



祛痰藥物在臨床上的應用

王鐘慶¹ 方文輝² 陳韋良¹ 周稚傑³ 羅慶徽⁴

前言

呼吸道黏液的過度分泌和積存對於慢性呼吸道疾病的病人一直是嚴重的問題。氣喘、慢性支氣管炎、肺塌陷、囊性纖維病變(cystic fibrosis)和其它呼吸道疾病都在全球健康議題上扮演著重要的角色。所以，能夠改善呼吸道黏液問題的藥劑就能解決全世界幾百萬人的症狀。雖然臨床上有很多藥劑能應用在活化黏液的治療上，但卻很少有資料支持這些藥劑的效果。所以本文針對各類祛痰藥物的作用機轉及其療效作一介紹。

呼吸道生理學

呼吸道黏液是由黏液細胞 (mucous cells)、杯狀細胞 (goblet cells) 或黏膜下層黏液細胞 (mucous cells of the submucosal glands) 所分泌出來的產物，黏液的成份包含有水、黏液素醣蛋白 (mucin glycoproteins)、低分子量離子

(low molecular weight ions)、蛋白質和脂質，這些物質的生理特性是呼吸道防護的重要物質。痰液是指發炎反應產物和黏液混和而成的膿狀分泌物，其中發炎反應的產物包含有嗜中性球、絲狀蛋白 (filamentous actin, F-actin)、死亡的細胞、細菌和細胞的殘骸。其中actin是人體細胞內含量最多的蛋白，扮演著維持細胞結構和強度的角色。在特殊的情況下，actin聚合體會形成絲狀蛋白，細胞外的絲狀蛋白已被證實為囊性纖維病變病人痰液中形成黏滯性的主要成份。在正常生理情形之下，呼吸道會經由纖毛運動和咳嗽反應來排除黏液。

祛痰藥物(mucoactive medications)分類

祛痰藥物是指能改善呼吸道清潔的一種藥物統稱，但它不是只有字面上「祛痰」的作用而已，在某些藥物也有止咳的效，因此在某些肺部疾病（如肺炎）的病人身上使用必須很小心。表一是常見的祛痰藥物的分類及作用原理：

生理及藥理機轉：

「祛痰藥物」 (mucoactive

1 三軍總醫院家庭暨社區醫學部 住院醫師

2 三軍總醫院家庭醫學科主治醫師

3 三軍總醫院家庭醫學科主任

4 三軍總醫院家庭暨社區醫學部主任

關鍵字: Mucolytic agent, Mucoactive medications, Expectorants



medications) 的主要機轉是改善呼吸道纖毛的功能並加強與黏液間的交互作用，進而促使黏液的排除；或是減少慢性呼吸道發炎病人呼吸黏液的過度分泌。

一、排痰劑 (expectorants)

排痰劑的種類非常多樣，但一般說來它們的作用是能增加呼吸道分泌量並幫助液化支氣管內黏液的藥物。包含氣化吸入和口服方式補充水份；藥物方面最常被使用的是含碘複合物（例如 SSKI, iodinated glycerol, glyceryl guaiacolate 或 guaifenesin），Bromhexine, ambroxol 和新一代離子通道調節劑（例如 P2-purinergic 受器致效劑）。當中 Iodinated glycerol 常被用來當作治療呼吸道問題時的佐藥，像是慢性肺部疾病（支氣管炎、肺氣腫和支氣管性氣喘）、囊性纖維化、慢性鼻竇炎和幫助預防術後肺部塌陷（atelectasis

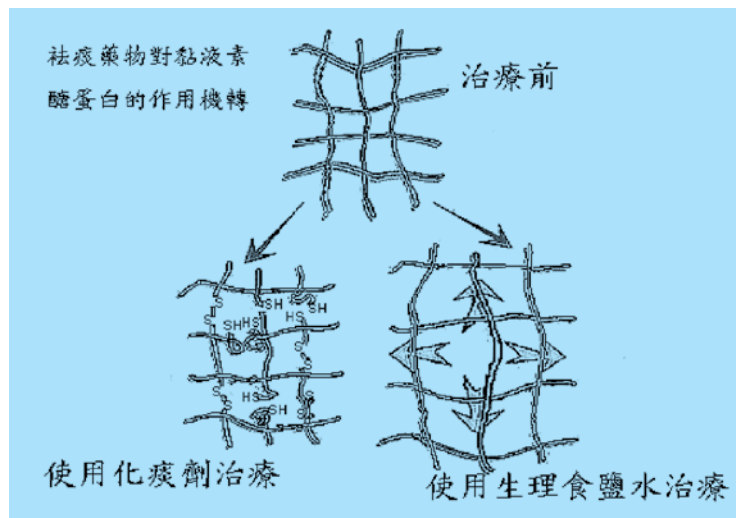
）。Guaifenesin 也常被當作排痰劑，但是缺乏證據支持其治療效果。

二、化痰劑 (mucolytic)

正常呼吸道黏液的主要成份是由黏液素醣蛋白 (mucin glycoprotein) 所糾結形成的網狀二級結構。痰液則是因嗜中性球的 DNA 分子和 F-actin 結合到網狀二級結構上，並加強二級結構的強度。化痰劑的作用是藉由分解黏液素網絡 (mucin network) (典型化痰劑) 或 DNA-actin 聚合網絡 (肽化痰劑) 來降低呼吸道分泌物的黏性。

1、典型化痰劑 (classical mucolytics)

典型化痰劑的作用是經由 free thiol (sulfhydryl) groups，把黏液素醣蛋白之間的雙硫鍵水解，形成一個個黏液素單體而達到化痰的效果（圖一）。藥物方面最常被使用的是 N-acetylcysteine



資料來源：King M, Rubin BK: Pharmacological approaches to discovery and development of new mucolytic agents. Adv Drug Deliv Rev. 2002 54: 1475-90



(NAC) 和 2-Mercaptoethane sulphonate (MESNA)

2、胜肽化痰劑 (peptide mucolytics)

在正常的排痰過程中，黏液素聚合網絡可以使正常黏液由呼吸道排除。當呼吸道產生發炎反應之後，這些發炎細胞壞死所產生的膿狀分泌物便結合到正常黏液上，加強網狀二級結構的強度，使得黏液不易排除，和正常的黏液素網絡比較起來，這些病理性聚合黏液也沒有任何的保護作用和清除能力。胜肽化痰劑的機轉則是能分解DNA聚合體或F-actin聚合體以達到化痰的效果。藥物方面最常被使用的是domase alfa, gelsolin和胸腺素 $\beta 4$ (Thymosin $\beta 4$)。

3、非破壞性化痰劑 (nondestructive mucolytics)

黏液本身是一種多離子性的網狀二級結構，利用帶電的寡醣側鏈連結形成凝膠狀物質。某些藥劑可以藉由中和帶電離子，鬆化這個網路結構而達到化痰的效果。藥物方面最常被使用的是低分子量葡萄糖聚糖 (Dextran)、低分子量heparin和其它糖類或醣蛋白

三、黏液調節劑 (mucoregulatory agents)

這類藥物可以透過減少杯狀細胞和黏膜下層黏液細胞的過度分泌，來減少呼吸道分泌物的產生。這類藥劑包含抗乙醯膽鹼類藥劑、抗發炎藥物和抗生素。藥物方面最常被使用的有阿托品 (atropine)、類固醇、氣化的indomethacin (這種用法在日本被用來治

療黏液過度分泌所引起的瀰漫性泛細支氣管炎) 和巨環類抗生素 (可減少日本瀰漫性泛細支氣管炎病人的氣道發炎、黏液過度分泌和併發症)。

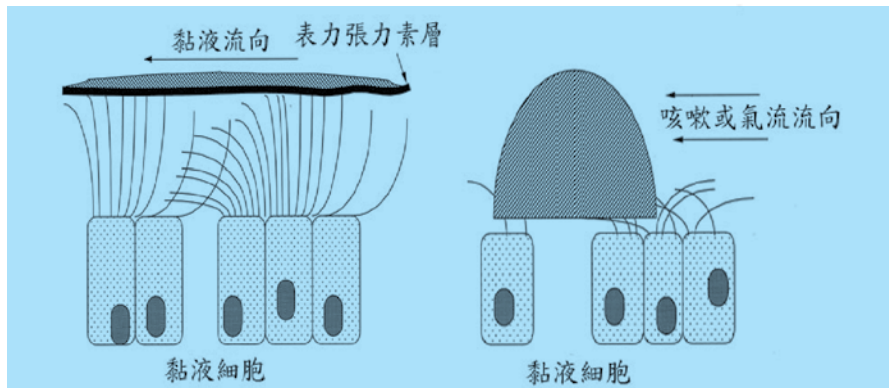
四、促咳嗽清除劑 (cough clearance promoters)

當纖毛出現大面積損傷和黏液過度分泌時，咳嗽便是清除黏液的重要防衛機轉。咳嗽的清除能力和吐氣氣流、吐氣量、力量和呼吸道分泌物的生理特性有關。一般來說，減低呼吸道分泌物的黏性對咳嗽除痰能力並沒有幫助，除非還能同時把黏液從纖毛上分離，否則當黏液黏到上皮細胞上後就很難被咳出。因此排痰劑或化痰劑能有效增加病人的除痰能力，可能是因為這類藥物能把黏液從上皮細胞分離開來，再藉由咳嗽將黏液排出。

在正常的呼吸道上皮會有一層表面張力素 (surfactant) 把頂側纖毛旁液 (periciliary fluid layers) 和黏液隔開 (圖二)。但在呼吸道發炎時，因為表面張力素會被磷脂酶A2 (secretory phospholipases A2, sPLA2) 水解並產生會增加黏液黏滯力的分解磷脂質 (lysophospholipids)。這個理論已經被證實使用霧化表面張力素，可以改善慢性支氣管炎病人的咳痰能力和肺功能。藥物方面最常被使用的是表面張力素 (例如beractant) 和支氣管擴張劑 (例如beta agonist bronchodilators和methylxanthines bronchodilators)。



圖二



資料來源：Rubin BK. Physiology of airway mucus clearance. Respir Care. 2002 ; 47: 761-8

藥物個論：

一、Bromhexine和ambroxol

Bromhexine是一種典型的口服排痰劑，它能增加呼吸道內水狀黏液的分泌而使痰液變得較稀，同時這個藥劑也能幫助呼吸道纖毛將痰液排除。Bromhexine的其它藥理作用是能提高外泌腺的分泌量及增加肺部表面張力素的產量。Bromhexine對輕度或中度慢性支氣管炎有助益，但對嚴重者沒有效用。Ambroxol為bromhexine的代謝延伸產物，具有相似的效果。

副作用

皮膚紅疹、噁心、嘔吐、上腹痛、腹瀉、短暫肝功能異常（SGOT上升）、頭暈、頭痛及夜尿。

二、Guaifenesin

是一種口服排痰劑，作用是可以把水分吸引入呼吸道內，使痰液變稀並增加潤滑性，可以改善上呼吸道感染時痰液的排除，副作用會造成口乾的症狀，因此要鼓勵病人多攝取開水來緩解副作用並增加

治療效果。Guaifenesin也是很多止咳和治療感冒的非處方用藥常見成分。有文獻結果顯示，Guaifenesin能抑制急性病毒性上呼吸道感染(URI)病患咳嗽反射的敏感度。

副作用

口乾、皮膚紅疹、噁心、嘔吐、上腹痛、腹瀉、頭暈、頭痛及尿結石。

三、N-acetylcysteine (NAC)

NAC是一種廣泛被使用的thiol類化痰劑，作用機轉是將黏液醣蛋白內的雙硫鍵破壞來稀釋黏液，常被用來治療慢性支氣管炎的病人，但由於NAC會刺激引起支氣管痙攣，所以不建議用在治療氣喘。NAC本身也是一種抗氧化劑，可以用來治療acetaminophen過量中毒的病人。

副作用

減少凝血時間（PT）、低血壓、噁心、嘔吐、腹瀉、皮膚紅疹、支氣管痙攣。

四、2-Mercaptoethane sulphonate (MESNA)

是屬於thiol的化痰劑，作用機轉是經



由free thiol (sulfhydryl) groups，把黏液醣蛋白內的雙硫鍵水解，達到稀釋痰液的效果。MESNA是一種強抗氧劑，目前最廣泛的用途是用在減少抗癌藥物（cyclophosphamide 和 ifosfamide）所產生的出血性膀胱炎副作用。

副作用

高血壓、皮膚紅疹、低血鉀、噁心、嘔吐、腹瀉、結膜炎、腎毒性。

五、Dornase alfa (Pulmozyme)

是一種重組的人體DNase I酵素，Dornase alfa可以藉由減少痰液上DNA分子的體積來降低痰液的黏性和強度。氣化的Dornase alfa用在穩定的囊性纖維病變病人身上可以改善病人的肺功能，並且增加生活品質。所以到目前為止，它是美國FDA唯一核可的祛痰藥物。

副作用

皮膚紅疹、過敏反應、結膜炎、喉嚨沙啞及失聲、喉嚨痛、咽喉炎、胸痛、支氣管痙攣。

六、Gelsolin和胸腺素 β 4 (Thymosin β 4)

Gelsolin是一種85KDa的actin分離胜肽，可以減少囊性纖維病變病人痰液的黏性。胸腺素 β 4是一種4.8KDa的胜肽，可以抑制F-actin的形成並改善痰液的黏性。文獻結果顯示黏液會因為增加了未分解的DNA和F-actin的量，造成其分子結構增強，因此降低20%的分子量就可以減少黏液50%的黏滯力，這對黏液的清除是有意義的。且在體外文獻證實使用

Gelsolin和胸腺素 β 4可協助Dornase alfa增進祛痰的作用。

副作用

目前尚無臨床應用。

七、類固醇

發炎反應是造成呼吸道腺體組織過度增生及黏液過度分泌的一個潛在因子，因此可以透過使用類固醇來抑制發炎反應。也有文獻指出類固醇能誘導一種抑制蛋白— $I\kappa B\alpha$ 的產生，透過這個抑制蛋白可以抑制黏液醣蛋白的產生。

副作用

皮膚萎縮、傷口癒合變差、干擾蛋白質及脂質代謝、肌肉萎縮、骨質疏鬆、高血壓、眼內壓上升、噁心、嘔吐、水分及電解質失衡、高血糖。

八、巨環類抗生素

14和15環的巨環類抗生素具有生物反應調節作用，如減少黏液過度分泌、減少呼吸發炎和預防細胞膜的傷害，可以用來治療慢性呼吸道疾病。

副作用

腹部不適、痛性痙攣、嘔吐、腹瀉，過敏反應及肝功能異常。

九、Ipratropium bromide和tiotropium

阿托品可透過調節乙醯膽鹼受器使支氣管平滑肌舒張及減少黏液的分泌，現階段已常規用於術中預防喉嚨緊縮（laryngospasm）和減少插管時的黏液分泌。Ipratropium bromide和tiotropium同為阿托品的延伸物，因為藥物不會通過腦血流屏障(BBB)所以不會有全身的副作



表一祛痰藥物（Mucoactive agents）

祛痰藥物	可能作用機轉
Expectorants（排痰劑）	
Hypertonic saline（高張生理食鹽水）	增加水合黏液量
Classical mucolytics（典型化痰劑）	
N-acetylcysteine	破壞黏液間的雙硫鍵
Nacystelyn	增加氯離子分泌和破壞雙硫鍵
Peptide mucolytics（胜肽化痰劑）	
Dornase alfa	分解DNA聚合體
Gelsolin or Thymosin β 4	分解F-actin聚合體
Non-destructive mucolytics（非破壞性化痰劑）	
Dextran	破壞黏液間的氫鍵和增加分泌物水分
Low molecular weight heparin	破壞黏液間的氫鍵和離子鍵
Mucoregulatory agents（黏液調節劑）	
Anticholinergic agents（抗乙醯膽鹼藥劑）	減少黏液分泌
Glucocorticoids（類固醇）	減少呼吸道發炎反應和黏液分泌
Indomethacin	減少呼吸道發炎反應
Macrolide antibiotics（巨環類抗生素）	減少呼吸道發炎反應和黏液分泌
Cough clearance promoters（促咳嗽清除劑）	
Bronchodilators（支氣管擴張劑）	增加吐氣流量，促進咳嗽清除能力
Surfactants（表面張力素）	減少痰液黏性

資料來源：Rubin BK. The pharmacologic approach to airway clearance：mucoactive agents. Paediatr Respir Rev. 2006;7 Suppl 1:S215-9

用，像是臉潮紅或心跳加速。文獻也指出長期使用Ipratropium bromide對慢性支氣管炎的病人可以改善黏液分泌的量。

副作用

心悸、心律不症、口乾、苦味感、噁心、視力模糊、眼壓增高、瞳孔放大、支氣管收縮、腸阻塞。

十、高張生理食鹽水（Hypertonic saline）和寡糖（oligosaccharide）

這一類藥劑可以影響離子間的電價交互作用和氫鍵，產生類似化痰劑的效果，但這類藥劑並不會改變痰液聚合體的大小或密度。最近的文獻支持這類“非祛痰性的（non-mucolytic）”化痰藥可以

改善呼吸道纖毛對黏液的清除能力。這類藥劑包含有離子性（如sodium chloride）和非離子性（如dextran）兩大類。

1、高張生理食鹽水（Hypertonic saline, HS）

並非是真的化痰劑，但卻可以減少黏液的黏結度（entanglement）。高張生理食鹽水可以破壞黏液內的離子鍵，因而降低了黏液間的交互影響，減少黏液的黏滯力達到排痰的效用。

2、寡糖（oligosaccharide）化痰劑（如dextran）

能夠改變黏液間氫鍵的藥劑也能對黏液的清除有幫助。雖然氫鍵的結合力不



祛痰藥物的臨床應用

祛痰藥物	臨床應用
Expectorants (排痰劑)	
Bromhexine	慢性阻塞性肺病、氣喘、急性支氣管炎、呼吸道感染、肺塌陷、修格連氏症候群 (Sjogren's syndrome)、中耳炎
Ambroxol	慢性阻塞性肺病、支氣管炎、肺塌陷、呼吸道感染、修格連氏症候群、中耳炎、嬰兒呼吸道窘迫症候群、喉嚨痛、肺泡蛋白質沉積症、化療藥物 (如 Bleomycin) 引起之肺部毒性
Guaifenesin	咳嗽、痰量異常增多、高尿酸血症
Classical mucolytics (典型化痰劑)	
N-acetylcysteine	慢性阻塞性肺病、慢性支氣管炎、急性支氣管肺病合併痰量異常分泌、呼吸道感染、痰阻塞引起之肺塌陷、急性呼吸道窘迫症候群、修格連氏症候群、囊性纖維病變 (Cystic fibrosis)、呼吸道疾病合併痰量異常分泌、Acetaminophen中毒、中耳炎、顯影劑引起之腎病變
2-Mercaptoethane sulphonate (MESNA)	呼吸道疾病合併痰量異常分泌、慢性支氣管炎、化療藥物 (如 Ifosfamide) 引起之出血性膀胱炎、化療藥物 (如 Cisplatin) 和顯影劑引起之腎毒性
Peptide mucolytics (胜肽化痰劑)	
Dornase alfa	慢性阻塞性肺病、氣喘、囊性纖維病變
Gelsolin or Thymosin β 4	目前無臨床應用
Non-destructive mucolytics (非破壞性化痰劑)	
高張生理食鹽水 (Hypertonic saline, HS)	細支氣管炎 (Bronchiolitis)、囊性纖維病變
Mucoregulatory agents (黏液調節劑)	
Ipratropium bromide	慢性阻塞性肺病 (霧化劑型)、氣喘 (霧化劑型)、鼻炎 (鼻滴劑型)
Glucocorticoids (類固醇)	慢性阻塞性肺病、氣喘
Macrolide antibiotics (巨環類抗生素)	瀰漫性泛細支氣管炎

資料來源：MICROMEDEX- DRUGDEX System® 藥物索引系統

強，但寡糖結構的側鏈佔黏液側鏈結構的80%左右，因此全部氫鍵的力量加總起來也是很巨大的，所以能減少氫鍵的力量也能達到化痰的效果。

在Cochrane database的文獻中也指出吸入高張生理食鹽水能改善囊性纖維病變 (cystic fibrosis) 病人的肺部功能；吸入高張生理食鹽水或mannitol對於非囊性纖維病變病人的肺塌陷也是有助益的。

副作用

咳嗽加劇、喉嚨痛、胸悶。

結論

在2005年Cochrane database針對「化痰劑應用在治療慢性支氣管炎和COPD」的文獻統計分析資料顯示：使用化痰劑對治療慢性支氣管炎和COPD可以降低其發作的頻率 (每人每年可降低20%)，發病的時間也可以縮短。但這些效果只有在尚未使用吸入性類固醇的族群裡才有助益。在治療期間對肺功能沒有顯著差異或是有不良反應。所以，臨床醫師在使用祛



痰藥物這類藥劑時，一定要了解致病原因再對症下藥，相信祛痰藥物也可以發揮很好的治療效果，再不會只是安慰藥劑或佐劑而已。

參考資料

1. Rubin BK: The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7 Suppl 1:S215-9.
2. King M, Rubin BK: Pharmacological approaches to discovery and development of new mucolytic agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54:1475-90.
3. Majima Y: Mucoactive medications and airway disease. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3:104-9.

Review

4. Poole PJ, Black PN: Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001287. Review
5. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN et al: Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1552-60.
6. Tamaoki J, Chiyotani A, Kobayashi K, Sakai N, Kanemura T, Takizawa T: Effect of indomethacin on bronchorrhea in patients with chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis, or bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:548-52.