

探討血管張力素轉換酶抑制劑對吞嚥障礙和吸入性肺炎的影響：見解與證據

黃虹瑜¹、蘇慧真^{2,3}

¹中國醫藥大學附設醫院神經部

²成大醫院神經部暨中風中心

³成大醫院咀嚼吞嚥中心

前 言

中風是台灣112年十大死因第四名，更是造成失能的第一名。中風後吞嚥障礙是多項中風失能的其中一項，持續吞嚥障礙會導致吸入性肺炎、脫水營養不良、甚至反覆住院、衰弱、死亡。中風後吞嚥障礙也是許多負向結果的指標，包括超長住院日、反覆使用醫療資源、使用鼻胃管和胃造瘻等。因此，提升中風後吞嚥障礙的認知和照護有助改善病患在中風後的健康和生活品質。除了吞嚥復健治療之外，藥物治療也是近期被討論和關注的議題。本文將針對血管張力素轉換酶抑制劑這類的降血壓藥物對吞嚥障礙和吸入性肺炎的影響作統整性的說明，並提供目前的科學證據作為參考。

中風後吞嚥障礙與吸入性肺炎

一項納入26,366位中風患者共42個研究的統合分析發現，中風後吞嚥障礙的盛行率為42%¹。當中風後患者若有延遲性之吞嚥反射，咳嗽反射敏感度也同步地減弱，飲食物、口水、嘔吐物等容易累積在咽喉，掉落肺支氣管中，而肺部亦無法順利排除或免疫低下無法對抗這些外來物所導致之細菌感染，就會導致吸

入性肺炎^{2,3}。中風後吞嚥障礙發現會顯著增加肺炎的風險4.08倍，死亡的風險4.07倍¹。吸入性肺炎為腦中風與神經退化疾病患者常見的併發症，中風後之吸入性肺炎的發生率約14%⁴。在中風後三個月內的吸入性肺炎六成集中在第一個星期，以顯著的吸入性肺炎為主，一個月過後則漸轉為在夜間的靜默或微小吸入(silent or micro aspiration)⁵。中風後發生吸入性肺炎的危險因子為年齡、男性、中風嚴重度、過去有慢性肺病、糖尿病與心房顫動、放置鼻胃管、吞嚥困難與氣管插管者⁴。在急性照護和長期追蹤中，患者經歷「吞嚥困難、因吸入性肺炎住院、臥床虛弱的肌少症」的惡性循環，逐漸進入「營養不良和免疫力降低」的狀態，最終可能導致死亡²。實際上中風後患者死於肺炎比率與死於心血管事件不相上下(21% vs 22%)，肺炎亦是中風後最常見的單一致死原因⁶。

物質P (Substance P)與吞嚥障礙與肺炎的關係

過去的研究發現基底核中風後會下降多巴胺的分泌以及下降在舌咽神經與迷走神經的物質P濃度^{7,8}，亦降低吞嚥反射與咳嗽反射⁹。物質P是一種分佈於黏膜、呼吸道、皮膚、血

通訊作者：蘇慧真，成大醫院神經部暨中風中心

E-mail: shjmirage@gmail.com

DOI: 10.6318/FJS.202412_6(4).0002

管、周邊神經、脊髓、基底核與大腦的神經肽，由11個胺基酸組成，屬於tachykinin家族，負責疼痛訊息傳遞、發炎反應、傷口癒合、血管新生、感覺與情緒反應¹⁰。研究發現老年患者發生吸入性肺炎與健康同齡者比較，對照組的痰液當中物質P濃度為吸入性肺炎患者的七倍(142 vs 21 fmol/ml)¹¹。類似的研究也發現，有吞嚥障礙的老年患者跟正常人比較，咽喉的感覺敏感度較差，口水中的物質P濃度亦較正常人低(129.34 vs 173.89 pg/ml)¹²。

血清張力素轉換酶(ACE, Angiotensin-converting enzyme)可將angiotensin I轉變成angiotensin II進而造成血管收縮升高血壓，也會分解緩激肽(bradykinin)與物質P分解；反之，血清張力素轉換酶抑制劑(ACE inhibitor, ACEI)則可藉由降低angiotensin II來降血壓，並同時增加咽喉舌咽神經與肺部支氣管中迷走神經末梢的緩激肽與物質P，促進咽喉與氣道感覺神經的敏感化，並可能增加吞嚥反射與咳嗽反射^{13, 14}。日本一篇中風後兩年合併靜默吸入(silent aspiration)患者的隨機分派試驗(n = 60)，以低劑量Imidapril服用12週後，發現Imidapril組比未用藥者的血中物質P濃度顯著增加且隱性吸入顯著改善(76% vs 8%, $p < 0.01$)¹⁵。一篇分組試驗研究高血壓與中風且合併吞嚥困難的患者(n = 53)，給12週治療劑量的Imidapril比Losartan可改善顯著吞嚥功能(81% vs 0%)與顯著提昇血中物質P濃度¹⁶。研究發現血中物質P濃度在70 pg/ml以下者較多吸入現象，Imidapril組中嚴重咳嗽的患者物質P濃度為110 pg/ml^{15, 16}。

血管張力素轉換酶抑制劑(ACEI)與吞嚥障礙

吞嚥動作在生理上分為口腔期、咽喉期、食道期，其中口腔期主要與自主運動控制相關，而咽喉期與食道期與非自主運動相關，其中咽喉期包含吞嚥反射，整個吞嚥涉及感覺神經輸入、相關的吞嚥與呼吸肌肉及顱神經和大

腦的精確協調，而腦中風可能降低自主或非自主吞嚥運動¹⁷。

一項在吞嚥障礙的高血壓大鼠中，給予perinodopril、imidapril、enalapril、losartan、hydralazine或amantadine的試驗發現，perinodopril、imidapril和高劑量enalapril都能顯著增加大鼠的吞嚥頻率，而這個作用是藉由物質P和多巴胺的增加促進咽部肌肉的活性，其中又以perinodopril最為明顯¹⁸。

血管張力素轉換酶抑制劑(ACEI)與吸入性肺炎

PROGRESS隨機分配試驗(n = 6105)針對中風或暫時性腦缺血患者，以perindopril ± indapamide比較安慰劑治療高血壓追蹤四年，肺炎發生率無顯著差異，但在亞洲次族群(佔39%)中發現perindopril可顯著降低肺炎風險47% (Asian 2% vs Non-Asian 4%)¹⁹。同時發現在ACE I/D基因多態性中，亞洲患者較多為ACE II (Insertion/insertion)，非亞洲患者則較多比例為D (deletion)型，ID或DD過去被認為可能和老年患者發生肺炎風險有關²⁰，但在此研究中並未發現ID/DD與II type在肺炎發生率的差異¹⁹。

而一項利用1998-2007年台灣健保資料庫的病例交叉研究(n = 13,832)，當時使用ACEI與血管張力素受體阻斷劑(Angiotensin II receptor blocker, ARB) 比例相當(19% & 16%)，發現中風患者使用ACEI可顯著降低23%肺炎住院風險(OR 0.77)，且與劑量顯著相關，而ARB使用則對肺炎風險無影響²¹。另一項調查台灣健保資料庫中2001-2009年巴金森氏症患者(n = 2,310)也發現類似的結果，ACEI不但能顯著降低肺炎風險27% (OR 0.73)，且與劑量相關²²。另一篇針對2015-2019年美國資料庫的分析發現65歲以上有曾經因肺炎住院一次，且沒有吞嚥困難、多發性硬化症、肌肉失養症、巴金森症或腦中風等診斷的患者，ACEI的使用者比未使用者有降低後續再次發生肺炎住院(OR 0.72)與短期與

長期死亡率(HR 0.42 & 0.83)的效果²³。

2012年的統合分析中，ACEI使用者相較於無使用者有顯著較低的肺炎風險(5 RCTs: OR 0.69)，在有中風病史者(OR 0.46)、心衰竭族群(OR 0.63)、亞洲族群(OR 0.43)亦顯著有較低的肺炎風險，而在非亞洲族群不顯著；而ACEI較ARB有顯著較低的肺炎發生風險(OR 0.69)，ARB對比安慰劑在各族群之肺炎風險亦無差異²⁴。在一項包含五篇中風後肺炎之統合分析，發現使用六個月以上的ACEI與無使用者有顯著較低的肺炎風險(OR 0.61)，尤其在亞洲(OR 0.42)及日本(OR 0.38)族群更為顯著。2022年統合分析涵蓋較多年輕與非亞洲族群之研究，發現使用ACEI對比無使用者在七篇隨機分配試驗(n = 8704)分析中仍有較低肺炎風險(OR 0.75, 95%CI 0.62-0.90)，在世代研究(OR 0.81)與個案系列研究(OR 0.86)分析中亦有顯著差異，但在死亡風險分析中無差異。

有關ACEI之咳嗽之副作用

咳嗽是ACEI常見的副作用，相較於ARB較常出現，主要是因為緩激肽與物質P在氣道中累積，造成氣道敏感化與平滑肌收縮導致咳嗽²⁵。在COVID 19流行期間的發現ACEI使用者報告咳嗽的副作用最少者為perindopril、ramipril、benazepril與enalapril，發生率約為0-0.3%²⁶。若患者服用ACEI時發生咳嗽時，可考慮轉換較低咳嗽風險的ACEI使用，或加上鈣離子通道阻斷劑(Calcium channel blocker)來抑制氣道中前列腺素(prostaglandin)合成與鈣離子依賴的麩胺酸鹽(glutamate)釋放，來減少嚴重咳嗽的發生²⁷。

指引建議腦中風合併高血壓患者可考慮使用ACEI降低感染肺炎風險

台灣腦中風學會於2015年所發表的「腦

中風危險因子防治指引：高血壓」、日本2019高血壓指引，以及2022年中華民國心臟學會與台灣高血壓學會合併發表的高血壓指引中，皆提到ACEI具預防吸入性肺炎的效果²⁸⁻³⁰。日本2019年高血壓指引中提到，若老年患者合併反覆的吸入性肺炎，建議可以ACEI作為初始用藥來降低肺炎風險²⁸。2024年台灣腦中風學會制定的腦中風後吞嚥障礙照護指引中則提到：對於中風病人出現中風後吞嚥障礙且吞嚥反應受損的情況，可考慮使用TRPV1 agonists，血管張力素轉化酶抑制和多巴胺作用劑以改善吞嚥安全性，建議等級為COR: IIb, LOE: C-LD³¹。

結語

血清張力素轉換酶抑制劑(ACEI)能夠提升物質P的濃度，從而增強咽喉及呼吸道的感覺神經敏感性，促進吞嚥和咳嗽反射，進而減少吸入性肺炎的發生率。多項臨床試驗和大數據分析支持了ACEI在預防吸入性肺炎上的應用潛力，尤其是針對高風險族群，如中風、高血壓及老年患者。未來研究應進一步確立ACEI的最佳選擇和治療劑量及適用範圍，以便能夠制定個體化的治療方案，有效降低吸入性肺炎的風險並改善患者的長期預後。

參考文獻

1. Banda KJ, Chu H, Kang XL, Liu D, Pien LC, Jen HJ, Hsiao SS, Chou KR. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2022;22:420. doi: 10.1186/s12877-022-02960-5
2. Ebihara T. Comprehensive Approaches to Aspiration Pneumonia and Dysphagia in the Elderly on the Disease Time-Axis. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11:5323.
3. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration

- Pneumonia. *N Engl J Med*. 2019;380:651-663. doi: 10.1056/NEJMr1714562
4. Ahmad M, Ayaz Z, Sinha T, Soe TM, Tutwala N, Alrahahleh AA, Arrey Agbor DB, Ali N. Risk Factors for the Development of Pneumonia in Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16:e57077. doi: 10.7759/cureus.57077
 5. Teramoto S. Novel preventive and therapeutic strategy for post-stroke pneumonia. *Expert review of neurotherapeutics*. 2009;9:1187-1200.
 6. Vernino S, Brown Jr RD, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke*. 2003;34:1828-1832.
 7. Yamada K, Horita T, Takayama M, Takahashi S, Takaba K, Nagata Y, Suzuki N, Kanda T. Effect of a centrally active angiotensin converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in chronic cerebral hypoperfusion rats. *Brain Res*. 2011;1421:110-120. doi: 10.1016/j.brainres.2011.09.016
 8. Ikeda J-i, Kojima N, Saeki K, Ishihara M, Takayama M. Perindopril increases the swallowing reflex by inhibiting substance P degradation and tyrosine hydroxylase activation in a rat model of dysphagia. *European Journal of Pharmacology*. 2015;746:126-131.
 9. Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Ouchi Y. ACE inhibitors prevent aspiration pneumonia in Asian, but not Caucasian, elderly patients with stroke. *Eur Respir J*. 2007;29:218-219; author reply 219-220. doi: 10.1183/09031936.00115106
 10. Graefe SB, Mohiuddin SS. Biochemistry, substance P. *StatPearls*. 2023;July.
 11. Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, Sasaki H. Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet*. 1995;345:1447. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92638-0
 12. Tomsen N, Ortega O, Nascimento W, Carrión S, Clavé P. Oropharyngeal Dysphagia in Older People is Associated with Reduced Pharyngeal Sensitivity and Low Substance P and CGRP Concentration in Saliva. *Dysphagia*. 2022;37:48-57. doi: 10.1007/s00455-021-10248-w
 13. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1474-1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058
 14. Cohen DL, Roffe C, Beavan J, Blackett B, Fairfield CA, Hamdy S, Havard D, McFarlane M, McLaughlin C, Randall M, et al. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. *Int J Stroke*. 2016;11:399-411. doi: 10.1177/1747493016639057
 15. Arai T, Yoshimi N, Fujiwara H, Sekizawa K. Serum substance P concentrations and silent aspiration in elderly patients with stroke. *Neurology*. 2003;61:1625-1626. doi: 10.1212/01.wnl.0000096395.80826.23
 16. Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H. ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest*. 1998;113:1425. doi: 10.1378/chest.113.5.1425
 17. Matsuo H, Sakuma K. Pathophysiology of cachexia and characteristics of dysphagia in chronic diseases. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2022;9:100120. doi: 10.1016/j.apjon.2022.100120
 18. Moriya T, Nakayama K, Nakamura S, Mochizuki A, Ofuji T, Shiota T, Inoue T. Enhancement of swallowing motor activity by the ACE inhibitor imidapril in an arterially perfused rat preparation. *Eur J Pharmacol*.

- 2019;861:172601. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172601
19. Ohkubo T, Chapman N, Neal B, Woodward M, Omae T, Chalmers J. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen on pneumonia risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1041-1045. doi: 10.1164/rccm.200309-1219OC
 20. Morimoto S, Okaishi K, Onishi M, Katsuya T, Yang J, Okuro M, Sakurai S, Onishi T, Ogihara T. Deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene as a risk factor for pneumonia in elderly patients. *Am J Med*. 2002;112:89-94. doi: 10.1016/s0002-9343(01)01071-3
 21. Liu CL, Shau WY, Wu CS, Lai MS. Angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blockers and pneumonia risk among stroke patients. *J Hypertens*. 2012;30:2223-2229. doi: 10.1097/HJH.0b013e328357a87a
 22. Wang HC, Lin CC, Lau CI, Chang A, Kao CH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and bacterial pneumonia in patients with Parkinson disease. *Movement Disorders*. 2015;30:593-596.
 23. Alexander DP, Nickman NA, Chhibber A, Stoddard GJ, Biskupiak JE, Munger MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce community-acquired pneumonia hospitalization and mortality. *Pharmacotherapy*. 2022;42:890-897. doi: 10.1002/phar.2739
 24. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;345.
 25. Manoharan S. Is It Still Relevant to Discover New ACE Inhibitors from Natural Products? YES, but Only with Comprehensive Approaches to Address the Patients' Real Problems: Chronic Dry Cough and Angioedema. *Molecules*. 2023;28:4532.
 26. Jaber-Douraki M, Meyer E, Riviere J, Gedara NIM, Kawakami J, Wyckoff GJ, Xu X. Pulmonary adverse drug event data in hypertension with implications on COVID-19 morbidity. *Scientific reports*. 2021;11:13349.
 27. Borghi C, Cicero AF, Agnoletti D, Fiorini G. Pathophysiology of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors: How to explain within-class differences? *European Journal of Internal Medicine*. 2023.
 28. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, Hoshida S, Ikeda S, Ishimitsu T, *et al*. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res*. 2019;42:1235-1481. doi: 10.1038/s41440-019-0284-9
 29. Wang TD, Chiang CE, Chao TH, Cheng HM, Wu YW, Wu YJ, Lin YH, Chen MY, Ueng KC, Chang WT, *et al*. 2022 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2022;38:225-325. doi: 10.6515/acs.202205_38(3).20220321a
 30. 台灣腦中風學會. TSS guideline 腦中風危險因子防治: 高血壓. 2015.
 31. 台灣腦中風學會. TSS guideline. 腦中風後吞嚥障礙照護指引. 2024.

Exploring the Impact of ACE Inhibitors on Dysphagia and Aspiration Pneumonia: Insights and Evidence

Hung-Yu Huang¹, Hui-Chen Su^{2,3}

¹Department of Neurology, China Medical University Hospital.

²Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan 70101, Taiwan.

³Chewing and Swallowing Center, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.

ABSTRACT

Dysphagia is highly prevalent following a stroke, significantly increasing the risk of pneumonia and mortality. This review explores the relationship between angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and their effects on dysphagia and aspiration pneumonia in stroke patients. Research suggests that ACEIs may enhance swallowing and cough reflexes by increasing bradykinin and substance P, which are crucial for sensitizing airway sensory nerves. Clinical trials have shown that ACEIs, such as imidapril, can improve swallowing function and reduce silent aspiration in patients. Furthermore, ACEIs have been linked to a lower risk of pneumonia, particularly in Asian populations, compared to angiotensin receptor blockers (ARBs) or placebo. However, a common side effect of ACEIs is a cough, caused by the accumulation of bradykinin and substance P in the airways. Switching to ACEIs with a lower risk of cough and combining them with calcium channel blockers could mitigate this side effect. Despite this, guidelines recommend ACEIs as the first-line choice for stroke patients with hypertension to lower pneumonia risk.

Keywords: Dysphagia, Aspiration Pneumonia, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI).