹，最近已被證實具有潛在抑制新冠病毒主要蛋白酶的能力⁵²。研究人員提出，montelukast 可能通過多種機制發揮作用，包括與 ACE 受體的相互作用、抗炎反應以及對激肽和白三烯的拮抗作用⁵³。這些機制的綜合作用再加上易於服用且少有副作用，可能使 montelukast 成為氣喘患者 COVID-19 治療中具有潛力的藥物。

新型咳嗽治療藥物，如對 TRP 通道拮抗劑、P2X3 受體拮抗劑、神經激肽-1 受體 (neurokinin-1 receptor NK1R) 拮抗劑或鈉通道拮抗劑，可干擾 COVID 後症候群中的神經發炎路徑助於改善咳嗽。其中，P2X3 受體拮抗劑 gefapixant 是新型口服嘌呤受體拮抗劑 (purinergic antagonist)，可阻斷迷走傳入神經上的 P2X3 受體。目前已有研究證實 gefapixant 對慢性難治性咳嗽患者可顯著減少咳嗽症狀。一項包括二個試驗的大型第三期合併分析研究顯示：gefapixant 45mg bid 與對照組相比，對頑固性或難以解釋的慢性咳嗽可以在第 12 周減少 18% 咳嗽頻率，在第 24 周減少 15% 咳嗽頻率⁵⁴。且因 ACE2 為病毒進入細胞之受體，有研究指出 ACE2 在背根神經節感覺神經元中經常與 P2X3 受體共同表現，而 gefapixant 拮抗 P2X3 受體之作用能支持其運用於治療 COVID-19 相關咳嗽⁵⁵。此外，物質 P 和 NK1R 也可能為治療咳嗽的標靶。因可藉由阻斷中樞 NK1R，臨床上 NK1R 拮抗劑，例如 aprepitant 或 orvepitant，已經在肺癌相關咳嗽或慢性難治性咳嗽的研究中顯示對抗咳嗽的效力^{56,57}。

綜上所述，對於 COVID-19 咳嗽是否是感覺通路過敏的結果，COVID 後症候群的研究表明，神經炎症可能在咳嗽的形成中引起重要的作用，SARS-CoV-2 感染後引起神經炎症，並導致咳嗽反射加強。在診斷和治療 COVID 後症候群中的咳嗽時，應參考慢性咳嗽的治療準則，對於其他慢性咳嗽的可能之原因逐一排除。若未發現明顯病因且懷疑為病毒感染後咳嗽反射過度敏感時，治療時則方可著重於抑制咳嗽反射，故應考慮使用神經調節劑。吸入型藥物，如抗膽鹼藥物及吸入型類固醇合併長效乙型交

感致效劑，則應於考慮病患若有呼吸道發炎反應或氣道阻塞時優先使用。口服類固醇除了用於病患急性期之外，應在排除續發性感染且病人出現 post-COVID-19 ILD 合併有持續症狀（如呼吸困難、低血氧或持續咳嗽）時再考慮使用。新型治療藥物針對神經發炎之路徑加以干預，應視藥物上市及取得狀況可考慮使用 P2X3 受體、或 NK1R 之抑制劑。

非藥物治療

復健治療 / 言語及語言治療

由於部分 COVID-19 患者需要住院治療甚至加護治療，這些病人可能引發相當廣泛的功能失調，包括肺功能障礙、神經學障礙、肌肉乏力以及心理及認知功能障礙⁵⁸。臨床指引指出這些併發症可以多專科團隊方式，運用復健治療加以處置⁵⁹。另一方面長新冠患者由於日常生活活動參與及生活品質受損，復健治療亦可助其改善³⁵。另一統合分析顯示物理治療中的肺復健，可以改善 COVID-19 患者的肺功能、身體機能以及社會心理功能⁶⁰，對於各個階段 COVID-19 康復者乃是重要且必要之介入治療方式。

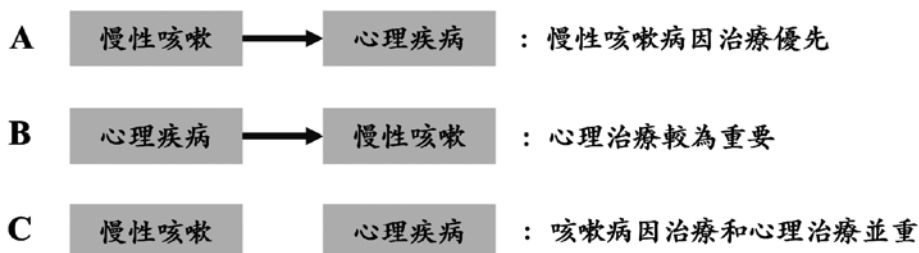
而對於 COVID-19 後的持續咳嗽症狀，由於慢性咳嗽病人常有聲音問題 (voice problems)，研究指出高達 40% 慢性咳嗽的病人有聲音問題及聲帶運動障礙 (vocal cord dysmotility)⁶¹。說話及唱歌常是慢性咳嗽患者的咳嗽引發因子。早有學者研究言語病理治療 (speech pathology treatment) 運用於慢性咳嗽⁶²。言語病理治療有些研究稱為言語及語言治療 (speech and language therapy) 或 PSALTI (physiotherapy, speech and

language therapy intervention) 其組成內容包括教育、聲音衛生、咳嗽抑制策略及心理教育諮商等內容。學者 Chamberlain 發表的一項隨機化研究指出，對於慢性頑固性咳嗽患者，相較於對照組患者 PSALTI 可以改善咳嗽相關生活品質及咳嗽頻率⁶³。

言語和語言治療原本即為慢性咳嗽診治準則所推薦治療方式之一^{31,32}。對於 COVID-19 患者，言語和語言治療，與肺復健的其他方面治療（例如呼吸控制技巧 breathing control technique）³ 組成多模態療法可能有助於 COVID-19 患者康復並治療慢性咳嗽。雖然病人是否易於接觸到訓練充分的治療師頗具挑戰性，病人的順從性也不易長期維持⁶⁴，言語和語言治療對於慢性咳嗽患者提供了安全有效的追加 (add-on) 療法，或者對於不願服用神經調節劑，或者治療無效的患者提供另類治療選擇⁶⁵。

心理治療

心理治療對於 COVID-19 後持續咳嗽可從兩個層面說明其重要性。首先心理教育諮詢是語言治療中的一個重要組成部分，它能夠協助病人解決問題並調整治療程序。在語言治療中，治療師會教育並鼓勵病人學習控制咳嗽，並將咳嗽視為他們可以控制的反應，而非超出他們控制範圍的現象⁶⁶。此外設定實際的目標例如控制咳嗽而非消除咳嗽，並說明強調行為改變 (behaviour modification) 為慢性咳嗽的特異性治療，減少病患不信任感。以上心理諮商為言語和語言治療重要內涵。第二個層面在於心理疾病和慢性咳嗽之間的相互關係及共存狀態⁶⁷（如圖二）。慢性咳嗽會擾亂病人生活品質



圖二：心理疾病和慢性咳嗽之間的相互關係及共存狀態 (A) 慢性咳嗽為主因 (B) 心理疾病是主因 (C) 慢性咳嗽和心理疾病共存，沒有因果關係（修改自參考文獻 67）⁶⁷

及睡眠，進而導致心理疾病⁶⁸。另一方面心理因素也可能引發慢性咳嗽即身體化咳嗽症候群 (somatic cough syndrome)⁶⁹，過去稱為心因性咳嗽 (psychogenic cough)。對於身體化咳嗽症候群若未能針對潛在的心理疾病加以治療，對於咳嗽的治療不易成功。相對的若是慢性咳嗽引發續發性心理疾病 (常見如焦慮及憂鬱)，此時針對咳嗽病因給予治療則心理狀態即會改善⁷⁰。另外共存的心理疾病也可能是慢性咳嗽的引發或是惡化因素^{67,71}。了解兩者之間的相互關係後，在排除常見的慢性咳嗽常見病因之後，聚焦於咳嗽症狀的控制可能比咳嗽原因的控制更加合適⁶⁷。運用於咳嗽症狀控制的方式即常用的行為改變治療，教導病人辨別即將引發咳嗽的感覺時，使用咳嗽抑制策略 (cough suppression strategy) 去抑制咳嗽產生⁶⁷。由於咳嗽及精神健康症狀 (例如焦慮及憂鬱) 都是長新冠病人常見症狀^{11,72}。兩者之間是因果關係或者是共存狀態必須小心評估。在面對 COVID-19 後持續咳嗽的病人，若病人有疑似心理疾病症狀且對於常見咳嗽的病因療法效果不佳時，常規篩檢焦慮及憂鬱症狀或是轉至精神科醫師都是建議的適當處置。

結語

總結來說，COVID-19 後持續咳嗽可能涉及多項原因。已有研究顯示 SARS-CoV-2 感染後可引起迷走神經病變，導致神經性炎症增強咳嗽反射，此即咳嗽反射過度敏感，為 COVID-19 後持續咳嗽的重要因素之一。慢性咳嗽應該與其他 COVID 後症候群症狀一起考慮，並進一步研究是否存在中樞過敏化的過程。在治療方面應依照慢性咳嗽診治準則，對慢性咳嗽可能之原因先逐一排除。若懷疑為病毒感染後咳嗽反射過敏時，可考慮使用神經調節劑抑制咳嗽反射。其他吸入型藥物或抗發炎藥物應參考病人共病時使用，例如合併氣道阻塞徵兆時，(例如病人抱怨有喘鳴聲或聽診時有喘鳴聲)，再考慮使用吸入型類固醇 / 長效乙型交感致效劑。至於口服類固醇應在併發 post-COVID-19 ILD 且有嚴重持續症狀 (如呼吸困難、低血氧或持續咳

嗽) 時再考慮使用為宜。復健治療在病人有持續呼吸道症狀時應積極建議病人參與。至於語言療法或心理教育諮商可視為追加治療或替代治療，視可近性及病人意願施行。許多新型神經調節劑的出現，例如 P2X3 受體拮抗劑及 NK1R 拮抗劑，為治療慢性頑固型咳嗽帶來新契機，但仍需進一步研究以確定最佳治療選擇。

參考文獻

1. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021;93(2):1013-22.
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020.
3. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026.
4. Post-COVID Conditions. Available from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
5. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020;81(6):e4-6.
6. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020;56(5):2003276.
7. Goertz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020;6(4):00542-2020.
8. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2021;76(4):396-8.
9. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324(6):603-5.
10. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med* 2021;174(4):576-8.
11. Natarajan A, Shetty A, Delanerolle G, et al. A systematic review and meta-analysis of long COVID symptoms. *Syst Rev* 2023;12(1):88.
12. COVID-19 Infection Survey. Coronavirus (COVID-19). Office for National Statistics. Available from <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases>
13. Assaf G DH, McCorkell L, Wei H, O'Neill B, Akrami A. What does COVID-19 recovery actually look like? An analysis of the prolonged COVID-19 symptoms survey by patient-led research team. Patient-Led Research Collaborative. Available from <https://patientresearchcovid19.com/research/>

- report-1/
14. Fernandez-de-Las-Penas C, Guijarro C, Plaza-Canteli S, Hernandez-Barrera V, Torres-Macho J. Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study. *Lung* 2021;199(3):249-53.
 15. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2021;57(4):2003481.
 16. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax* 2021;76(4):405-7.
 17. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397(10270):220-32.
 18. Rouadi PW, Idriss SA, Bousquet J, et al. WAO-ARIA consensus on chronic cough - Part II: Phenotypes and mechanisms of abnormal cough presentation - Updates in COVID-19. *World Allergy Organ J* 2021;14(12):100618.
 19. Kang YR, Huh JY, Oh JY, et al. Clinical Characteristics of Post-COVID-19 Persistent Cough in the Omicron Era. *Allergy Asthma Immunol Res* 2023;15(3):395-405.
 20. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest* 2014;146(6):1633-48.
 21. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med* 2013;1(5):414-22.
 22. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med* 2021;9(5):533-44.
 23. Rosato PC, Leib DA. Neuronal Interferon Signaling Is Required for Protection against Herpes Simplex Virus Replication and Pathogenesis. *PLoS Pathog* 2015;11(7):e1005028.
 24. Udem BJ, Zacccone E, McGarvey L, Mazzone SB. Neural dysfunction following respiratory viral infection as a cause of chronic cough hypersensitivity. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;33:52-6.
 25. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
 26. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130(5):2620-9.
 27. Verzele NAJ, Chua BY, Law CW, et al. The impact of influenza pulmonary infection and inflammation on vagal bronchopulmonary sensory neurons. *FASEB J* 2021;35(3):e21320.
 28. Driessen AK, Devlin AC, Lundy FT, et al. Perspectives on neuroinflammation contributing to chronic cough. *Eur Respir J* 2020;56(4):2000758.
 29. Garcia-Vicente P, Rodriguez-Valiente A, Gorris Gil C, et al. Chronic cough in post-COVID syndrome: Laryngeal electromyography findings in vagus nerve neuropathy. *PLoS One* 2023;18(3):e0283758.
 30. Gracely RH, Udem BJ, Banzett RB. Cough, pain and dyspnoea: similarities and differences. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20(4):433-7.
 31. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55(1):1901136.
 32. Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(1):27-44.
 33. Rai DK, Sharma P, Karmakar S, et al. Approach to post COVID-19 persistent cough: A narrative review. *Lung India* 2023;40(2):149-54.
 34. Gencer A, Caliskaner Ozturk B, Borekci S, Gemicioglu B. Bronchodilator reversibility testing in long-term cough and dyspnea after Covid-19 viral infection: a trigger for asthma? *J Asthma* 2023;60(6):1221-6.
 35. Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, et al. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. *Respiration* 2021;100(8):826-41.
 36. Nguyen-Ho L, Nguyen-Nhu V, Tran-Thi TT, Solomon JJ. Severe chronic cough relating to post-COVID-19 interstitial lung disease: a case report. *Asia Pac Allergy* 2022;12(4):e42.
 37. Yu L, Xu X, Niu S. Should computed tomography and bronchoscopy be routine examinations for chronic cough? *J Thorac Dis* 2020;12(9):5238-42.
 38. Morice AH, McGarvey L, Pavord I, British Thoracic Society Cough Guideline G. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006;61 Suppl 1(Suppl 1):i1-24.
 39. Heching M, Rosengarten D, Shitenberg D, et al. Bronchoscopy for Chronic Unexplained Cough: Use of Biopsies and Cultures Increase Diagnostic Yield. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020;27(1):30-5.
 40. Visca D, Beghe B, Fabbri LM, Papi A, Spanevello A. Management of chronic refractory cough in adults. *Eur J Intern Med* 2020;81:15-21.
 41. Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, et al. Antitussive drugs-past, present, and future. *Pharmacol Rev* 2014;66(2):468-512.
 42. Bolser DC. Pharmacologic management of cough. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(1):147-55, xi.
 43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ* 2020;369:m1461.
 44. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9853):1583-9.
 45. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and Speech Pathology Combination Therapy for Refractory Chronic Cough: A Randomized Controlled Trial. *Chest* 2016;149(3):639-48.
 46. Dicpinigaitis PV, Spinner L, Santhyadka G, Negassa A. Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough. *Lung* 2008;186(6):369-74.
 47. Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;3(3):CD015125.

48. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704.
49. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(5):799-806.
50. Goel N, Goyal N, Nagaraja R, Kumar R. Systemic corticosteroids for management of 'long-COVID': an evaluation after 3 months of treatment. *Monaldi Arch Chest Dis* 2021;92(2).
51. Peroni DG, Pescolliderung L, Sandri M, Chinellato I, Boner AL, Piacentini GL. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med* 2011;105(12):1790-7.
52. Huynh T, Wang H, Luan B. *In Silico* Exploration of the Molecular Mechanism of Clinically Oriented Drugs for Possibly Inhibiting SARS-CoV-2's Main Protease. *J Phys Chem Lett* 2020;11(11):4413-20.
53. Fidan C, Aydogdu A. As a potential treatment of COVID-19: Montelukast. *Med Hypotheses* 2020;142:109828.
54. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X(3) receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2022;399(10328):909-23.
55. Shiers S, Ray PR, Wangzhou A, et al. ACE2 and SCARF expression in human dorsal root ganglion nociceptors: implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. *Pain* 2020;161(11):2494-501.
56. 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). *Chest* 2020;157(1):111-8.
57. Smith JA, Harle A, Dockry R, et al. Aprepitant for Cough in Lung Cancer. A Randomized Placebo-controlled Trial and Mechanistic Insights. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(6):737-45.
58. Wittmer VL, Paro FM, Duarte H, Capellini VK, Barbalho-Moulim MC. Early mobilization and physical exercise in patients with COVID-19: A narrative literature review. *Complement Ther Clin Pract* 2021;43:101364.
59. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother* 2020;66(2):73-82.
60. Debeuf R, Swinnen E, Plattiau T, et al. The Effect of physical therapy on impairments in COVID-19 patients from intensive care to home rehabilitation: A rapid review. *J Rehabil Med* 2022;54:jrm00242.
61. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Voice and upper airway symptoms in people with chronic cough and paradoxical vocal fold movement. *J Voice* 2007;21(3):361-83.
62. Gibson PG, Vertigan AE. Speech pathology for chronic cough: a new approach. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22(2):159-62.
63. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax* 2017;72(2):129-36.
64. Satia I, Wahab M, Kum E, et al. Chronic cough: Investigations, management, current and future treatments. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2021;5(6):404-16.
65. Slinger C, Mehdi SB, Milan SJ, et al. Speech and language therapy for management of chronic cough. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7(7):CD013067.
66. Vertigan A, Theodoros D, Winkworth A, Gibson P. Chronic cough: A tutorial for speech-language pathologists. *J Med Speech Lang Pathol* 2007;15(3):189-206.
67. Vertigan AE. Somatic cough syndrome or psychogenic cough-what is the difference? *J Thorac Dis* 2017;9(3):831-8.
68. Meltzer EO, Zeiger RS, Dicpinigaitis P, et al. Prevalence and Burden of Chronic Cough in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(11):4037-44. e2.
69. Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T, et al. Somatic Cough Syndrome (Previously Referred to as Psychogenic Cough) and Tic Cough (Previously Referred to as Habit Cough) in Adults and Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2015;148(1):24-31.
70. Zhang T, Wu H, Li W, et al. Psychological morbidity and chronic cough: which is predominant? A comparison of clinical characteristics. *Ther Adv Chronic Dis* 2023;14:20406223231173628.
71. Hari G, Naunheim M, Kallogjeri D, Huston M. Anxiety and Depression Diagnoses and the Cough Severity Index: A Retrospective Study. *Ear Nose Throat J* 2023;1455613231180336.
72. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2023;329(22):1934-46.

COVID-19-Related Persistent Cough after Recovery

Shihh-Rur Chen^{1,3}, Wei-Chung Hsieh¹, Hsien-Yung Lai², Yi-Ting Chuang²

¹Division of Pulmonary Medicine, Dachien General Hospital, Miaoli, Taiwan

*²Department of Medical Education and Research,
Mennonite Christian Hospital, Hualien, Taiwan*

³Division of Pulmonary Medicine, Taichung Hospital, Ministry of Health and Welfare

This article explores the mechanisms and treatment strategies for persistent cough following COVID-19 recovery. Recent studies suggest that the cause of persistent cough after COVID-19 infection is unclear, but factors such as female gender, respiratory system complications, and severity of acute COVID-19 may predict the development of Post-COVID syndrome. Treatment methods include neuroregulators, anti-inflammatory drugs and non-pharmacologic therapy, but further research is needed to determine the optimal treatment approach. In the main text that follows, we will explore the possible mechanisms of persistent cough after COVID-19 and treatment methods. By delving into these mechanisms, individualized treatment plans can be developed for different mechanisms to improve patients' symptoms and quality of life.