

镇咳、祛痰药物研究进展[△]

梁盛华^{1*}, 许志威^{2#}(1.中山大学中山医学院, 广州 510080; 2.中山大学中山医学院病理生理学教研室, 广州 510080)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3578-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.40

摘要 目的:为开发新型镇咳、祛痰药物提供参考。方法:以“镇咳药”“祛痰药”“研究进展”“Antitussive”“Expectorant”等为关键词,组合查询2003—2014年中国知网、万方、PubMed、Scopus等数据库中的相关文献,将镇咳药物按受体的不同进行分类分析,而祛痰药物则按作用机制的不同进行归纳。结果:共查询到相关文献80余条,有效文献29条。其中具有良好开发前景的新型镇咳药物主要有速激肽受体拮抗药、P2X受体拮抗药、选择性大麻素受体激动药、瞬时受体电位香草酸亚型1受体拮抗药、p38丝裂原活化蛋白激酶抑制剂等;祛痰药物的研究仍局限于黏液溶解药、恶心性祛痰药、黏液润滑药3种。结论:目前,新型的镇咳药物已逐渐向疗效更广、更具受体选择性的方向发展,而祛痰药物则未见有较大的突破。

关键词 镇咳药;祛痰药;研究进展

咳嗽、咳痰是呼吸系统疾病患者中最常见的两大症状,在临床实践中经常会遇到,并且在其他疾病的病程进展中也常伴随着咳嗽和咳痰的现象^[1-2]。咳嗽、咳痰产生的机制及病因复杂,可能与体内众多受体、细胞因子等有密切关系。现有的镇咳、祛痰药主要是中枢型或者外周型镇咳药,同时伴有促进痰液分泌的功能,虽种类繁多,但存在很多问题,如疗效不明显、副作用大、作用范围窄等。如何能在有效控制咳嗽、咳痰症状的同时,开发出针对性好、选择性高的镇咳、祛痰药物是相关研究者比较关心的问题。故笔者以“镇咳药”“祛痰药”“研究进展”“Antitussive”“Expectorant”等为关键词,组合查询2003—2014年中国知网、万方、PubMed、Scopus等数据库中的相关文献。共查到文献80余条,其中有效文献29条,将镇咳药物按受体的不同进行分类分析,而祛痰药物则按作用机制的不同进行归纳,就一些具有良好开发前景的镇咳药物和祛痰药物的研究进展作一概述,以期对新型药物的开发提供一定的理论依据。

1 镇咳药

目前常用的镇咳药主要根据药理作用机制和作用部位进行分类,可分为中枢型镇咳药、外周型镇咳药以及兼有中枢和外周两种作用的镇咳药。中枢型镇咳药直接抑制延髓的咳嗽中枢而发挥镇咳作用;外周型镇咳药则通过抑制咳嗽反射弧中的任何环节来发挥作用。其中,中枢型镇咳药主要为阿片类药物及其类似药物,如可待因、枸橼酸喷托维林等,其镇咳效果虽强,对于各种原因引起的咳嗽都有一定效果,但中枢副作用多,对外周传来的刺激不敏感,故不适合用于慢性咳嗽的长期治疗。而良好的镇咳药应该具备镇咳作用强、副作用少的特点,同时在不影响正常的咳嗽反射前提下,能够有效抑制因疾病引起的异常咳嗽反射。

随着对咳嗽反射通路和呼吸道高反应性机制的深入研

究,已经发现一些新型的镇咳药,其中具有良好开发前景的主要有速激肽受体拮抗药、P2X受体拮抗药、选择性大麻素受体(CB)激动药、瞬时受体电位香草酸亚型1(Transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)受体拮抗药、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)抑制剂以及钾通道开放剂等^[3-4]。目前,上述新型受体镇咳药的治疗效果只是从实验中得出,而且机制仍未得到很充分的探究,以下是各种受体类新药的研究现状。

1.1 速激肽受体拮抗药

速激肽是C末端有-Phe-X-Leu-Met-NH₂共同结构肽的总称,哺乳动物的速激肽包括P物质、神经激肽A和神经激肽B3种,分别与相应的神经激肽受体NK-1、NK-2、NK-3结合后,参与气道平滑肌收缩、血浆渗出及黏液分泌的调节。同时,研究表明,速激肽与哮喘的关系密切,其受体拮抗药还可用于哮喘的防治^[5]。

1.1.1 NK-1受体拮抗药 李森等^[6]在对哮喘豚鼠气道内NK-1受体mRNA的分布及相对含量的研究中发现,NK-1受体参与了过敏原激发的与组胺相关的气道高反应性,并且气道炎性细胞的渗透液也会引起气道高反应性。CP-99994的化学结构为(+)-(2S,3S)-3-(2-甲氧苄胺)-2-苯基哌啶,属于非肽类选择性NK-1受体拮抗药。Chapman RC等^[7]首次报道CP-99994对Beagle犬因机械刺激引起的咳嗽有抑制作用。

1.1.2 NK-2受体拮抗药 张晗等^[8]用吸入卵蛋白致敏及激发诱喘方法复制哮喘豚鼠模型,研究NK-2受体mRNA在哮喘豚鼠气管、支气管及肺组织中的表达。结果显示,哮喘豚鼠相对正常豚鼠的气管、支气管黏膜下平滑肌周围的NK-2受体mRNA相对含量表达上调,同时发现肺组织中的NK-2受体mRNA含量也增加,提示NK-2受体可能参与了哮喘的发病机制。此外,有研究发现,SR-48968是作用最强的非肽类选择性NK-2受体拮抗药,能够抑制NK-2受体所介导的平滑肌收缩,亦可阻断由速激肽引起的呼吸道平滑肌痉挛和呼吸道阻力,还可抑制致敏豚鼠卵蛋白激发后增高的咳嗽反应^[9]。Santicioni P等^[10]在研究艾波度坦(Ibodutant)对豚鼠游离支气管的药理学特性中发现,Ibodutant是种强有力的NK-2受体拮抗药,可以有效抑制平滑肌的痉挛反应。

△ 基金项目:2014年大学生创新创业训练计划项目(No.20140558075)

* 本科生。研究方向:临床医学。E-mail:405788035@qq.com

通信作者:讲师,博士。研究方向:心血管疾病。电话:020-87330028。E-mail:xuzhiwei19810115@aliyun.com

1.1.3 NK-3受体拮抗药 Kamei J^[10]首次证明了NK-3受体与支气管的副交感神经突触传递相关,并指出这将对控制支气管肌痉挛以及肺的气道流通大有益处。目前,对NK-3受体拮抗药的研究不多,主要的有SB-235375,其为非肽类选择性NK-3受体拮抗药。有研究表明,其可对平滑肌(如气管或肠道)的突触电路产生影响,可调节平滑肌的蠕动、痉挛及腺体的分泌^[11]。

1.2 P2X受体拮抗药

在P2受体家族中,P2X受体为配体门控离子通道,其配体是三磷酸腺苷(ATP),胞外与ATP结合时P2X受体通道打开,允许阳离子(Na⁺、Ca²⁺等)通过^[12]。

P2X7是目前已知的ATP受体中最为重要的一个亚型。近年来,国外有研究通过检测过敏性哮喘小鼠或人类肺组织和免疫细胞中P2X7受体的表达,证明了P2X7信号通路可以调控白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-18等几种炎症介质的释放,从而产生促炎症效应^[13]。还有报道指出,在P2X7受体缺失的小鼠模型中能观察到由细菌脂多糖(LPS)或IL-1 β 诱导的热反应降低^[14]。这表明P2X7在促进炎症的同时也可诱导慢性炎症疾病的发生,其在肺部炎症相关疾病以及咳嗽发病机制中发挥着重要作用,尤其是慢性肺部疾病。这提示P2X受体拮抗药有较好的开发前景。

1.3 选择性CB激动药

CB是指对大麻类物质如 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -THC)等有应答的受体。其中已确定的CB亚型有2种:CB1,主要存在于中枢神经系统;CB2,主要存在于外周神经元如脾脏边缘区、免疫细胞、扁桃体等。2种CB亚型都具有阻止神经递质释放的功能。

Patel HJ等^[15]通过研究CB2激动药对豚鼠和人气道感觉神经活动和咳嗽反射影响的结果表明,CB2可以抑制神经介导反应的敏感性,同时选择性CB2激动药(如JWH-133)和非选择性CB2激动药(如CP-55940)可以抑制高渗性盐水等引起的豚鼠迷走神经的去极化,即阻断伤害性感觉器的传导,提示其可起到镇咳作用;研究还发现,JWH-133可明显减轻柠檬酸所致的豚鼠的咳嗽。据国内相关报道指出,激活CB2能够抑制重症急性胰腺炎(SAP)导致的肺损伤的发生发展,而抑制CB2则可加重SAP导致的肺损伤^[16]。此现象与降低炎症因子[如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6等]在血清中浓度水平有很大关联。

1.4 TRPV1受体拮抗药

辣椒素受体是一种能被辣椒素(Capsaicin)激活的受体,为香草酸类化合物,属于香草酸受体1(Vanilloid receptor1,VR1)。根据其具有的离子通道的特性,此受体又可属于瞬时感受器电位离子通道超家族,所以其英文名为Transient receptor potential vanilloid1(TRPV1)^[17]。

研究发现,当鼻内吸入LPS时可以引起呼吸道炎症、支气管高反应性、支气管周围水肿、中性粒细胞和巨噬细胞等炎症细胞浸润、杯状细胞肥大和髓质过氧化物酶活性升高等症状和现象,而在TRPV1基因敲除的小鼠身上,以上症状和现象都显著减轻;同时发现,在TRPV1基因发生突变的儿童中,先天性哮喘的发病率较低;应用TRPV1受体拮抗药如Iodo-RTX、BCTC等能减轻实验豚鼠的咳嗽反应^[18-19]。

1.5 p38MAPK抑制剂

MAPK是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是一种重要的信号传导系统,参与了细胞生长、发育、分化、凋亡等一系列生理、病理过程。其中,p38MAPK是MAPK家族中的重要组成部分,介导了应激、炎症细胞因子、细菌产物等多种刺

激引起的细胞反应,对细胞周期的控制具有重要作用^[20]。有研究发现,内毒素引起细胞因子TNF- α 和IL-6增加的同时,体内的p38MAPK和肌动蛋白F含量也逐渐增加,最终导致急性肺损伤的发生^[21]。该结果提示,内毒素可以通过激活p38MAPK-HSP27信号通路而引起急性肺损伤,阻断该信号通路可以减轻肺损伤程度。同时,在陈娇等^[22]的研究中表明,p38MAPK的特异性抑制剂SB203580可以通过减轻炎症反应和提高抗氧化能力来减轻百草枯所致的急性肺损伤反应。然而其对于同样由于炎症等引起的咳嗽反应是否有效还有待进一步探究。

1.6 其他镇咳药

磷酸二甲啡烷的化学结构为(9*S*,13*S*,14*S*)-3,17-二甲啡烷单磷酸盐,是一种非麻醉性中枢镇咳药。其通过直接抑制延髓咳嗽中枢而起到镇咳作用,为非依赖型中枢镇咳药。其在镇咳效果方面略优于右美沙芬,约为可待因的3倍;且毒性更低,不会产生依赖性,安全性好,是一种新型强效镇咳药。现已开发出儿童糖浆剂型,可用于婴幼儿和儿童伴随咳嗽的急性呼吸系统疾病的治疗^[23]。

2 祛痰药

在咳痰困难的慢性呼吸道疾病或其他系统疾病中,主要临床症状为咳嗽、咳痰。若痰液黏稠不易咳出,可导致气道阻塞、肺部感染难以控制和诱发肺不张,严重时还会因痰液积聚而产生气管内黏液栓塞,这可导致缺氧、窒息等危重的临床表现,故祛痰治疗与基础疾病的治疗同样重要。祛痰药主要是通过改善咳嗽的流变学性状或呼吸道分泌细胞的功能,进而改善咳嗽清除率和黏液纤毛系统清除率来减轻排痰困难。但近年来,祛痰药更多的保护效应也逐渐引人关注,其中包括抗氧化、抗炎症等作用^[24-25]。目前,对祛痰药的研究主要集中在黏液溶解药、恶性性祛痰药和黏液润滑药3种。

2.1 黏液溶解药

黏液溶解药主要包括*N*-乙酰-*L*-半胱氨酸、*L*-半胱氨酸乙基盐酸盐、甲基半胱氨酸盐酸盐等半胱氨酸制剂和盐酸溴己新(必嗽平)等^[25]。

近年来,*N*-乙酰半胱氨酸作为黏液溶解药因其在临床运用中疗效确切,取得了越来越多的关注和肯定。其可通过裂解黏蛋白中的二硫键,从而降低黏液的黏滞度,并对脓性痰液中的DNA纤维亦有裂解作用;同时,其还能加快气道黏膜的纤毛运动,刺激胃、肺迷走神经反射,从而促进黏液的外排^[26]。在对*N*-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病缓解期作用的研究中明确指出,其有抗炎和抗黏液高分泌的作用^[27]。此外,舍雷肽酶(Serrapeptase)是一种新型祛痰药物,是一种具有强效祛痰、抗炎消肿等多重作用的酶类制剂,属于蛋白分解酶,也可归于黏液溶解药中。其具有很强的溶解纤维蛋白块、消除黏性浓痰和净化炎症灶等作用,临床广泛用于治疗呼吸道疾病引起的呼吸困难^[28]。

2.2 恶性性祛痰药

恶性性祛痰药中以愈创木酚甘油醚(Guaiphenesin)为代表。愈创木酚甘油醚的化学名为3-(2-甲氧基苯氧基)丙烷-1,2-二醇,主要用于支气管炎、慢性化脓性气管炎、肺脓肿、支气管扩张等引起的多痰的咳嗽。口服后可刺激胃黏膜,反射性引起支气管分泌增加,使痰液稀释,从而起到祛痰的作用,多与其他镇咳平喘药配成复方合用^[29]。

2.3 黏液润滑药

常见的黏液润滑药有盐酸沐舒坦(Ambroxol),其主要作用机制是通过刺激呼吸道分泌上皮细胞(杯状细胞)或黏膜下

分泌腺细胞、克拉拉细胞,使上述细胞分泌亢进的同时促进肺泡Ⅱ型细胞分泌表面活性物质,来润滑痰液咳出时的排出路径(即呼吸道),从而使痰更容易被咳出。

氨溴索近年来被广泛运用,其可刺激以浆液为主的支气管腺体分泌,裂解黏蛋白的多黏纤维,从而降低痰液黏滞度。因痰液黏滞度降低,抗菌药物易于渗入,提高了局部气道抗菌效果。此外,其还可刺激肺泡Ⅱ型细胞合成并分泌肺泡表面活性物质,降低黏液与纤毛的黏附力,加快黏液在气道中的输送,从而达到对气道黏膜廓清的作用^[28]。

3 结语

综上,目前镇咳药物的研究方向是从咳嗽反射通路和呼吸道高反应性机制中深入的,如从速激肽受体参与气道平滑肌收缩、血浆渗出及黏液分泌调节,到P2X受体可通过调节细胞因子如IL-1 β 、IL-18等产生促炎症反应,以及CB可以直接抑制神经传导反应的敏感性、阻断咳嗽反射通路等。镇咳药物逐渐向更具受体选择性的方向发展,但其药物的药效作用研究仍局限于实验室阶段,未完全投入临床实践;而祛痰药物仍然依据溶解黏液、润滑黏液、恶心祛痰3种祛痰机制进行探讨,未见有较大的突破,是否还存在其他更有效的途径仍有待深究。但相信通过对镇咳祛痰药物的作用机制不断深入研究,将会向高效、高选择性、副作用小的新方向发展。

参考文献

[1] Padma L. Current drugs for the treatment of dry cough[J]. *J Assoc Physicians India*, 2013, 61(5 Suppl):9.

[2] 何秋霞. 镇咳药的临床应用评价[J]. *海峡医药*, 2012, 24(5):224.

[3] Barnes PJ. The problem of cough and development of novel antitussives[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2007, 20(4):416.

[4] Bolser DC. Current and future centrally acting antitussives[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2006, 152(3):349.

[5] 张晗, 尚云晓. NK2受体mRNA在哮喘豚鼠肺组织中表达的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2010, 39(10):815.

[6] 李森, 尚云晓. 哮喘豚鼠气道内NK-1R mRNA表达及其含量的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2005, 34(6):503.

[7] Chapman RC, Aileen H, Liu F, et al. Antitussive activity of the tachykinin NK1 receptor antagonist, CP-99994, in dogs[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 485(1/3):329.

[8] 吕寒静, 邱忠民, 杨忠民, 等. 气道速激肽在卵蛋白致敏豚鼠模型咳嗽反应中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(90):1744.

[9] Santicioli P, Meini S, Giuliani S, et al. Antagonist profile of ibodutant at the tachykinin NK(2) receptor in guinea pig isolated bronchi[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 720(1/3):180.

[10] Kamei J. Involvement of P2X receptor subtypes in ATP-induced enhancement of the cough reflex sensitivity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 528(1/3):158.

[11] Copel C, Osorio N, Crest M, et al. Activation of neurokinin 3 receptor increases Na(v)1.9 current in enteric neurons[J]. *Physiol*, 2009, 587(7):1461.

[12] 秦珊珊, 樊波, 徐昌水. P2X-7受体在炎症和疼痛中的潜在作用及治疗应用[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(7):908.

[13] Müller T, Vieira RP, Grimm M, et al. A potential role for P2X7R in allergic airway inflammation in mice and humans[J]. *Am Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(4):456.

[14] Barbera-Cremades M, Baroja-Mazo A, Gomez AI, et al. P2X7 receptor-stimulation causes fever via PGE₂ and IL-1 β release[J]. *FASEB J*, 2012, 26(7):2951.

[15] Patel HJ, Birrell MA, Crispino N, et al. Inhibition of guinea-pig and human sensory nerve activity and the cough reflex in guinea-pigs by cannabinoid (CB2) receptor activation[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2003, 140(2):261.

[16] 李鑫, 张鹏, 柴琛, 等. 大麻素受体2在重症急性胰腺炎肺损伤中的保护作用[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(8):44.

[17] 李魁君, 李春刚, 刘兴君. 辣椒素受体(TRPV1)的生物学作用及其作为药物靶点的研究进展[J]. *沈阳药科大学学报*, 2011, 28(11):917.

[18] Slawi K, Keeble J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125(2):181.

[19] Gunthorpe MJ, Szallai A. Peripheral TRPV1 receptors as targets for drug development: new molecules and mechanisms[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(1):32.

[20] 刘斌, 赵紫焯, 李建民, 等. 依达拉奉对脑出血大鼠血肿周围组织细胞凋亡及P38MAPK蛋白表达的影响[J]. *中国药房*, 2010, 21(13):1173.

[21] 马涛, 刘志. p38MAPK-HSP27信号通路在内毒素致大鼠肺损伤中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(11):1943.

[22] 陈娇, 聂时南, 任艺, 等. p38MAPK抑制剂对百草枯致大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(4):357.

[23] 谭鸿毅, 阳国平, 黄路, 等. 磷酸二甲啡烷片在中国健康志愿者中的药物代谢动力学研究[J]. *中草药*, 2014, 45(5):423.

[24] 任常陵. 祛痰药物的分类及其使用方法[J]. *日本医学介绍*, 2007, 28(10):468.

[25] 章云峰, 陈辉, 姚晓梅. 新型黏痰溶解剂对比氨溴索治疗慢性呼吸道疾病的祛痰效果的系统评价[J]. *中国药房*, 2012, 23(32):3041.

[26] 钟贞, 邓玥, 张婷. 慢性气道炎症黏液高分泌的治疗药物研究进展[J]. *重庆医学*, 2014, 43(13):1644.

[27] 叶贤伟, 张湘燕, 冯端兴, 等. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病缓解期TNF- α 含量及祛痰效果的影响[J]. *重庆医学*, 2010, 39(20):2717.

[28] 童皖宁, 徐世林, 卓安山, 等. 舍雷肽酶辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者41例[J]. *医药导报*, 2012, 31(2):181.

[29] 吕雄文, 李俊, 金涌. 愈创木酚甘油醚缓释片在Beagle犬体内的药动学与生物利用度[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(24):2071.

(收稿日期:2014-12-02 修回日期:2015-01-06)

(编辑:林静)