

호흡기감염 후 심근경색이 재발한 것으로 의심되는 환자의 기침에 대한 한양방 약물 병용투여 경과 : 증례보고

김보민¹, 조희근²

¹청연한방병원, ²청연중앙연구소

Progression of Korean Herbal Medicine and Conventional Medicine Administration for Cough in Patients with Myocardial Infarction Relapse Suspected of Developing Acute Respiratory Infection: Case Report

Bo-min Kim¹, Hee-geun Jo²

¹Chung-Yeon Korean Medical Hospital, ²Chung-Yeon Central Institute

ABSTRACT

Objectives: This case is significant as a rare observational record at the Korean medical practice field. This case reports progression of co-administration of Korean herbal medicines and conventional medicines for cough in patients with myocardial infarction relapse suspected of developing acute respiratory infection.

Methods: First, the chest radiography, CBC count and urinalysis were performed to estimate patient's systematic condition. After the estimated diagnosis, the patient was treated with modified Dingchuan decoction, antibiotics, and complex syrup for cough. We used the Cough-Specific Quality-of-Life Questionnaire (CQLQ) to assess patient's respiratory symptoms.

Results: Co-administration of Korean herbal medicines and conventional medicines resulted improving of cough and sputum symptoms. Laboratory analysis items and total score of CQLQ also showed significantly improved results. Adverse effects were not observed.

Conclusions: In this case, we concluded that co-administration of Korean herbal medicine and conventional medicine may be an effective therapy for the treatment of cough in patients with myocardial relapse of developing acute respiratory infection.

Key words: Korean medicine, integrative medicine, cough, myocardial infarction, Dingchuan decoction, case report

1. 서 론

기침은 의료가관에 내원하는 환자가 가장 흔하

게 호소하는 증상의 하나로 다양한 원인질환과 관련이 있다. 기침의 국제적 유병률은 약 10% 정도로 보고되고 있는데, 이 중 3주 내외의 이환기간을 갖는 급성 기침의 경우 60% 이상이 상기도 감염(upper respiratory infection) 또는 급성 기관지염(acute bronchitis)인 것으로 알려져 있다^{1,2}. 이같은 급성 호흡기 감염은 대체로 인플루엔자, 코로나, 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus) 등과 같은 바이러스 감염을 원인으로 한다³. 급성

- 투고일: 2019.03.05, 심사일: 2019.04.01, 게재확정일: 2019.04.01
- Corresponding author: Hee-geun Jo Chung-Yeon Central Institute, 64 Sangmujungang-ro, Seo-gu, Gwangju, Korea
TEL: 062-371-1075 FAX: 062-371-1074
E-mail: jho3366@hanmail.net
- 본 연구는 청연중앙연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었습니다.

호흡기 감염은 대부분 일정기간 내에 호전되는 경향이 있으나, 최근의 연구에서는 비특이적 호흡기 감염의 이환기간 동안 심근경색의 발병위험이 2배에서 5배까지 높아진다는 보고가 이루어지고 있다^{3,4}. 또한, 이같은 급성 호흡기 감염에 자주 처방되는 비스테로이드 항염증제(non steroidal antiinflammatory drug, 이하 NSAIDS)의 경우에도 심정지 등 심혈관질환의 위험을 증대시킬 수 있다는 점이 보고되어 있다^{5,6}. 이에 따르면, 급성 호흡기 감염 병력 및 이에 처방되는 약물이 모두 급성 심근경색의 위험요인이 될 수 있으므로 임상진료 현장에서도 주의 관찰이 요구된다.

급성 기침과 관련한 기존의 처치로 널리 활용되어 온 N-acetyl cysteine을 비롯한 거담제(mucolytic)나 진해제(cough suppressants) 모두 구체적인 효용에 의문이 제기되고 있는 추세이다. 이와는 반대로 한약은 호흡기 감염을 비롯한 각종 염증성 질환에 대하여 장기간 투약되어 온 경험이 있으며, 현재에도 관련한 근거는 지속적으로 늘어나고 있다⁷. 특히 기침을 중심으로 하는 호흡기 증상에 대해서는 한약처방 정천탕(Dingchuan decoction)이 다수 선행연구에서 유의성이 보고되고 있다^{8,9}. 본 증례에서는 이 같은 선행연구에 기반하여 호흡기 감염 발생 후 허혈성 심근경색이 재발한 것으로 의심되는 환자의 호전되지 않는 기침에 대하여 기존 약물에 한약처방 정천탕을 병용투약하여 증상을 관리한 경과를 보고하였다.

II. 증례보고

1. 연구대상 및 방법

본 증례보고는 허혈성 심근경색 이후 동반되는 기침 및 통증 등 증상에 대한 진료를 위하여 2019년 1월 ○○한방병원에 입원한 환자를 대상으로 수행하였다. 본 증례에서의 주요 소견인 기침과 객담에 대한 환자가 느끼는 증상의 중증도를 정량적으로 평가할 목적으로 기침-특화 삶의 질 설문

(Cough-Specific Quality-of-Life Questionnaire, CQLQ)을 활용하였다. CQLQ는 기침 환자의 신체적 불편, 심리적 문제, 기능적 역량, 정서적 안녕 등 전반적 삶의 질에 관한 28문항으로 이루어진 자기 보고(self-administration) 설문이다. 해당 도구는 1점에서 4점까지의 4점 척도를 활용하여 모든 문항 점수의 총합으로 경과를 평가하며, 모든 문항에 “매우 그렇지 않다”라고 응답할 경우 최저 28, 모든 문항에 “매우 그렇다”고 응답할 경우 최고 112점이 산출될 수 있다¹⁰. 이외에 환자의 전신 소견 평가를 위하여 흉부 방사선 검사, 말초혈액검사 및 요검사도 아울러 시행하였다. 본 연구는 ○○한방병원 기관생명윤리위원회(IRB)에서 심의면제(CYIRB 2019-02-002) 승인을 받았다.

2. 증례보고(Fig. 1, 2, Table 1)

본 환자는 53세의 남자환자로 2018년 12월 24일 돌연 의식소실을 동반한 심정지로 실신한 후 ○○대학병원에 해당일부터 2019년 1월 3일까지 허혈성 심근경색 진단하에 입원치료한 후 실신시의 척추부 타박상과 지속되는 기침 및 객담 등 잔여증상에 대한 진료를 위하여 ○○한방병원에 입원하였다. 환자는 2006년 심근경색 과거력이 있었으며 이후 관련약물로서 이소트릴지속정 60 mg, 클로아트정, 타나트릴정 10 mg, 후루텍스서방정, 아스트릭스캡슐 100 mg, 딜라트렌에스알캡슐 8 mg, 리피토정 10 mg, 바스티난엠알서방정 35 mg을 복용해왔다고 하였다. 환자의 사회력 및 가족력에는 특이사항이 없었으며 음주나 흡연은 하지 않았다. 환자의 입원 시 활력징후는 혈압 100/50 mmHg, 맥박수 81회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8 °C으로 정상범주였으며, 입원 당시 시행한 말초혈액 검사 결과는 백혈구 6,600/mm³(호중구 81.4%), 혈색소 11.6 g/dL, 헤마토크리트 34.3%, 혈소판 248,000/mm³, 총 단백질 6.3 g/dL, 알부민 3.9 mg/dL, AST/ALT 35/16 U/L, BUN 6.5. mg/dL, Cr 0.8 mg/dL으로 확인되었다.

환자는 본인의 기침 및 객담 증상이 12월 24일의 심정지 이전인 2018년 12월 15일부터 발생하여 타 병원 내과 및 이비인후과에서 처방한 약물을 지속 복용하였으나 증상에 호전이 없었다고 진술하였다. 이후 본원 입원시 가정의학과를 통해 코푸정 TID, 아셉틴정 BID, 레보페신정 500 mg의 투약을 시행하였음에도 본원 입원 후 5일이 경과한 2019년 1월 8일까지 기준으로 증상에 변화가 없었다. 해당 환자의 기침 및 객담 증상이 기존의 약물 복용에 대하여 반응을 보이지 않는다고 판단하여, 조제한약을 병용한 치료를 시행하기로 하였다. 호흡기 감염과 관련한 이학적 진찰로써 폐 청진(lung auscultation)을 시행한 결과 both lung sounds clear를 확인하였다. 또한, 환자의 입원일 시행 흉부방사선 영상에서는 혼탁 소견의 증가(increased opacification)나 공기기관지조영상(air bronchogram) 등 항후의 추가 검사를 필요로 하는 병리적 소견이 관찰되지 않았고 활력 징후 상으로도 발열 등의 변화가 없었다. 기침 증상의 정량적 평가를 위하여 CQLQ를 초진 시행하여 총점 80점을 확인하고 2019년 1월 9일부터 조제한약(백과 8 g 행인 6 g 황금 반하 상백피 자소자 관동화 감초 4 g, TID)과 레보페신정 500 mg QD, 코데날시럽 20 mL TID을 투약하였다. 환자는 병용투약 이틀째 기침이 이전에 비하여 다소 경감되었다고 진술하였다. 병용투약 4일째, 환자는 주간에 비해 야간에 기침이 심해지나, 한약 복용 이후 기침과 객담 증상이 점차 호전되는 양상을 보인다고 진술하였다. 병용투약 7일째인 2019년 1월 15일, 전신 상태를 재평가하기 위해 실시한 말초혈액검사에서 백혈구 5,000/mm³(호중구 70.7%), 혈색소 11.4 g/dL, 헤마토크리트 33.8%, 혈소판 232,000/mm³, 알부민 3.9 mg/dL, AST/ALT 16/10 U/L, BUN 7.3 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL으로 일부 수치 개선이 확인되었다. 이와 더불어, 환자 스스로 기존에 호소하던 기침 관련 제반 증상이 호전되는 동시에 CQLQ 재진 총점도 60점으로 개선되

었음을 확인하였으며, 환자의 자의에 의하여 모든 약물 치료를 종료하고 퇴원하였다. 약물 복용과 관련한 환자의 순응도 저하나 이상사례(adverse event) 등은 없었다. 2019년 1월 24일 추적 평가에서 환자는 퇴원 후 별도의 추가진료 및 약물 복용을 시행하지 않았으며, 기침 증상의 재발이나 증상으로 인한 삶의 질 저하 등이 없음을 재확인하였다.

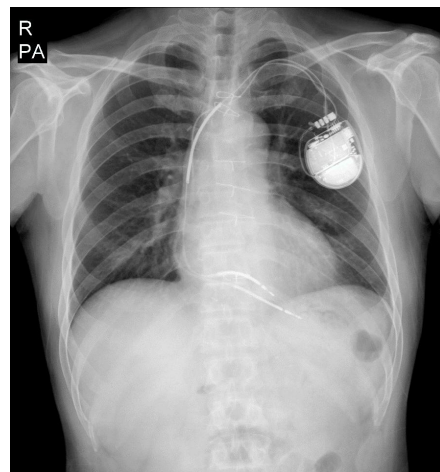


Fig. 1. Chest radiograph of patient at the day of admission.

Table 1. Biochemical Data of the Patient

Parameter	January 3, 2019	January 15, 2019
Hematology		
WBC	6,600/mm ³ (seg 81.4%)	5,000/mm ³ (seg 70.7%)
Hemoglobin	11.6 g/dL	11.4 g/dL
Hematocrit	34.3%	33.8%
Platelet	248,000/mm ³	232,000/mm ³
Chemistry		
Albumin	3.9 mg/dL	3.9 mg/dL
AST/ALT	35/16 U/L	16/10 U/L
BUN/ Creatinine	6.5/0.8 mg/dL	7.3/0.6 mg/dL

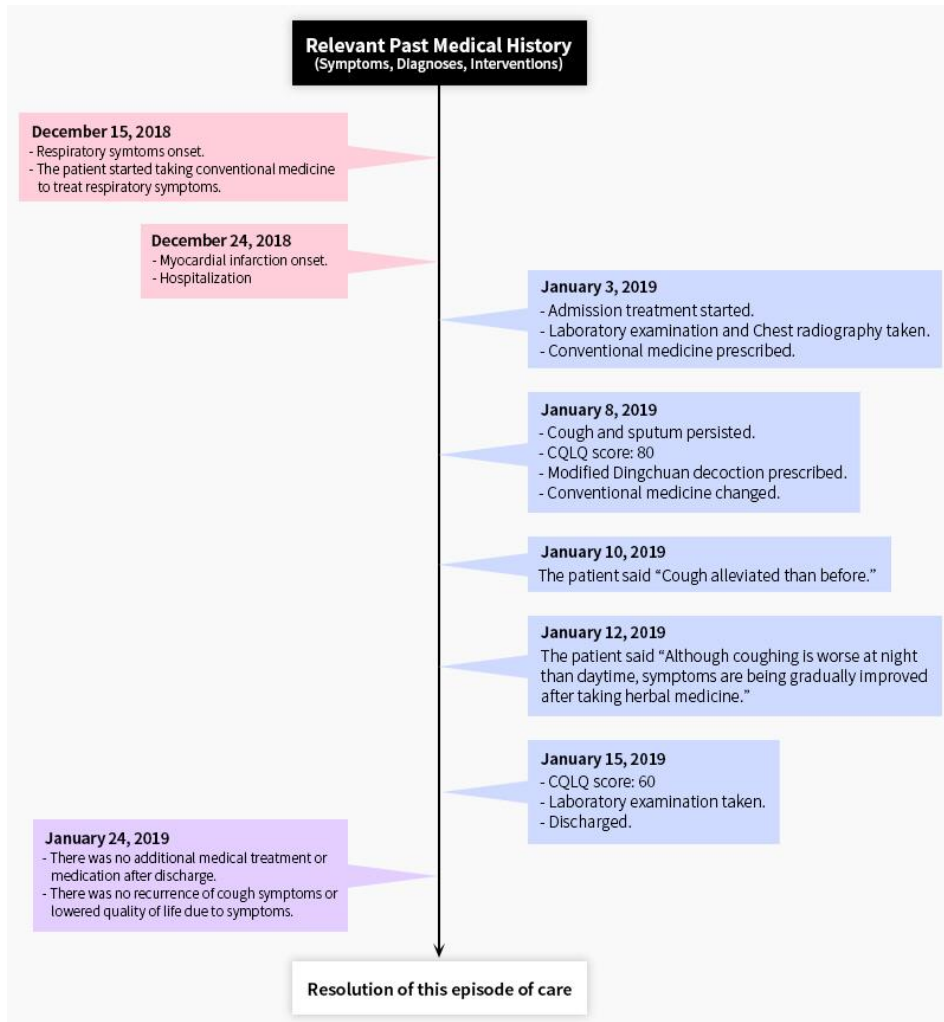


Fig. 2. Timeline of interventions and outcomes.

III. 고 찰

본 증례는 호흡기 감염 증상이 발생한 이후 급성의 심근경색이 재발한 것으로 의심되는 환자에 대하여 한의진료 현장에서의 많지 않은 관찰기록으로써 의의가 있다. 또한, 기존 약물에 반응을 보이지 않던 기침에 대하여 한약과의 병용 투여를 통하여 별도의 위해반응 없이 증상이 개선된 경과 또한 향후의 한의진료에 참고가 될 수 있는 정보

로 생각된다.

기침 증상은 발병일로부터 3주 이내인 경우 급성(acute), 3주 이상 8주 이내인 경우 아급성(subacute), 8주 이상인 경우 만성(chronic)으로 분류한다¹¹. 급성 기침을 유발하는 급성 호흡기 감염은 대부분 리노바이러스(rhinovirus)나 인플루엔자(influenza)와 같은 바이러스 감염에 의한 감기 또는 기관지염(bronchitis)에 해당하는 것으로 알려져 있으나, 이같은 진단에 앞서 폐렴이나 심부전, 천

식 등과 같은 질환을 먼저 주의 깊게 배제하여야 한다¹². 본 환자는 본원에 입원시 타 의료기관에서 기침과 관련하여 처방받은 약물을 모두 복용하였기 때문에 구체적인 약물력을 확인할 수는 없었으나, 환자의 진술 및 기존 진료지침 등을 분석한 선행연구에 근거하여 NSAIDS 등을 투약 받은 것으로 추정하였다¹³. 그러나 본 환자는 3주 이상의 약물복용에도 불구하고 객담을 동반하는 기침 증상이 지속되었을 뿐만 아니라, 이환 기간 사이에 심근경색까지 발병하였기 때문에 진료를 위하여 상세한 감별진단이 필요할 것으로 보았다. 먼저, 환자의 주요 약물력으로는 과거 발병하였던 심근경색의 이후 13년간 관련 약물을 복용하고 있다는 점을 확인하였다. 이 중 딜라트렌에스알캡슐(carvedilol 8 mg)은 비특이적 알파-베타차단제(nonselective alpha and beta bloker)로서 심박수와 심수축을 저하시켜 심근경색의 발생 위험을 감소시키지만, 동시에 기관지 수축으로 인한 기침이나 천식발작을 유발할 수 있다는 보고가 있다¹⁴. 또한, 타나트릴정(imidapril 10 mg)은 안지오텐신 전환효소 억제제(ACE inhibitor)로서 bradykinin, substance P, prostaglandin 등의 체내농도를 증가시켜 기침을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다¹⁵⁻¹⁷. 그러나 해당 환자가 상기 약물을 2006년부터 약 13년간 복용해오는 동안 3주 이상 지속되는 기침 증상은 없었다고 진술하였고, 기침의 양상이 ACE inhibitor 유발 기침에서 일반적으로 나타나는 마른 기침(dry cough)이 아닌 객담을 동반한 양상이었으므로 약물유발성 기침은 우선 배제진단하였다¹⁶. 한편, 환자는 입원 당일의 흉부 영상검사에서 특이한 병리적 소견이 확인되지 않았을 뿐 아니라 고열을 포함하는 활력징후와 관련된 어떤 이상도 없었다. 또한, 심정지에 의한 실신시의 타박 통증 이외의 별도 소견을 보이지도 않았으며 기침에 동반되는 흉통, 호흡빈삭(tachypnea), 빈맥(tachycardia), 호흡부전(dyspnea) 등 호흡기 관련 추가검사가 필요한 어떤 증상도 보이지 않았다. 이에 따라 환자의 진단과 관련하여 폐렴 및 인

플루엔자 감염의 가능성 또한 조기에 배제하였다. 다만, 질환의 경과 및 부가증상을 감안할 때 환자의 소견이 감기에 해당하는 것으로 보기는 어려우므로, 급성 기관지염으로 추정 진단하였다.

환자의 병력과 관련하여 최근의 연구에서 호흡기 감염(respiratory infection) 이후의 심근경색(myocardial infarction) 발병 관련성에 대한 보고가 지속적으로 이루어지고 있다는 점을 참고할 필요가 있다^{18,19}. 선행연구에서는 이같은 문제의 원인에 대하여 죽상판(atheromatous plaque)의 파열이 발병기전으로 작용한다는 점을 지적하고 있다²⁰. 즉, 호흡기 감염에 의하여 진행된 염증이 취약한 죽종(atheroma)의 파열로 이어져 혈관 내에 염증성 세포(inflammatory cells)와 섬유소(fibrin)이 방출된다는 것이다. 혈관 내를 순환하는 전응고인자(procoagulant)와 활성화된 혈소판(platelet)은 즉각적인 섬유소, 혈소판, 호중구의 응집 및 적혈구의 포집을 유발하며 이 과정은 모두 급성 관상동맥의 폐색을 유발할 수 있다는 것이다. 이외에도 인플루엔자 및 기타 호흡기 관련 바이러스의 감염이 혈소판 활성화 유전자의 발현을 통하여 심근경색 위험을 증가시킬 수 있다는 연구도 존재한다²¹. 실제로 578명의 피험자를 대상으로 한 환자-교차대조군 설계(case-crossover) 연구에서는 호흡기 감염 증상이 나타난 뒤 100명(17%)의 환자가 7일 이내에, 123명(21%)의 환자가 35일 이내에 심근경색이 발생하였음을 보고하였다²². 이같은 선행연구의 보고에 기반하여 환자의 내원 전 과거력 및 병력 등을 살펴보면 급성 호흡기 감염이 심정지의 발생에 영향을 미쳤을 것으로 볼 여지가 충분한 것으로 생각된다. 이외에도 환자는 본원 내원 전 상당기간 타 의료기관에서 호흡기 감염 증상을 억제하기 위하여 NSAIDS 등이 포함되었을 것으로 추정되는 약물을 복용하였다고 하였다. 이와 관련한 다른 환자-교차대조군 연구에서는 급성 호흡기 감염이 급성 심근경색의 위험을 2.7배(aOR=2.65), NSAIDS의 투약이 위험을 1.5배(aOR=1.47)배 증가시키는,

급성 호흡기 감염이면서 NSAIDS를 투약받은 환자는 급성 심근경색 위험이 3.4배(aOR=3.41)까지 증가한다는 결과를 제시하였다²³. 다수의 선행 연구를 고려하여볼 때 본 증례와 유사한 위험요인 및 약물력이 확인되는 환자에 대해서는 호흡기 감염 이후의 급성심근경색 발생 가능성에 관한 정보의 제공 및 주의관찰 등이 필요할 것으로 생각된다.

본 증례보고에서 선정한 한약 처방은 마황을 제거한 정천탕이다. 정천탕은 다수의 실험 연구들을 통해 호흡기 감염에서 항염증(anti-inflammatory), 항바이러스(antiviral) 효과가 확인되었다^{9,24}. 또한 한약과 기존 약물의 병용투약을 주제로 하는 메타 분석에서도 유의미한 결과를 보고한 바, 실험 및 임상연구의 양 측면에서 근거를 갖추고 있어 본 증례에서 주요 중재로 선택하였다⁸. 다만, 정천탕에 포함된 주요 약재인 마황의 주성분인 에페드린(ephedrine)은 기침 등 각종 호흡기 증상을 개선시키나 이와 동시에 혈압 상승(vasopressor), 기관지확장(bronchodilator), 중추신경흥분(central sympathetic stimulant) 등의 생리활성효과를 발휘한다²⁵. 따라서 최근에 심근경색 소견이 있었던 환자에 대해서는 마황이 중대한 약물이상반응을 유발할 소지가 있으므로 처방 구성에서 제외하였다. 정천탕의 구성 약물로는 마황 이외에 황금, 관동화, 자소자, 행인 등이 포함되어 있는데, 이들 약물에 대해서는 다수의 호흡기 증상 억제기전 연구들이 보고되어 있다²⁶⁻²⁹. 이에 따라 저자들은 한약처방에 마황이 반드시 포함되어 있지 않더라도 기침 및 객담에 대처할 수 있을 것으로 판단하였다.

본 증례는 증상의 경과 평가를 위한 CQLQ 평가에서 치료 전 80점, 치료 후 60점으로 CQLQ의 점수의 감소를 보였다. 저자들은 어느 정도의 CQLQ 점수 감소가 증상의 개선을 의미하는지 파악하기 위하여 선행 위약-대조군 연구들에서의 CQLQ 점수 변화를 주목하였다. 위식도 역류질환(gastro-esophageal reflux disease) 연관 만성 기침 환자에서 각 군의 기침 경과 평가를 위하여 시행

한 CQLQ에서 대조군의 CQLQ 변화 평균은 9.8점(SD=12.2), 위약군의 CQLQ 변화 평균은 5.9점(SD=11.1)으로 나타났다³⁰. 탈리도마이드(thalidomide)를 이용한 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis) 환자의 각 군별 기침 증상 경과 평가에서는 기준선(baseline) 대비 위약군의 평균이 1.8점 감소, 대조군의 평균이 13.3점 감소하였다³¹. 이와 비교해보면 본 증례의 환자가 CQLQ상 나타낸 20점의 점수 감소는 유의미한 개선으로 평가할 수 있다. 다만, 평가지표상 완전한 개선을 확인하지 못한 상태에서 환자의 의사표시에 의하여 진료를 종료하였기 때문에, 퇴원일로부터 9일 후 환자의 경과를 추적하였다. 이때에도 환자는 별도의 증상 재발 및 일상생활 상 불편함을 호소하지 않았다. 따라서 상당기간 지속되었던 환자의 호흡기 증상 변화를 자연 경과에 의한 것으로 보기는 어려우며, 한약처방의 병용투약이 환자에 대하여 비교적 안전하면서도 유의미한 중재로 작용한 것으로 볼 수 있다.

본 증례보고는 여러 한계를 가진다. 첫째, 본 증례에서는 환자가 최초로 호흡기 감염 증상이 나타났던 시기에 troponin complex, CK-MB 등 심근경색의 표지가 되는 심근효소검사를 시행하지 못하여 본 증례의 호흡기 감염과 심근경색의 명확한 인과관계를 규명하지는 못하였다. 둘째, 단일 증례에 대한 보고에 불과하므로 중재의 효과에 대한 뚜렷한 결론을 이끌어낼 수 없다. 특히 한약과 퀴놀론계 항균제(quinolone antibiotic) 혹은 진해거담제 사이의 상호작용 기전이나 효과에 대해서는 아직까지 연구가 많지 않으므로 증례연구에서 구체적인 개별 중재의 효과를 규명하기에는 어려움이 있다. 셋째, 후향적 보고라는 설계의 특성상 진료 현장에서의 다양한 중재를 완벽하게 통제하기 어려웠다. 이는 향후 전향적 설계의 임상연구 등을 통하여 추가적으로 결론을 검토해나갈 필요가 있을 것이다. 넷째, 제도적인 한계와 관련된 실무상의 어려움으로 기침 증상의 객관적인 경과 평가를

위한 폐 기능 검사, 객담 검사 등을 시행하지 못하였다. 향후 동일 주제에 대하여 이 같은 문제를 보완한 후속연구가 필요할 것으로 사료된다.

IV. 결 론

여러 한계점에도 불구하고 본 증례는 호흡기 감염 발생 후 허혈성 심근경색이 재발한 것으로 의심되는 환자의 호전되지 않는 기침에 대하여 한양방 약물 병용투여를 통하여 단기간의 개선경과를 보고하였다는 점에서 그 의의를 갖는다. 다만, 본 연구는 단순한 증례보고에 불과하므로 관련 주제에 대한 지속적인 관찰연구 등이 필요할 것으로 생각된다. 또한, 유사한 임상적 경과에 대하여 동일 중재가 재현 가능한 효과를 발휘할 수 있는지 여부에 대해서 보완이 필요할 것으로 보인다.

감사의 글

본 연구는 청연중앙연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었습니다.

참고문헌

1. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015 May; 45(5):1479-81.
2. Holzinger F, Beck S, Dini L, Stöter C, Heintze C. The diagnosis and treatment of acute cough in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2014 May 16; 111(20):356-63.
3. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. Adults hospitalised with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia: viral infection predominates in a large prospective UK sample. *J Infect* 2014 Nov;69(5):507-15.
4. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J* 2008 Jan;29(1):96-103.
5. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Sep 21;(9):CD006362.
6. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Salvo F, Nicotra F, Sturkenboom M, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013 Jun;22(6):559-70.
7. Liu W, Jiang HL, Mao B. Chinese herbal medicine for postinfectious cough: a systematic review of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:906765.
8. Song W, Qun EY. Dingchuan decoction combined western medicine treating bronchial asthma with systematic review and meta-analysis. *Journal of practical traditional chinese internal medicine* 2015;29(6):1-4.
9. Li L, Yu CH, Ying HZ, Yu JM. Antiviral effects of modified dingchuan decoction against respiratory syncytial virus infection in vitro and in an immunosuppressive mouse model. *J Ethnopharmacol* 2013 May 2;147(1):238-44.
10. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest* 2002 Apr;121(4):1123-31.
11. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW. CHEST Expert Cough Panel. Classification of

- Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018 Jan;153(1):196-209.
12. Gencay M, Roth M, Christ-Crain M, Mueller B, Tamm M, Stolz D. Single and multiple viral infections in lower respiratory tract infection. *Respiration* 2010;80(6):560-7.
 13. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Sep 21;(9):CD006362.
 14. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute β -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014 Apr;145(4):779-86.
 15. Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(4):267-70.
 16. Dicipinigitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006 Jan;129(1 Suppl):169S-173S.
 17. Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, Werner B, Sthoeger ZM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Am J Med* 2015 Feb;128(2):120-5.
 18. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019 Jan 10;380(2):171-6.
 19. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J* 2008;29(1):96-103.
 20. Kaynar AM, Yende S, Zhu L, Frederick DR, Chambers R, Burton CL, et al. Effects of intra-abdominal sepsis on atherosclerosis in mice. *Crit Care* 2014 Sep 3;18(5):469.
 21. Rose JJ, Voora D, Cyr DD, Lucas JE, Zaas AK, Woods CW, et al. Gene Expression Profiles Link Respiratory Viral Infection, Platelet Response to Aspirin, and Acute Myocardial Infarction. *PLoS One* 2015 Jul 20;10(7):e0132259.
 22. Ruane L, Buckley T, Hoo SYS, Hansen PS, McCormack C, Shaw E, et al. Triggering of acute myocardial infarction by respiratory infection. *Intern Med J* 2017 May;47(5):522-9.
 23. Wen YC, Hsiao FY, Chan KA, Lin ZF, Shen LJ, Fang CC. Acute Respiratory Infection and Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Risk of Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Case-Crossover Study. *J Infect Dis* 2017 Feb 15;215(4):503-9.
 24. Zhang Y, Guo H, Cheng BC, Su T, Fu XQ, Li T, et al. Dingchuan tang essential oil inhibits the production of inflammatory mediators via suppressing the IRAK/NF- κ B, IRAK/AP-1, and TBK1/IRF3 pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells. *Drug Des Devel Ther* 2018 Sep 4;12:2731-48.
 25. Ma G, Bavadekar SA, Davis YM, Lalchandani SG, Nagmani R, Schaneberg BT, et al. Pharmacological effects of ephedrine alkaloids on human $\alpha(1)$ - and $\alpha(2)$ -adrenergic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2007 Jul;322(1):214-21.
 26. Shi H, Ren K, Lv B, Zhang W, Zhao Y, Tan RX, et al. Baicalin from *Scutellaria baicalensis* blocks respiratory syncytial virus (RSV) infection and reduces inflammatory cell infiltration and lung injury in mice. *Sci Rep* 2016 Oct 21;6:35851.
 27. Wu QZ, Zhao DX, Xiang J, Zhang M, Zhang

- CF, Xu XH. Antitussive, expectorant, and anti-inflammatory activities of four caffeoylquinic acids isolated from *Tussilago farfara*. *Pharm Biol* 2016 Jul;54(7):1117-24.
28. Yu H, Qiu JF, Ma LJ, Hu YJ, Li P, Wan JB. Phytochemical and phytopharmacological review of *Perilla frutescens* L. (Labiatae), a traditional edible-medicinal herb in China. *Food Chem Toxicol* 2017 Oct;108(Pt B):375-91.
29. Tan XM, Guo Y, Yu LZ, Zhuo HF, Luo JB. Effect of Ephedra with Semen Armeniacae Amarum by compatibility of different ratio in acute toxicity test and antiasthmatic. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* 2013;29(1):82-4.
30. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, Madanick RD, Buckmire R, Couch M, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 Jan;33(2):225-34.
31. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, Horton KM, Polito AJ, Liu MC, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012 Sep 18;157(6):398-406.