

- Biol, 2015, 36(5):3763-3773.
- 19 Zhang R, Pang B, Xin T, et al. Plasma miR-221/222 Family as Novel Descriptive and Prognostic Biomarkers for Glioma[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(3):1452-1460.
- 20 Ye Z, Zhang Z, Wu L, et al. Upregulation of miR-183 expression and its clinical significance in human brain glioma[J]. Neurol Sci, 2016, 37(8):1341-1347.
- 21 Zhang X, Cheng J, Fu L, et al. Overexpression of tissue microRNA10b may help predict glioma prognosis[J]. J Clin Neurosci, 2016, 29:59-63.
- 22 Sun L, Yan W, Wang Y, et al. MicroRNA-10b induces gliomacell invasion by modulating MMP-14 and uPAR expression viaHOXD10[J]. Brain Res, 2011, 1389:9-18.
- 23 Xiao Y, Zhang L, Song Z, et al. Potential Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Circulating MicroRNA-182 in Human Glioma[J]. Med Sci Monit, 2016, 22:855-862.
- 24 Jiang L, Mao P, Song L, et al. miR-182 as a prognostic marker for glioma progression and patient survival[J]. Am J Pathol, 2010, 177(1):29-38.
- 25 Feng YA, Liu TE, Wu Y. microRNA-182 inhibits the proliferation and migration of glioma cells through the induction of neuritin expression[J]. Oncol Lett, 2015, 10(2):1197-1203.
- 26 Ling N, Gu J, Lei Z, et al. MicroRNA-155 regulates cell proliferation and invasion by targeting FOXO3a in glioma[J]. Oncol Rep, 2013, 30(5):2111-2118.
- 27 Sun J, Shi H, Lai N, et al. Overexpression of microRNA-155 predicts poor prognosis in glioma patients[J]. Med Oncol, 2014, 31:911.
- 28 Yan Z, Che S, Wang J, et al. MiR-155 contributes to the progression of glioma by enhancing Wnt/beta-catenin pathway[J]. Tumour Biol, 2015, 36(7):5323-5331.
- 29 Liu Q, Zou R, Zhou R, et al. MiR-155 regulates glioma cells invasion and chemosensitivity by p38 isoforms in vitro[J]. J Cell Biochem, 2014, 116(7):1213-1221.
- 30 Wu X, Wang Y, Yu T, et al. Blocking MIR155HG/miR-155 axis inhibits mesenchymal transition in glioma[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(9):1195-1205.
- 31 Chen W, Zhang B, Guo W, et al. miR-429 inhibits glioma invasion through BMK1 suppression[J]. J Neurooncol, 2015, 125(1):43-54.
- 32 Sun X, Li Z, Chen Y. The Potential Prognostic Value of MicroRNA-429 for Human Gliomas[J]. Ann Clin Lab Sci, 2016, 46(1):44-48.
- 33 Chen R, Liu H, Cheng Q, et al. MicroRNA-93 promotes the malignant phenotypes of human glioma cells and induces their chemoresistance to temozolomide[J]. Biol Open, 2016, 5(6):669-677.
- 34 Malekpour Afshar R, Mollaei HR, Shokrizadeh M, et al. Evaluation Expression of MicroRNA-93 and Integrin B8 in Different Types of Glioma Tumors[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(3):603-608.

[收稿日期 2018-03-08][本文编辑 谭毅]

新进展综述

雾化吸入治疗的研究进展

吴明慧, 刘 强(综述), 滕晓茗(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院星湖门诊部内科

作者简介: 吴明慧(1984-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 呼吸系统疾病的诊治。E-mail: 156372296@qq.com

通讯作者: 滕晓茗(1963-), 女, 大学本科, 学士学位, 主任医师, 研究方向: 呼吸系统疾病的诊治。E-mail: 1754225469@qq.com

[摘要] 雾化吸入治疗的目的是将药物输送到呼吸道疾病患者的上、下呼吸道内, 与其他给药方式相比, 雾化给药可达到较高的局部药物浓度, 减少全身不良反应。近年来雾化吸入制剂和技术发展迅速, 使药物在呼吸道的浓度增高, 疗效提高。该文对雾化吸入治疗的国内外研究进展进行综述。

[关键词] 雾化吸入药物; 雾化器; 治疗

[中图分类号] R 944 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)11-1167-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.11.30

Research progress of aerosol inhalation WU Ming-hui, LIU Qiang, TENG Xiao-ming. Department of Internal Medicine in Xinghu Clinic, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] The purpose of aerosol inhalation therapy is to deliver drugs to the upper and lower respiratory tracts of the patients with respiratory diseases. Compared with other administration modes, aerosol inhalation can achieve higher local drug concentration and reduce systemic adverse reactions. In recent years, aerosol inhalation

preparations and technology have been developing rapidly to increase the concentration of drugs in the respiratory tract and improve the curative effect. In this paper, we review the research progress of aerosol inhalation both at home and abroad.

[Key words] Atomized inhalation drugs; Nebulizers; Treatment

雾化吸入是利用各种类型雾化器的脉冲波、负压作用、超声波声能、超声振动薄膜的振动作用,将药物雾化成直径 $<10\ \mu\text{m}$ 的微小的雾滴或雾粒悬浮于气体中,通过吸入方式而进入呼吸道,以达到湿润粘膜、减轻黏膜充血水肿、稀释痰液、利于痰液排出以及解痉平喘等作用^[1]。与其他给药途径相比,雾化吸入使药物直接作用于靶器官,具有吸收面积大、避免肝脏首过效应、作用迅速、副作用小、疗效佳等优点,被广泛应用于内科、儿科、耳鼻喉科、妇产科、外科(围手术期的气道管理)等,而且雾化吸入无扎针的痛苦、不需要患儿刻意配合,任何年龄儿童均适用^[2]。目前,世界卫生组织(WHO)已将雾化吸入列为咽炎、咽喉炎、支气管哮喘、急慢性支气管炎、肺炎等疾病安全有效的治疗方法之一。随着雾化研究的发展,雾化器不断更新,雾化吸入制剂使用不断规范,雾化吸入治疗的安全性和疗效得到进一步提高。现将雾化治疗吸入剂、雾化器及雾化治疗应用的研究进展综述如下。

1 雾化吸入药物

1.1 既往概况 雾化吸入疗法自20世纪60年代以来,临床工作者尝试着用各种药物运用于雾化治疗,如(1)“呼三联”;(2)静脉针剂:如利巴韦林注射液、氨溴索注射液、氨茶碱注射液及两性霉素B等静脉用药针剂;(3)中药针剂:如痰热清注射液、双黄连注射液、鱼腥草注射液等中药针剂;(4)中草药的汤剂;(5)多粘菌素针剂运用于气管插管或切开耐耐药型鲍曼不动杆菌感染的治疗^[3]。其中,以“呼三联”运用最广,“呼三联”组合为地塞米松注射液+庆大霉素注射液+ α -糜蛋白酶,后来因 α -糜蛋白酶容易过敏,就改为地塞米松注射液+庆大霉素注射液+生理盐水,由于其价格低廉、药品来源广、适应症广,而被广泛应用,尤其是基层医院。

1.2 研究现况 随着研究的深入,雾化吸入药物得到进一步规范和发展,尤其是2016年中华医学会呼吸病学分会发布的《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》^[4]颠覆了一些传统观念,如共识中指出:(1)地塞米松:无雾化剂型,其吸入后产生的雾化颗粒较大,只能沉积在咽喉及大气道,导致肺内沉积率低;其结构上无亲脂性基团,水溶性大,在气道内滞留时间短,与气道黏膜组织结合少,难以通过

细胞膜与糖皮质激素受体结合而发挥作用,疗效不佳,因此,不推荐使用^[5]。(2)庆大霉素:庆大霉素是一种氨基糖苷类抗生素,主要用于革兰氏阴性菌引起的感染。即使上呼吸道继发细菌感染,也以溶血性链球菌为多见,而庆大霉素对溶血性链球菌、肺炎球菌和厌氧菌是耐药的。故庆大霉素对病毒性上呼吸道感染及其继发溶血性链球菌感染无治疗作用^[6]。且无雾化剂型,酸性的痰液的环境常影响到庆大霉素的抗菌活性,故该药用于雾化吸入有一定的局限性^[7]。同时其对气道黏膜产生刺激作用,加重上呼吸道感染,故不推荐用于雾化治疗^[4]。(3) α -糜蛋白酶:无雾化剂型,容易过敏^[8];在超声雾化时液体加热会使蛋白酶变性,会导致气道上皮鳞状化生;该药对肺组织有损伤,可使炎症加重并诱发哮喘;对视网膜毒性较大,雾化吸入时接触眼睛容易造成损伤,故不适合雾化^[4,5]。(4)静脉注射剂:其往往含有防腐剂,如酚、亚硝酸盐等,吸入后可诱发哮喘发作,且有些静脉抗生素针剂易出现过敏,故目前除妥布霉素被批准用于雾化吸入治疗囊性纤维化疾病外,其他静脉抗生素针剂均不推荐用于雾化吸入治疗;且有些静脉针剂如氨溴索注射液雾化后颗粒无法达到直径 $<10\ \mu\text{m}$ 的要求,吸入给药有可能加重气道高反应性,故不推荐该静脉针剂用于雾化吸入^[4],目前国外已有该药的雾化吸入剂型,但国内尚未上市。(5)中药汤剂:无雾化剂型、无使用治疗有效的有力证据、无配伍相关数据,不推荐雾化使用^[4]。

1.3 目前推荐使用的药物

1.3.1 吸入性糖皮质激素 是目前最强的气道局部抗炎药物,是目前治疗急慢性气道炎症常用的有效药物。其抗炎机制可分为经典途径和非经典途径,经典途径通过激素与胞质内的激素受体结合,并转运进入细胞核后影响核酸的转录而发挥抗炎作用;非经典途径是指激素与细胞膜激素受体结合而发挥抗炎作用。目前国内已上市的吸入性糖皮质激素有吸入用布地奈德混悬液(budesonide suspension for inhalation, BUD)和吸入用丙酸倍氯米松混悬液。其他如吸入用丙酸氟替卡松、环索奈德等尚未在国内上市。BUD是美国食品药品监督管理局(FDA)于2000年批准上市的第一个雾化吸入型糖皮质激素类药物^[9]。它是第二代吸入性不含卤素的糖皮质激素,

比第一代的气道选择性更强,其药物颗粒在电镜下直径为2~3 μm ,且有脂溶性和水溶性,容易通过气道上皮表面黏液层和细胞膜激素受体结合,快速发挥抗炎、抗过敏及消除黏膜水肿等作用^[10],它是临床上治疗哮喘有效、使用广泛的吸入性糖皮质激素^[11]。临床应用表明,患儿吸入BUD 1~2次/d,能有效提高肺功能,改善夜间和白天哮喘症状,且具有良好的耐受性^[12]。适用于重症支气管哮喘急性发作的治疗,尤其适用于儿童哮喘病人。BUD是目前FDA批准的唯一可用于 ≤ 4 岁儿童的吸入性糖皮质激素雾化剂型^[9]。

1.3.2 β_2 受体激动剂 是支气管扩张剂,常用有短效剂型如吸入用硫酸沙丁胺醇溶液和硫酸特布他林雾化液。它们的共同特点是起效迅速、维持时间短。有文献^[13]报道,特布他林对 β_2 受体选择性和对肥大细胞膜的稳定性作用强于沙丁胺醇。

1.3.3 抗胆碱能药物 属于M受体阻断药,可舒张支气管,解除支气管痉挛。常用的有短效吸入用异丙托溴铵溶液,吸入剂量10%~30%沉积在肺内,10~30 min起效,1~2 h达高峰,一次吸入后作用可维持6~8 h,其主要用于慢阻肺急性发作和支气管哮喘急性发作时的治疗。

1.3.4 复合制剂 吸入性复方异丙托溴铵制剂2.5 ml溶液内含有异丙托溴铵0.5 mg和硫酸沙丁胺醇3.0 mg。值得注意的是该制剂说明书提示不能与其他药品在同一雾化器中使用。

1.3.5 粘液溶解剂 吸入用乙酰半胱氨酸溶液是共识中推荐的唯一一个雾化溶液剂型的粘液溶解剂^[4],该药可调节呼吸道上皮浆液与粘液的分泌;刺激肺泡II型上皮细胞合成与分泌肺泡表面活性物质,从而液化和稀释痰液,减低痰的粘稠性,利于痰液排出。尤其适用于早期特发性肺纤维化患者,改善其肺功能^[14,15]。

1.3.6 抗菌药物 临床上用于雾化吸入的抗菌药物有妥布霉素、阿米卡星、多粘菌素E、头孢他定、氨基曲南、二性霉素等。雾化吸入抗菌药物的特点是吸入后肺部浓度高,全身不良反应少,多应用于长期有铜绿假单胞菌感染的支气管扩张和多重耐药菌感染的院内获得性肺炎,如呼吸机相关性肺炎^[16]。国外有研究^[17]报道在支气管扩张症急性加重期使用头孢他定、阿米卡星雾化吸入,2次/d,疗程7~14 d,可获较好疗效。FDA已批准妥布霉素用于雾化吸入治疗囊性纤维化疾病。目前我国尚无专供雾化吸入的抗菌药物制剂,有些静脉抗菌药物针剂中含防

腐剂,吸入后可诱发支气管哮喘的发作,不适合用于雾化吸入。

2 雾化吸入装置

2.1 射流雾化器 原理是通过压缩气体高速运动来冲撞裂解药物成微小气溶胶颗粒。特点:(1)气溶胶微粒直径更小(0.5~5 μm)^[18];(2)气雾量0.5~2 ml/min;(3)可分布到上、下呼吸道,肺内沉积量8%~12%;(4)噪音大;(5)残留药体积大^[19];(6)不适合雾化纳米悬浮液^[20]。射流雾化器有氧气驱动和压缩空气驱动二种。刘德义等^[21]在治疗哮喘、慢性阻塞性肺疾病等疾病的多项研究中,提示氧气驱动雾化优于空气压缩雾化。国外的一项荟萃分析^[22]也提示,应用氦气-氧气混合气体(70:30)驱动雾化吸入 β_2 受体激动剂治疗儿童和成人急性哮喘,可获得较好的效果。

2.2 超声雾化器 原理是由雾化器底部晶体换能片将电能转换为超声波声能,而使药液剧烈振动成无数微小气溶胶颗粒。特点:(1)气溶胶微粒直径为3.7~10.5 μm ;(2)释放雾粒量大于射流雾化器,并可根据需要调节雾化量;(3)气雾量1~2 ml/min;(4)分布以上呼吸道为主,肺内沉积量2%~12%;(5)噪音小;(6)由于超声的剧烈震荡可使雾化容器中的液体加温,故可能影响某些药物中所含蛋白质或肽类化合物的结构和稳定性^[23],如BUD说明书提出不推荐使用超声雾化器。

2.3 振动筛孔雾化器 原理采用超声振动薄膜使药液剧烈振动,同时通过挤压技术使药液通过固定直径的微小筛孔,形成无数细小颗粒释出。特点:(1)产生的颗粒大小取决于筛孔的直径;(2)残留量少,有效沉积率高,更适合雾化纳米粒子混悬液^[20];(3)该装置减少超声振动药液产热的影响,对吸入药物的影响较少,是目前雾化效率最高的雾化器;(4)雾化过程中可以随时增加药物剂量;(5)价格较贵;(6)筛孔容易滋生微生物,需要定期清洗^[23]。

3 雾化吸入的临床应用

3.1 感冒后咳嗽 往往是感冒后炎症诱导的气道高反应性、粘液分泌增多及纤毛清除功能损伤有关^[24],治疗用BUD雾化,1~2 mg/次,1~2次/d,必要时可配合支气管舒张剂。

3.2 耳鼻咽喉科急慢性炎症性疾病 急性炎症性疾病:急性咽炎、急性咽喉炎、急性会厌炎、急性扁桃体炎等耳鼻咽喉科急性炎症性疾病;慢性炎症性疾病:如慢性鼻炎、慢性鼻窦炎、腺样体肥大、咽喉部慢性炎症性及水肿性病变;鼻窦炎鼻息肉手术、腺样体切

除术、扁桃体切除术等鼻咽喉部手术后^[25];变应性鼻炎-哮喘综合征、上气道咳嗽综合征、咽喉反流病^[26]、阿司匹林不耐受三联征、变应性咳嗽、咳嗽变异性哮喘、嗜酸性粒细胞支气管炎、会厌-喉高度水肿(如药物过敏或气管插后)均可用BUD雾化,1~2 mg/次,1~2次/d,疗程7~10 d。

3.3 儿科疾病 如感染后咳嗽、咳嗽变应性哮喘、支气管哮喘急性期和非急性发作期、婴幼儿喘息急性期和缓解期、急性喉气管支气管炎、支气管发育不良、支原体性气管肺炎急性期和恢复期、气管插管术中和术后均可以给予雾化治疗。具体方案:感染后咳嗽、咽喉部急慢性炎症,可给予BUD雾化,0.5~1 mg/次,使用频率及时间依病情而定,一般疗程不超过3周;婴幼儿喘息、支气管哮喘、喘息性支气管炎急性发作期时,轻度者可给予BUD 1 mg/次+吸入用硫酸沙丁胺醇溶液(体重<20 kg则1.25 ml/次、体重>20 kg则2.5 ml/次)或硫酸特布他林雾化液(体重<20 kg则2.5 mg/次、体重>20 kg则5 mg/次),4 h或6 h后重复给药,直到症状缓解;中、重度者可给予BUD 1 mg/+吸入用沙丁胺醇溶液+吸入用异丙托溴铵溶液(体重<20 kg则0.5 ml/次、体重>20 kg则0.75 ml/次),连续3次。如为肺炎,痰黏稠不易咳出,可给予吸入用乙酰半胱氨酸溶液(富露施)3 ml/次,1~2次/d,疗程5~10 d。气管插管前30 min给予BUD 1.0 mg雾化吸入1次,拔管后再雾化吸入1次,0.5~1.0 mg/次,4~6次/d,依患儿病情及拔管后喉部水肿恢复情况而定,一般气管插管术中和术后使用BUD 3~5 d。

3.4 成人支气管哮喘、喘息性支气管炎、慢性支气管炎急性发作期 方案1:先雾化吸入性硫酸沙丁胺醇溶液5~10 mg,如哮喘不缓解再用吸入性硫酸沙丁胺醇溶液5 mg+吸入用异丙托溴铵溶液0.5 mg,之后还可以BUD 2 mg雾化。方案2:BUD 1 mg+硫酸沙丁胺醇溶液5 mg+吸入用异丙托溴铵溶液0.5 mg。肺炎,痰粘不易咳出者可用吸入用乙酰半胱氨酸(富露施)雾化0.3 g/次,2次/d。

3.5 支气管扩张 多见于儿童和青年,是各种原因引起的支气管管壁的病理性和永久性扩张,导致反复出现化脓性感染的气道慢性炎症,可导致呼吸功能障碍和慢性肺源性心脏病^[27]。临床上表现为慢性咳嗽、咳脓痰和(或)反复咯血。由于病情反复发作,经常使用抗菌药物等原因,加上由于支气管结构破坏、痰液引流不畅,使得气道内以铜绿假单胞菌为常见的多重耐药菌长期存在,导致众多抗菌药无效,

治疗十分困难。除了全身静脉用药外,可以辅助雾化吸入治疗,以增加疗效。FDA批准妥布霉素用于吸入治疗囊性纤维化疾病。有研究报道在支气管扩张急性加重期使用妥布霉素、阿米卡星、多粘菌素E等雾化吸入,2次/d,疗程7~14 d,可取得较好的效果^[17]。

3.6 慢性阻塞性肺疾病 简称为慢阻肺,是以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限多呈进行性发展,与气道和肺组织对上下呼吸道感染、空气污染、吸烟或吸入变应原的异常慢性炎症反应有关。急性发作期患者咳嗽、咳痰、气短、气紧及喘息加重。在口服及静脉用药基础上配合雾化治疗,可获较好疗效。严重喘息者可给予沙丁胺醇5 mg或异丙托溴铵0.5 mg,若疗效不显著。可用沙丁胺醇10 mg+异丙托溴铵0.25~0.5 mg雾化吸入。单独雾化吸入BUD可替代口服糖皮质激素治疗慢阻肺,3 mg,2次/d;或2 mg,1次/6 h,能达到与静脉注射甲泼尼龙40 mg相当的疗效^[28]。

3.7 其他 国外有研究^[29]报道,对于气管插管或切开后感染铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌,用妥布霉素、多粘菌素E或阿米卡星雾化可提高患者的治愈率,降低机械通气时间^[30],气管插管或切开后感染鲍曼不动杆菌,静脉用药联合多粘菌素雾化可获得较好的疗效。但也有荟萃分析^[31]报道雾化抗菌药物在机械通气时间、微生物清除率、住ICU时间和病死率等方面比较差异均无统计学意义。因此,对气管插管和切开后肺炎的雾化抗菌药物治疗作用还需更多的临床研究证据,目前尚不能作为常规方法予以推荐,仍以静脉抗菌药物为主。

4 结语

雾化吸入给药具有覆盖吸收表面积大、药物用量少、起效迅速、避免肝首过效应、无扎针痛苦、全身副作用小及使用方便等优点。雾化吸入在临床上得到广泛应用,但目前吸入专用制剂尚少见,国内不少临床工作者尝试使用各种中药或西药静脉针剂、干粉剂以及中草药汤剂来进行雾化吸入,这存在一定风险性,如超说明书用药,易致过敏以及制剂中添加物诱发哮喘等不良反应。另外,这些药物雾化后能否形成0.5~10 μm雾粒以及其稳定性、安全性、有效性如何尚有待作进一步研究。目前一些吸入用制剂价格较贵,如BUD为17.35元/支,也限制其在基层医院的广泛应用。未来的一些新制剂如脂质体、纳米粒、纳米乳等雾化吸入剂型以及智能型雾化器、定量液体吸入器的开发具有良好的前景,如何开发出既便宜又适合雾化吸入治疗的制剂是医疗界仍需努力的方向。

参考文献

- 1 韩飞,黄潇,赵志冬,等.肺部药物传递系统-雾化吸入剂的研究现状及分析[J].中华中医药杂志,2014,29(7):2084-2088.
- 2 申昆玲,李云珠,李昌崇,等.糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识[J].临床儿科杂志,2014,32(6):504-511.
- 3 Fiel SB. Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis: an update[J]. Expert Rev Respir Med,2014,8(3):305-314.
- 4 中华医学会呼吸病学分会专家组.雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识[J].中华医学杂志,2016,96(34):2696-2708.
- 5 冯玉麟.成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家共识[J].中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(2):105-110.
- 6 滕晓茗,高秀娟,刘强,等.3%高渗盐水联合利巴韦林雾化治疗上呼吸道感染的治疗观察[J].中国临床新医学,2015,8(11):1047-1049.
- 7 李飞娥,杜光.雾化吸入庆大霉素注射液的临床应用综述[J].中国药房,2016,27(3):430-432.
- 8 孙志才.患儿雾化吸入糜蛋白酶过敏,父母吸入药雾亦过敏[J].新医学杂志,2001,32(12):760.
- 9 申昆玲,邓力,李云珠,等.糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识(2014年修订版)[J].临床儿科杂志,2014,32(6):504-511.
- 10 赖克方,刘定娟.激素敏感性咳嗽的临床特征与治疗[J].中国临床医生,2014,42(7):8-10.
- 11 Melani AS. Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian Appraisal[J]. Respir Care, 2012, 57(7): 1161-1174.
- 12 刘传合.儿童支气管哮喘诊断与管理的新观点[J].中华围产医学杂志,2015,18(10):746-748.
- 13 申昆玲,邓力,李云珠,等.支气管舒张剂在儿童呼吸道常见疾病中应用的专家共识[J].临床儿科杂志,2015,33(4):373-379.
- 14 Homma S, Azuma A, Taniguchi H, et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respirology, 2012, 17(3): 467-477.
- 15 Sakamoto S, Muramatsu Y, Satoh K, et al. Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study[J]. Respirology, 2015, 20(3): 445-452.
- 16 Restrepo MI, Keyt H, Reyes LF. Aerosolized Antibiotics[J]. Respir Care, 2015, 60(6): 762-773.
- 17 Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(6): 562-584.
- 18 Sheth P, Stein SW, Myrdal PB, et al. The influence of initial atomized droplet size on residual particle size from pressurized metered dose inhalers[J]. Int J Pharm, 2013, 455(1-2): 57-65.
- 19 王兆东,邓家华,周建平,等.呼吸道药物递送-雾化吸入剂的研究进展[J].世界临床药物,2011,32(5):316-326.
- 20 Beck-Broichsitter M, Knuedeler MC, Schmehl T, et al. Following the concentration of polymeric nanoparticles during nebulization[J]. Pharm Res, 2013, 30(1): 16-24.
- 21 刘德义,马胜喜,刘雨婷.不同雾化吸入方式在慢性阻塞性肺疾病肺部感染患者中的应用[J].中华医院感染学杂志,2014,24(14):3487-3489.
- 22 Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven β_2 -agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014, 112(1): 29-34.
- 23 赵德育,不同雾化吸入装置特点及使用要点[J].中国实用儿科杂志,2016,31(12):895-898.
- 24 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.
- 25 Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 10(10): 628-631.
- 26 Saritas Yuksel E, Vaezi MF. New developments in extraesophageal reflux disease[J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2012, 8(9): 590-599.
- 27 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组.成人支气管扩张症诊治专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(7):485-492.
- 28 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版)[J].国际呼吸杂志,2014,34(1):1-11.
- 29 Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria[J]. Chest, 2013, 144(6): 1768-1775.
- 30 Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of Adjunctive Aerosolized Antimicrobial Therapy in the Treatment of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii Ventilator-Associated Pneumonia[J]. Respir Care, 2012, 57(8): 1226-1233.
- 31 Zampieri FG, Nassar AP Jr, Gusmao-Flores D, et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2015, 19: 150.

[收稿日期 2018-05-05][本文编辑 谭毅]