

ความรู้เกี่ยวกับไข้หวัดกันยุง

สาทิศย์ ชัยประสิทธิกุล พบ.*

บทคัดย่อ

ความเชื่อที่สืบทอดมากกว่า 50 ปี ว่าไข้หวัดจากไวรัสใดๆ ก็ตาม ต้องมีการทำลายเยื่อบุโพรงจมูก มีความเสียหายต่อระบบขับมูก ปัจจุบันได้เปลี่ยนแปลงไป โดยพบว่าไข้หวัดที่พบบ่อยที่สุดอันได้แก่ common cold ไม่พบการถูกทำลายและยังคงมีความต่อเนื่องของเยื่อบุโพรงจมูกดี อาการของไข้หวัดเกิดจากปฏิกิริยาตอบสนองของเยื่อบุโพรงจมูกของร่างกายมากกว่าเหตุจากเชื้อไวรัส ส่วนวิธีป้องกันและรักษายังคงเดิม อย่างไรก็ตามในอนาคตอันใกล้แนวทางการรักษาจะมุ่งไปที่ cytokine ที่เป็นตัวก่ออาการเป็นหลัก

Abstract

Update in common cold

Satit Chaiprasithikul MD.*

It was assumed for more than 50 years that the cold viruses damage the nasal epithelial lining, directly causing the cold symptoms, and also impairing mucociliary clearance. Recent studies have shown that after rhinovirus infection, the patients still have the intact and continuous epithelium, good mucociliary clearance and cold symptoms were due to cytokine action not the direct cause from cold viruses. Prevention and treatment of common cold still have nothing change.

(MJS 2000 ; 7 : 90 – 95)

บทนำ

ไข้หวัดมีหลายประเภท เกิดจากเชื้อได้หลายชนิด มีตั้งแต่เป็นเองหายเองจนกระทั่งเป็นแล้วมีความรุนแรงถึงชีวิต แต่ไข้หวัดที่พบได้บ่อยที่สุดทุกภูมิภาคทั่วโลกก็ คือที่เรียกกันว่า "common cold" นั้น มักพบได้เสมอทั้ง บุคคลรอบตัวตลอดทั้งปี เมื่อเกิดกับคนที่มีสุขภาพแข็งแรง สมบูรณ์ดีก็ถือว่าเป็นการติดเชื้อเพียงเล็กน้อย อาจมีผลกระทบบ้างต่อชีวิตประจำวัน เช่นทำให้ขาดงาน หรือขาดโรงเรียน หรือส่วนน้อยอาจพบโรคแทรกซ้อน อันได้แก่โพรงไซนัสอักเสบหรือหูชั้นกลางอักเสบ เป็นต้น ไข้หวัดเล็กน้อยดังกล่าวถ้าไปเกิดกับผู้มีภูมิคุ้มกันต่ำ,

ผู้ป่วยโรคหอบหืด, COPD ก็อาจกระตุ้นให้เกิดอาการรุนแรงได้

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะไข้หวัดที่เรียกว่า "common cold" ซึ่งเกิดจากเชื้อ rhinovirus (RV) และ coronavirus โดยตัดเรื่องไข้หวัดจากเชื้อไวรัสอื่นๆ (Flue) เช่น Influenza, Parainfluenza และ Adenovirus เป็นต้น ออกไป

หวัดจาก Rhinovirus และไข้หวัดตามธรรมชาติ (RV and natural acquired cold)

Virology

ในการเป็นหวัดเองตามธรรมชาติ (acute viral

* ภาควิชาจักษุ โสต ศอ นาสิก ลาริงซ์วิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

* Department of Ophthalmology and Otolaryngology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

URI) จากการศึกษาเดิมพบว่าเกิดจาก RV มากที่สุดประมาณ 50–60% รองลงมาได้แก่ coronaviruses ประมาณ 10–20% ที่เหลือเป็น minor proportion เกิดจาก influenza virus, parainfluenza virus, adenovirus และ respiratory syncytial virus (RSV) 1 แต่จากการใช้ reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) พบว่าสามารถแยกเชื้อ RV ได้เป็นสัดส่วนมากขึ้นถึง 80% ของไข้หวัดใหญ่² จึงมีการศึกษาถึงบทบาทของ RV เพิ่มขึ้นอย่างมาก อีกประการเพราะเชื้อไวรัสอื่นทำการทดลองได้ยาก เนื่องจากความยากในการเพาะเชื้อ และเชื้อก่ออาการของโรครุนแรงในอาสาสมัคร RV เป็น non enveloped, 30–nanometer RNA picornavirus มีโปรตีนเฉพาะที่เป็นตำแหน่งที่เป็นหลุมลึกแคบ (canyon) ใช้เพื่อประโยชน์ในการติดเชื้อ มี RV มากกว่า 100 immunotypes ร่างกายสามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้เฉพาะชนิดที่เคยติดเชื้อแล้วเท่านั้น จึงทำให้ปัจจุบันยังไม่มียาที่จะป้องกัน RV ได้

Transmission of RV

RV สามารถติดเชื้อง่ายที่สุดผ่านทางเยื่อตา และเยื่อโพรงจมูก แต่ถ้าผ่านทางช่องปากจะติดเชื้อได้ยาก อาจต้องใช้เชื้อจำนวนมากกว่าหมื่นเท่า³ มีการทดลองให้จับกันเป็นเวลานานก็ไม่สามารถเกิดการติดต่อกันได้⁴ เด็กๆ จะเป็นหวัดเฉลี่ย 8 ครั้งต่อปี ขณะที่ผู้ใหญ่เป็นหวัดเพียง 1–2 ครั้งต่อปีเท่านั้น เด็กจึงเป็นพาหะที่สำคัญของ RV ที่มักจะติดต่อถ่ายทอดสู่ญาติพี่น้องในบ้านเดียวกัน สถิติของการติดเชื้อในครอบครัวจะมีความถี่สูงสุดในปีที่เด็กเข้าเรียนอนุบาลปีแรก^{4,5}

RV ที่อยู่ในน้ำมูกจะติดต่อผ่านทางนิ้วมือ แล้วไปปนเปื้อนอยู่ตามสิ่งแวดล้อมต่างๆ ที่สัมผัสแล้วติดต่อผ่านสู่มือบุคคลอื่นที่ไปจับต้องต่อไป พบว่าเชื้อ RV ที่ปนเปื้อนบนพื้นผิวของของเล่นพลาสติกที่นานกว่า 3 วันยังสามารถติดต่อกันได้⁶ การติดต่อทางมือ (hand-to-hand) จึงเป็นการติดต่อที่สำคัญมาก เมื่อผู้รับเชื้อเอามือไปขยี้ตาหรือแหย่รูจมูกก็จะนำ RV เข้าสู่ target organ ในที่สุด⁶ การล้างมือบ่อยๆ การทำความสะอาดมือ⁷ การใช้น้ำยากำจัดเชื้อ^{8,9} จึงเป็นวิธีการที่ได้ผลในการลดการติดต่อและการแพร่กระจายของ RV

Initial infection of cells and spread of RV

ดังได้กล่าวแล้วว่า RV ติดต่อกันได้โดยนิ้วมือที่มีเชื้อปนเปื้อนไปขยี้ตาหรือแหย่รูจมูกทางใดทางหนึ่ง แต่ก็ยังมีข้อสงสัยอยู่ว่าการติดต่อดังกล่าวจะเข้าสู่โดยตรง (direct inhalation) จะเป็นไปได้หรือไม่ มีความแตกต่างในการตอบสนองต่อการติดเชื้อในระหว่างช่วงอายุหรือไม่ และ RV จะติดต่อถึงทางเดินหายใจส่วนล่างได้หรือไม่

เมื่อขณะแคะขี้มูก Virus จะติดเฉพาะที่บนผิวหนังที่รูจมูก แต่จะไม่สัมผัสกับเยื่อโพรงจมูกโดยตรง การสูดลมหายใจเข้าจะมี viral particle เพียงจำนวนน้อยมาที่จะเล็ดรอดไปถึง mucosa ได้ แต่เมื่อเกิดอากาศเปลี่ยนแปลงขึ้นโดยเฉพาะเมื่ออากาศเย็นขึ้นจะกระตุ้นให้เกิด cholenergic reflex¹¹ ทำให้เกิดน้ำมูก ซึ่งเป็นหนทางสำคัญที่จะนำ RV เข้าไปสู่ nasal mucosa ได้เป็นจำนวนมาก ฉะนั้นเมื่ออากาศเปลี่ยนแปลงจึงเป็นปัจจัยนำที่สำคัญ (predisposing factor) ที่ทำให้ติดหวัด RV ได้ง่ายขึ้น (“a cold is called a cold”)

RV ที่ติดเชื้อตาจะเดินทางผ่านท่อน้ำตาเข้าสู่เยื่อโพรงจมูกโดยที่ไม่ก่อให้เกิดการติดเชื้อบนเยื่อตา ทั้งที่มี ICAM-1 receptor อยู่บนเยื่อตาเช่นกัน RV ที่ inoculated บนเยื่อตาข้างใดข้างหนึ่งจะถูกตรวจพบบริเวณ brush border ของ nasopharynx ได้ภายในไม่กี่นาทีถัดมา และจะพบอยู่ได้นานถึง 3 สัปดาห์ ทั้งในเยื่อโพรงจมูก 2 ข้างและใน nasopharynx¹² ในการทดลองจะพบ RV ปริมาณมากที่สุดบริเวณ M cells ใน lymphoepithelium ของ adenoid¹³ Adenoid จึงเป็นตำแหน่งสำคัญที่ถือว่าเกิด RV infection เป็นแห่งแรกในร่างกาย หลังจากนั้น RV จะเริ่ม Replication กระจายไปทั่วโพรงจมูกและ nasopharynx เป็น newly formed viruses แทรกกระจายไปตามน้ำมูกสู่เยื่อเมือก (shedding) อย่างไม่รู้ตัวตามอัตราการติดเชื้อของ RV บนตัว epithelial cells จะอยู่ในอัตราต่ำมาก จากการศึกษาโดยวิธี immunohistochemical พบว่า sloughed epithelial cells มีเซลล์ที่ให้ผล positive for RV antigen มีน้อยกว่า 2%¹⁴ การศึกษาด้วยวิธี in situ hybridization¹⁵ และ multiple nasal scrape biopsies^{13,16} ก็ได้ผลที่ใกล้เคียงกัน Winther และคณะ^{13,17} ได้ทำ brush biopsy หลายๆ ตำแหน่งในจมูกพบว่าลักษณะของ RV infection

ในเยื่อบุโพรงจมูกไม่ได้เป็นลักษณะ universal แต่เป็นหย่อมกระจายแยกจากกันแบบ "spotty"

ICAM-1 : Major receptor for RV

ICAM-1 เป็น major receptor สำหรับ RV มากกว่า 90% รวมทุกชนิด ในคนปกติ ในภาวะปกติในเยื่อบุตาและเยื่อบุโพรงจมูกจะไม่มี ICAM-1 expression ยกเว้นเมื่อมีภาวะ antigen-stimulated ตัวอย่างเช่น ผู้เป็นโรคภูมิแพ้ เป็นต้น แต่ข้อมูลปัจจุบันก็ไม่ได้มีสถิติใดๆ บ่งชี้ว่า ผู้เป็นภูมิแพ้จะมี RV infection สูงกว่าคนปกติ สมมุติฐานปัจจุบันมุ่งไปที่ ICAM-1 receptors ใน nasopharynx ที่น่าจะมีความสำคัญมากกว่าโดยเป็น initial contact ระหว่าง RV และ host cells และเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญที่มี ICAM-1 expression สูง ได้แก่ เซลล์เยื่อบุผิวปกติบริเวณพื้นผิวของ adenoid นั้นเอง¹⁸

Viral cytopathologic effect

เมื่อทำการทดลองให้มีการติดเชื้อ RV และ corona viruses บนเยื่อบุโพรงจมูกพบว่าหลังติดเชื้อแล้ว epithelial cells ตรวจไม่พบการถูกทำลาย¹⁹ ยังคงมีความต่อเนื่องของพื้นผิวดิ²⁰ และการทำงานของ cilia ยังคงปกติได้ปกติ²¹ แต่ทำให้ติดเชื้อไวรัส influenza และ adenovirus แทน ผลที่ได้จะมี epithelial cells ถูกทำลายลงจำนวนมาก^{25,26} ขณะที่ RSV จะได้ผลถูกทำลายเยื่อบุระดับปานกลาง¹⁹

Cellular inflammatory change

การศึกษา nasal histology ของใช้หวัดครั้งแรกของโลกใน ค.ศ. 1930 รายงานว่า มีการทำลายและแยกชั้นของเยื่อบุโพรงจมูก²² ความเชื่อนี้สืบทอดต่อมากกว่า 50 ปี ว่าใช้หวัดจากไวรัสใดๆ ก็ตาม ต้องมีการทำลายเยื่อบุโพรงจมูก มีระบบการขับมูก (mucociliary clearance) เสียหาย และมีการติดเชื้อแบคทีเรีย ต่อมาส่งผลให้น้ำมูกข้นเหนียวในที่สุด

กระทั่งปี ค.ศ. 1984 เมื่อมีการตรวจด้วยกล้อง scanning electron microscope²³ (EM) กลับพบว่าเยื่อบุโพรงจมูกส่วนใหญ่อยู่ในสภาพดี มีการชุมนุมของ neutrophile เพียงบางพื้นที่ซึ่งเป็นการชุมนุมที่ไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อแบคทีเรีย²⁴ ปัจจุบันสมมุติฐานของใช้

หวัดจึงเปลี่ยนไปอยู่ที่การติดเชื้อไวรัสบนเยื่อบุโพรงจมูก จะทำให้เกิดการชุมนุมของ neutrophile ขึ้น ส่วนอาการหวัดนั้นเป็นผลจาก inflammatory cytokine และ mediator ที่หลั่งออกมาเองจากเยื่อบุโพรงจมูก ข้อสนับสนุนที่สำคัญมาจากการทดลองของ Winther และคณะ²⁰

Ciliated epithelial cells

การตรวจด้วย Scanning EM ใน epithelium ของอาสาสมัครที่เป็นหวัดจากธรรมชาติ^{23,25} พบว่าเยื่อบุโพรงจมูกเกือบทั้งหมดอยู่ในสภาพที่ดี cilia เพียงน้อยกว่าร้อยละ 1 มี retraction แต่ไม่ถึงกับถูกทำลาย²⁶

Neutrophile

พบมีการชุมนุมของ neutrophile บริเวณเยื่อบุโพรงจมูกและในชั้น lamina propria ได้ตั้งแต่วันแรก²⁹ Naclerio และคณะพบว่าเมื่อให้ RV inoculation จะพบปริมาณ neutrophile มากขึ้นเรื่อยๆ ทุก 4 ชั่วโมง แต่หลังวันที่ 3 ไปแล้วปริมาณจะเริ่มลดลง²⁷

Mast cells และ Eosinophiles

ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในปริมาณของ mast cells และ eosinophile ในบริเวณ epithelium และ lamina propria ของโพรงจมูกระหว่างเป็นหวัด^{23,28} เซลล์เหล่านี้ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในพยาธิสภาพของใช้หวัด

Proinflammatory cytokine

RV ที่ติดเชื้อแรกสุดบนเยื่อบุโพรงจมูก กระตุ้นให้มีการสร้างและหลั่ง cytokine และ mediator เป็นผลให้เกิดกระบวนการอักเสบอย่างต่อเนื่องจึงทำให้เกิดอาการหวัด

Cytokine

ความสนใจในกลุ่ม cytokine มุ่งไปที่ neutrophile chemottractant & activator เนื่องจากปริมาณของ neutrophile ใน nasal lavage fluid เพิ่มขึ้นตามอาการของใช้หวัดในการทดลองให้ติดเชื้อ RV²⁷ ความสนใจมากที่สุดมุ่งไปที่ IL-8 เพราะเป็น strong chemoattractant อีกทั้งยัง activated cell อีกด้วย

ใน cell culture เมื่อ infected ด้วย RV พบว่า

ทั้ง epithelial cells และ fibroblast สร้าง IL-8 เพิ่มขึ้น และเมื่อพบว่า IL-8 ใน nasal lavage เพิ่มขึ้นทั้งในภาวะเป็นหวัดเองตามธรรมชาติและเมื่อทดลองให้ติดเชื้อ RV²⁹

หวัดจาก RSV ก็สามารถกระตุ้นให้ปริมาณ IL-8 เพิ่มขึ้นทั้งในโพรงจมูกและในหลอดลม

นอกจากนี้ หวัดจากไวรัสหลายชนิดทำให้มีการหลั่งเพิ่มขึ้นของ IL-1/β, IL-6, tumor necrosis factor-α, interferon-γ จากเยื่อโพรงจมูก แต่บทบาทของ cytokine แต่ละชนิดต่อพยาธิกำเนิดของหวัดยังไม่ทราบชัดเจนนัก อย่างไรก็ตาม interferon-γ อาจจะมีบทบาทสำคัญในการกำจัดไวรัส ขณะที่ IL-6 อาจมีบทบาทต่อการกระตุ้น T-lymphocyte³⁰

การศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของ cytokine และ chemokine ยังต้องการการศึกษาทดลองอีกมากเพื่อให้ได้ข้อสรุปและความเข้าใจที่ถูกต้อง

Kinins

การทดลองให้เป็นหวัด^{37,31} ระดับของ kinins จะเพิ่มขึ้นและเพิ่มจนถึงระดับสูงสุดเมื่อผู้ป่วยมีอาการมากที่สุด เมื่อมีการทดลองพ่น bradykinins ในช่องจมูกของคนปกติ จะทำให้น้ำมูกไหล, คัดจมูก และคอเจ็บ³² เช่นเดียวกับอาการไข้หวัด kinins จึงน่าจะมีส่วนสำคัญมากในอาการวิหยาของหวัด

Histamine

เมื่อทดลองให้เป็นหวัดจาก RV ไม่พบว่าปริมาณของ histamine ใน nasal lavage เพิ่มขึ้น³³⁻³⁵ และจาก histologic evidence ก็ไม่พบ degranulation จาก mast cell ระหว่างเป็นหวัดตามธรรมชาติ²³

การใช้ antihistamine เพื่อรักษาหวัด จึงยังเป็นที่ถกเถียงอยู่เสมอ⁶⁷ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่แสดงถึงว่าการให้ antihistamine รักษาหวัดให้ผลดีกว่าค่อนข้างมาก สำหรับอาการจาม และน้ำมูกไหล แต่ไม่ได้ผลในอาการคัดจมูก³⁶⁻³⁸

Leukotrienes

เมื่อทดลองพ่น Sufido-leukotrienes เข้าจมูก³⁹⁻⁴⁰ เส้นเลือดขยายตัวและเพิ่มน้ำมูก ดังนั้นถ้าลดการสร้าง

leukotriene หรือมียาไปสกัดกั้น leukotriene receptors ได้ก็จะลดอาการคัดจมูกและลดน้ำมูกลงได้

Prostaglandins

เมื่อทดลองพ่น PgD2 และ PgF2 เข้าจมูก⁴¹ พบว่าทำให้จามและไอ ดังนั้นเมื่อมีการใช้ NSAIDS มารักษาหวัดพบว่าจะได้ประโยชน์บ้างในการบรรเทาอาการไอ⁴² และจาม แต่ไม่มีผลต่ออาการคัดจมูกและน้ำมูกไหล

Nasal hyperresponsiveness

หลายรายงานบ่งชี้ว่าไข้หวัดจะส่งผลให้หลอดลมไวขึ้น โดยเฉพาะในผู้เป็นหอบหืด แต่ไข้หวัดจะทำให้จมูกไวขึ้นด้วยหรือไม่ Evenberg และคณะ⁴³ ได้ทดลองทำ nasal challenges ด้วย histamine และ methacholine ระหว่างและหลังเป็นหวัดโดยธรรมชาติ พบว่าการตอบสนองต่อ histamine มีน้ำมูกและจามมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเพียง 3 วันแรกเท่านั้น ขณะที่การตอบสนองต่อ methacholine พบว่ามีน้ำมูกมากขึ้นถึง 9 วัน ขณะที่ Doyle และคณะ⁴⁴ พบว่าอาสาสมัครที่เป็นหวัดจาก RV ตอบสนองต่อ histamine challenge ไวขึ้นเฉพาะเรื่องจาม และปริมาณน้ำมูกเท่านั้น แต่ไม่มีผลต่ออาการคัดจมูกโดยคนไม่เป็นภูมิแพ้จามเฉลี่ย 4.5-10.5 ครั้ง แต่คนเป็นภูมิแพ้เกิดอาการจามมากกว่าคือ 10.5-19.5 ครั้ง

Involvement of paranasal sinus

การศึกษาโดยการทำ CT scan ในคนที่เป็นหวัดจากไวรัสในช่วง 3-5 วันแรกนับจากเริ่มมีอาการหวัดพบว่า CT มีความผิดปกติของโพรงไซนัสถึง 87%⁴⁵ แต่ความผิดปกตินี้สามารถหายได้เองโดยไม่ต้องได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 3 สัปดาห์

ลักษณะของ CT ที่ผิดปกติประกอบไปด้วย opacities บริเวณ osteomeatal complex และในโพรงไซนัส สมมุติฐานสำหรับความผิดปกติอาจเป็นไปได้ก็คือ น้ำมูกและไวรัสอาจกระจายเข้าสู่โพรงไซนัสขณะสั่งน้ำมูกนั่นเอง

การรักษาไข้หวัดจากไวรัส

การรักษาไข้หวัดที่ไม่มีอาการแทรกซ้อน ไม่มี

ความจำเป็นต้องให้ยา จุดประสงค์ในการรักษา ก็เพื่อ

1. บรรเทาอาการ
2. เพื่อลดการเพิ่มปริมาณของเชื้อและลดการติดเชื่อไปสู่ผู้อื่น
3. เพื่อป้องกันโรคแทรกซ้อน เช่น ไซนัสอักเสบ, หูชั้นกลางอักเสบ, หอบหืด เป็นต้น

ยาที่ใช้รักษาหวัดเป็นยาบรรเทาอาการ ได้แก่ ยาลดน้ำมูก ยาแก้ไอ และยาละลายเสมหะ ควรเลือกใช้ยาน้อยที่สุดเท่าที่จำเป็นเท่านั้น การป้องกันการติดเชื่อไปสู่ผู้อื่นด้วยวิธีดั้งเดิม เช่น การล้างมือบ่อยๆ, ใช้ผ้าปิดจมูก การฟุ้งกระจายของน้ำมูกยังเป็นวิธีป้องกันที่ได้ผลดี

References

1. Gwaltney JM Jr, Ruckert RR. Rhinovirus. In : Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*. New York : Churchill Livingstone, 1997 : 1025-1047.
2. Rossman MG, Palmenberg AC. Conservation of the utative receptor attachment site in picornaviruses. *Virology* 1988; 164 : 373-382.
3. จันทพงศ์ วะสี. ไข้หวัด. ใน : จีวรธรณ บุนนาค. *หวัดเรื้อรัง*. กรุงเทพฯ : เรือนแก้วการพิมพ์, 2537 : 401-416.
4. Hendley JO, Gwaltney JM Jr. Mechanisms of trasmission of rhinovirus infection. *Epidemiol Rev* 1988; 10 : 242-258.
5. Hendley JO, Gwaltney JM Jr, Jordan WS Jr. Rhinovirus in an industrial population. IV. Infections within families of employees during two fall peaks of respiratory illness. *Am J Epidemiol* 1969; 89 : 184-196.
6. Gwaltney JM Jr, Moskalski PB, Hendley JO. Hand-to-hand transmission of colds. *Ann Intern Med* 1978; 88 : 463.
7. Gwaltney JM Jr, Moskalski PB, Hendley JO. Interruption of experimental rhinovirus trasmission. *J Infect Dis* 1980; 142 : 811.
8. Gwaltney JM Jr, Hendley JO. Transmission of experimental rhinovirus infection by contaminated surfaces. *Am J Epidemiol* 1982; 116 : 828.
9. Hayden GF, hendley OJ, Gwaltney JM Jr. The effect of placebo and virucidal paper handkerchiefs on viral contamination of the hand and transmission of experimental rhinoviral infection. *J Infect is* 1985; 152 : 403.
10. Gern JE, Galagan Dm, Jarjour NN, Dick EC, Busse WW. Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 : 1159-1161.
11. Ostberg B, Winther B, Mygind N. Cold air-induced rhinorrhea and high-dose ipratropium. *Arch Otorhinolaryngol* 1987; 113 : 160-162.
12. Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Turner RB, Hendley JO. Sites of rhinovirus recovery after point-inoculation of the upper airways. *JAMA* 1986; 256 : 1763-1767.
13. Arruda E, Mifflin TE, Gwaltney JM, Winther B, Hayden FG. Localization of rhinovirus replication in vitro with in situ hybridization. *J Med Virol* 1991; 34 : 38-44.
14. Turner RB, Hendley JO, Gwaltney JM Jr. Shedding of infected ciliated epithelial cells in rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1982; 145 : 849.
15. Bardin PG, Johnston SL, Sanderson G, et al. Detection of rhinovirus infection of the nasal mucosa by oligonucleotide in situ hybridization. *Am j Respir Cell Mol Biol* 1994; 10 : 207-213.
16. Arruda E, Boyle TR, Winther B, Pevear DC, Gwaltney JM Jr, Hayden FG. Localization of human rhinovirus replication in the upper respiratory tract by in situ hybridization. *J Infect Dis* 1995; 171 : 1329-1333.
17. Turner RB, Winther B, Hendley JO, Mygind N, Gwaltney JM Jr, Sites of virus recovery and antigen detection in epithelial cells during experimental rhinovirus infection. *Acta Otolaryngol (S tockh)* 1984; Suppl. 416 : 9-14.
18. Winther B, Greve JM, Gwaltney Jm Jr, et al. Surface expression of ICAM-1 on epithelial cells in the human adenoid. *J Infect Dis* 1997; 176 : 523-525.
19. Becker s, Soukup J, Yankaskas JR. Respiratory syncytial virus infection of human primary nasal and bronchial epithelial cell cultures and bronchoalveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6 : 369-374.
20. Winther B, Gwaltney JM Jr, Hendley JO. Respiratory virus infection of monolayer cultures of human nasal epithelial cells. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 : 839-845.
21. Hoorn B, Tyrrell DA. Effects of some viruses on ciliated cells. *Am Rev Respir Dis* 1996; 93 : 156-161.
22. Hiding A. The common cold. *Arch Otolaryngol* 1930; 12 : 133-150.
23. Winther B, Brofeldt s, christensen B, Mygind N. Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984; 97 : 309-318.
24. Winther B, Brofeldt S, Gronborg H, Mygind N, Pedersen M, Vejlsgaard R. Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired commom colds. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984; 98 : 315-320.
25. Carson JL, Collier AM, Hu Ss. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. *N Engl J Med* 1985; 312 : 463-468.
26. Afzelius B. Ultrastructure of human nasal epithelium during an episode of coronavirus infection. *Virch Arch* 1994; 424 : 295-300.
27. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, et al. Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis*

- 1988; 157 : 133-142.
28. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Immunohistochemical analysis of nasal biopsies during rhinovirus experimental colds. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 : 1130-1136.
 29. Turner RB, Weingand KW, Yeh CH, Leedy DW. Association between interleukin-8 concentration in nasal secretions and severity of symptoms of experimental rhinovirus colds. *Clin Infect Dis* 1998; 26 : 840-846.
 30. Muraguchi A, Hirano T, Tang B, et al. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med* 1988; 167 : 332-344.
 31. Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM Jr, Hendley JO. Kinins are generated nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1990; 120-123.
 32. Proud D, Reynolds CJ, Lacapra S, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Nasal provocation with bradykinin induces symptoms of rhinitis and a sore throat. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137 : 613-616.
 33. Eggleston PA, Hendley JO, Gwaltney JM Jr, Eggle AW, Leavell BS Jr. Histamine in nasal secretions. *Arch Allergy Appl Immunol* 1978; 57 : 193-200.
 34. Naclerio RM, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Hendley JO, Gwaltney JM Jr. Is histamine responsible for the symptoms of rhinovirus colds? A look at the inflammatory mediators following inflammatory mediators following infection. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7 : 218-222.
 35. Igarashi Y, Skoner DP, Fireman P, Kaliner MA. Analysis of nasal secretions during experimental rhinovirus upper respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92 : 722-731.
 36. Eccles R, van Cauwenberge P, Tetzloff W, Borum P. A Clinical study to evaluate the efficacy of the antihistamine doxylamine succinate in the relief of runny nose and sneezing associated with upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharmacol* 1992; 47 : 990-993.
 37. Gwaltney JM Jr, Park J, Paul RA, Edelman DA, O' Connor RR, Turner RB. Randomized controlled trial of clemastine fumarate for treatment of experimental rhinovirus colds. *Chin Infect Dis* 1996; 22 : 656-662.
 38. Gwaltney JM Jr, Druce HM. Efficacy of brompheniramine maleate treatment for rhinovirus colds. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1188-1194.
 39. Bisgaard H, Olsson P, Bende M. Effect of leukotriene D₄ on nasal mucosal blood flow, nasal airway resistance and nasal secretion in humans. *Clin Allergy* 1986; 16 : 289-298.
 40. Lundgren JD, Shelhammer JH. Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85 : 399-417.
 41. Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP. Physiologic response to intranasal dose-response challenge with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86 : 924-935.
 42. Sperber SJ, Hendley JO, Hayden FG, Riker DK, Sorrentino JV, Gwaltney GM Jr. Effects of naproxen on experimental rhinovirus colds. *Ann Intern Med* 1992; 117 : 37.
 43. Gronborg H, Borum P, Winther B, Mygind N. Nasal methacholine and histamine reactivity during a common cold. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (Suppl. 128) : 406-408.
 44. Doyle WJ, Skoner DP, Seroky JT, Fireman P, Gwaltney JM. Effect of experimental rhinovirus 39 infection on the nasal response to histamine and cold air challenges in allergic and nonallergic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93 : 534-542.
 45. Gwaltney JM Jr, Philips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 330 : 25-30.