

· 专家共识 ·

编者按 呼吸系统疾病是严重危害人民健康的常见病、多发病,给社会和国民经济带来沉重负担,同时还伴随着临床不合理用药问题。雾化吸入疗法是呼吸系统相关疾病的重要治疗手段之一,因其临床应用优势被国内外广泛使用。在我国,很多基层医院,甚至大型综合医院由于医务人员对雾化吸入疗法及其药物应用认识不足,临床应用中存在许多不合理用药现象。在这种形式下加强雾化吸入药物的规范管理与合理使用尤为重要!

基于此,由中华医学会临床药学会和中国药理学学会发起,中华医学会临床药学会合理用药学组组织了“2018 年度全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班——雾化吸入疗法合理用药专家研讨会”,正式启动“雾化吸入疗法合理用药专家共识”撰写项目(简称“共识”)。会议由中国药理学学会主办、《医药导报》编辑部承办,2018 年 6 月 23 日在山东省临沂市召开。本次会议确定了编写专家组成员,并对“共识”大纲进行专业细致的研讨。2018 年 7 月 10 日在湖北省武汉市确定“共识”大纲内容。2018 年 11 月 3 日在湖北省武汉市召开“中华医学会临床药学会第三届委员会第二次全体委员会议”上进行“共识”中期审稿,委员及学组专家对“共识”初稿内容进行逐条修订,并提出近 50 条专业修改建议,对“共识”内容的准确性与药学特色进行了严格的把关。经过多次专家审稿和修订,2018 年 12 月 8 日在河南省郑州市召开“中华医学会临床药学会第三届委员会第三次全体委员会议”,对“共识”的内容进行最后修订,得到编委会专家组的一致认可而最终定稿。

本“共识”在中华医学会临床药学会、中国药理学学会、中华医学会临床药学会合理用药学组专家,以及游一中教授为代表的专家顾问组共同努力下完成编写,旨在提高我国雾化吸入疗法合理用药水平,造福广大患者!

雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019 年版)

中华医学会临床药学会《雾化吸入疗法合理用药专家共识》编写组

关键词 雾化吸入;雾化吸入疗法;合理用药;专家共识

中图分类号 R974;R56

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)02-0135-12

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.02.001

雾化吸入是一种以呼吸道和肺为靶器官的直接给药方法,具有起效快、局部药物浓度高、用药量少、应用方便及全身不良反应少等优点,已作为呼吸系统相关疾病重要的治疗手段。但雾化吸入疗法的不规范使用不仅会直接影响治疗效果,更可能带来安全隐患,威胁患者生命健康。为进一步促进雾化吸入药物在临床的合理应用,维护患者健康,中华医学会临床药学会携手全国药学领域知名专家,结合我国医疗卫生实践,制定出符合我国国情的雾化吸入疗法合理用药专家共识。本共识可以为各级医疗机构医务工作者开展规范的雾化吸入治疗提供参考。

1 常用雾化吸入装置的正确选择

雾化吸入装置是一种将药物转变为气溶胶形态,并经口腔(或鼻腔)吸入的药物输送装置^[1]。小容量雾化器是目前临床最为常用的雾化吸入装置,其储液容量一般小于 10 mL。根据发生装置特点及原理不同,目前临床常用雾化器可分为射流雾化器(jet nebulizers)、超声雾化器(ultrasonic nebulizers)和振动筛孔雾化器(mesh nebulizers)3 种。

1.1 射流雾化器 射流雾化器适用于下呼吸道病变

或感染、气道分泌物较多,尤其伴有小气道痉挛倾向、有低氧血症严重气促患者。气管插管患者常选用射流雾化器雾化吸入支气管舒张剂治疗支气管痉挛,然而气管插管可影响气溶胶进入下呼吸道,若欲达到相同的疗效,一般需要较大的药物剂量^[2]。

1.2 超声雾化器 超声雾化器工作时会影响混悬液(如糖皮质激素雾化吸入制剂)雾化释出比例,并可使容器内药液升温,影响蛋白质或肽类化合物的稳定性^[3-4]。超声雾化器的释雾量较大,但由于药物容量大,药雾微粒输出效能较低,不适用于哮喘等喘息性疾病的治疗^[5]。

1.3 振动筛孔雾化器 振动筛孔雾化器是通过压电陶瓷片的高频振动,使药液穿过细小的筛孔而产生药雾的装置,减少超声振动液体产热对药物的影响。筛孔的直径可决定产生药雾颗粒的大小。振动筛孔雾化器雾化效率较高且残留药量较少(0.1~0.5 mL),并具有噪音小、小巧轻便等优点。与射流雾化器和超声雾化器比较,震动筛孔雾化器的储药罐可位于呼吸管路上方,方便增加药物剂量。

2 雾化吸入疗法合理用药

2.1 雾化吸入疗法合理用药基本原则

2.1.1 雾化吸入疗法的特点及作用机制 雾化吸入疗法是应用雾化吸入装置,使药液形成粒径 0.01 ~ 10 μm的气溶胶微粒,被吸入并沉积于气道和肺部,发挥治疗作用。雾化颗粒直径对药物沉积位置有直接影响,有效雾化颗粒直径应在 0.5~10 μm。其中粒径 5~10 μm 的雾粒主要沉积于口咽部,粒径 3~<5 μm 的雾粒主要沉积于肺部,粒径<3 μm 的雾粒 50%~60%沉积于肺泡。

2.1.2 雾化吸入药物的理化特性 药物经雾化吸入后可产生局部及全身作用,理想的雾化吸入药物主要在肺部和气道产生作用,而作用于全身的副反应少,在理化特性上具有“两短一长”的特点,即在气道黏膜表面停留时间短、血浆半衰期短和局部组织滞留时间长。

临床常用雾化吸入药物主要有吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS)、短效 β₂ 受体激动剂 (short-acting beta 2 receptor agonists, SABA),短效胆碱 M 受体拮抗剂 (short-acting muscarinic antagonist, SAMA) 和黏液溶解剂等几大类。

2.1.3 雾化吸入药物配伍与常用雾化联合方案 《Trissel 混合组分的稳定性》和 Trissel 的两个临床药剂学数据库提供国内外多种雾化吸入药物的配伍数据,包括各种药物在同一雾化器中配伍使用的相容性和稳定性数据(表 1)^[6-7]。表 1 中除布地奈德、沙丁胺醇、异丙托溴铵、乙酰半胱氨酸外,其余药物国内目前无专用雾化吸入制剂。目前临床常用雾化吸入联合方

案见表 2。

2.1.4 非雾化吸入制剂不推荐用于雾化吸入治疗 非雾化吸入制剂用于雾化吸入治疗属于超说明书用药,临床比较普遍,但存在较大的安全隐患,故不推荐以下使用。①不推荐以静脉制剂替代雾化吸入制剂使用。静脉制剂中常含有酚、亚硝酸盐等防腐剂,吸入后可诱发哮喘发作。而且非雾化吸入制剂的药物无法达到有效雾化颗粒要求,无法经呼吸道清除,可能沉积在肺部,从而增加肺部感染的发生率。如盐酸氨溴索注射液,国内尚无雾化吸入剂型。②不推荐传统“呼三联”方案(地塞米松、庆大霉素、α-糜蛋白酶)。“呼三联”药物无相应雾化吸入制剂,无充分安全性证据,且剂量、疗程及疗效均无统一规范。③不推荐雾化吸入中成药。中成药因无雾化吸入制剂,所含成分较多,安全性有效性证据不足。④因无雾化吸入剂型而不推荐使用的其他药物还包括:抗病毒药物、干扰素^[2]、低分子肝素^[8-9]、氟尿嘧啶、顺铂、羟喜树碱、生物反应调节剂(如白细胞介素-2、贝伐单抗)^[10-11]等。

2.2 常见雾化吸入药物的临床合理应用

2.2.1 ICS

①药理作用机制。糖皮质激素 (glucocorticoids, GS) 抗炎作用基本机制可分为经典途径(基因途径)和非经典途径(非基因途径)^[12-13]。经典途径指 GS 易通过细胞膜进入细胞,与细胞质内糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 结合形成活化的 GS-GR 复合物,进入细胞核内启动基因转录,引起转录增加或

表 1 常用雾化吸入药物的配伍

| | 沙丁 胺醇 | 阿福 特罗 | 肾上 腺素 | 福莫 特罗 | 左旋沙 丁胺醇 | 间羟异丙 肾上腺素 | 布地 奈德 | 色甘酸 | 异丙托 溴铵 | 乙酰半 胱氨酸 | 多粘 菌素 | 妥布 霉素 | 氯化钠 溶液 | α- 链道酶 |
|----------|----------|-----------------|----------|----------|-----------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|----------|-----------|-----------|
| 沙丁胺醇 | | NI | NI | NI | NI | NI | C | C | C | NI | C | C | NI | X |
| 阿福特罗 | NI | | NI | NI | NI | NI | C ^{*1} | NI | C ^{*1} | C ^{*1} | NI | NI | NI | X |
| 肾上腺素 | NI | NI | | NI | NI | NI | NI | C | NI | NI | NI | NI | NI | X |
| 福莫特罗 | NI | NI | NI | | NI | NI | C | NI | NI | NI | NI | NI | NI | X |
| 左旋沙丁胺醇 | NI | NI | NI | NI | | NI | C | C ^{*1} | C ^{*1} | NI | NI | NI | NI | X |
| 间羟异丙肾上腺素 | NI | NI | NI | NI | NI | | NI | C | C | NI | NI | NI | NI | X |
| 布地奈德 | C | C ^{*1} | NI | C | C | NI | | C | C | C | NI | X | NI | X |
| 色甘酸 | C | NI | C | NI | C ^{*1} | C | C | | C | C | NI | X | NI | X |
| 异丙托溴铵 | C | C ^{*1} | NI | NI | C ^{*1} | C | C | C | | C | NI | C | NI | X |
| 乙酰半胱氨酸 | NI | C ^{*1} | NI | NI | NI | NI | C | C | C | | C | NI | NI | X |
| 多粘菌素 | C | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | C | | CD | NI | X |
| 妥布霉素 | C | NI | NI | NI | NI | NI | X | X | C | NI | CD | | NI | X |
| 氯化钠溶液 | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | | X |
| α-链道酶 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |

C:有临床研究确证特定混合物的稳定性和相容性;^{*1}C:来自生产厂家的报告确证特定混合物的稳定性和相容性,在许多情况下,这些例子不适用于综述,通过包装内的说明或与厂家直接沟通确认;X:有证据确认或建议,特定混合物不能配伍;NI:评价配伍

稳定性证据不充分,除非将来有证据证明可行;CD₂:配伍稳定性数据有争议

减少,改变介质相关蛋白的水平,对炎症反应所必需的细胞和分子产生影响而发挥抗炎作用。经典途径属于延迟反应,一般需要数小时起效。非基因途径是 GS 直接作用于细胞膜受体,数分钟起效。膜受体的数量仅占受体总量的 10%~25%,且解离常数远高于细胞质受体的解离常数。因此,需要大剂量 ICS 才能启动非经典途径。

| 表 2 常用雾化联合方案 | |
|--------------|-----------------------------|
| 联合类型 | 雾化方案 |
| 两联雾化 | SABA+SAMA,ICS+SABA,ICS+SAMA |
| | 乙酰半胱氨酸+ICS,乙酰半胱氨酸+SAMA, |
| | 乙酰半胱氨酸+SABA |
| 三联雾化 | ICS+SABA+SAMA |
| | ICS+SABA+乙酰半胱氨酸 |
| | ICS+ SAMA+乙酰半胱氨酸 |
| 四联雾化 | ICS+SABA+SAMA+乙酰半胱氨酸 |

②药学特性。理想的 ICS 应包括以下几个特点:空气动力学粒径<5 μm,口服生物利用度低,受体亲和力高,肺内滞留时间长,蛋白结合率高,系统清除快等。

ICS 体内过程:ICS 吸入后,部分经气道在肺部沉积而发挥肺部的抗炎效应,而其他大部分沉积在口咽部。ICS 生物利用度(systemic bioavailability)是经气道吸收入血(肺生物利用度)和经肠道吸收入血(口服生物利用度)的总和^[14],具体代谢过程见图 1。

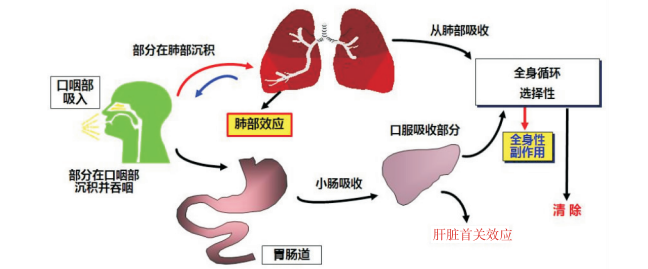


图 1 ICS 体内代谢过程

颗粒粒径:吸入药物在肺内的分布取决于空气动力学粒径,其影响因素包括物理粒径、晶型、外形、密度等。一般体外测定为物理粒径,如电镜下,丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松均为长约 10 μm 的针状微粒,布地奈德为粒径 2.0~3.0 μm 球状颗粒可能更适合肺内分布^[15]。

受体亲和力与抗炎活性:气道上皮细胞和支气管血管细胞均有丰富的 GR^[16]。ICS 与肺部 GR 结合产

生有益效应,与肺外 GR 结合则常产生有害效应。不同 ICS(活性成分)的受体亲和力不同(表 3)。亲和力大小显示抗炎活性强弱,与微粒粒径、脂溶性、脂质结合率等共同作为确定剂量的指标。

亲脂性、酯化作用和分布容积:ICS 肺滞留时间延长可增强肺局部抗炎作用,与本身亲脂性和酯化作用相关^[17]。目前临床常用的 ICS 均具有相对较高的亲脂性,亲脂性高的 ICS 易穿过靶细胞膜,与细胞质内 GR 结合。亲脂性过高可导致分布容积增大,不利于 ICS 在水/酯相间组织转运,使半衰期延长而增加体内药物蓄积风险,因此要求 ICS 有适度亲脂性和亲水性。具有酯化作用的药物可在气道组织与脂类物质可逆性结合,形成长链脂肪酸复合物贮存于细胞质中,相当于在靶组织中提供 ICS 的缓释储库,使其肺滞留时间延长^[14,18]。

前体药物:前体药物是指在体外活性较小或者无活性的化合物,进入体内经酶催化或者非酶作用,迅速释放出活性物质而发挥药理作用的化合物^[19]。丙酸倍氯米松为前体药物,在体内催化酶作用下水解为活性代谢物 17-单丙酸倍氯米松。但这种催化酶在人体许多组织,如肝脏、结肠、胃、乳腺和脑组织也有表达^[20]。因此,在肺外组织中活化、且与受体高亲和力的 17-单丙酸倍氯米松潜在的全身不良反应风险需要警惕。

目前中国已上市的雾化吸入用 ICS 有布地奈德、丙酸倍氯米松和丙酸氟替卡松,作用机制及适应证、禁忌证等相似,但也存在药效学、药动学等差异(表 3)^[5,21-28]。

③国内常见 ICS 的临床应用及推荐用法^[21,28-36]。ICS 在临床应用较为广泛,许多诊疗指南或专家共识均进行推荐,见表 4。

2.2.2 SABA ①作用机制。SABA 通过兴奋气道平滑肌和肥大细胞膜表面的 β₂受体,活化腺苷酸环化酶(AC),增加细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的合成,舒张气道平滑肌,稳定肥大细胞膜而发挥作用。ICS 与 SABA 联合应用时具有协同作用,ICS 可上调 β₂受体表达,减少因 β₂受体下调导致的 β 激动剂耐受性,而 SABA 可促进糖皮质激素受体易位,增加其抗炎作用。②药学特性。特布他林雾化溶液经吸入后,在数分钟内起效,1.0 h 达到峰值,疗效持续 4~6 h,主要用于缓解症状,按需使用。沙丁胺醇数分钟内起效,1.0~1.5 h 达到峰值,疗效持续 3~6 h^[37]。③国内常用雾化吸入用 SABA 的临床应用及推荐用法。目前中国已上市的

SABA 有特布他林和沙丁胺醇,临床应用和推荐剂量可 参见表 4。

表 3 常用 ICS 药效学和药动学特点

| 药品名称 | 首关效应 | 受体亲和力 | 起效时间 | 亲水性/ | 亲脂性 | 血浆蛋白 | 总清除率/ | 清除半衰期/ | 生物利用度/% | | 酯化作用 |
|------------------------|----------|---------|-------|--|--------|-------|------------------------------------|---------|---------|-------|------|
| | 发生率/% | (RRA) | | ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) | (logP) | 结合率/% | ($\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$) | h | 口服 | 肺 | |
| 丙酸倍氯米松 / 17-单丙酸倍氯米松 | 60~70/NA | 40/1345 | 3 d 内 | 0.13 | 4.40 | 87/NA | 150/120 | 0.5/2.7 | 13/26 | 20/36 | 无 |
| 布地奈德 | 90 | 940 | 3 h | 16 | 3.24 | 88 | 84 | 2.8 | 11 | 28 | 有 |
| 丙酸氟替卡松 | 99 | 1800 | 12 h | 0.14 | 4.20 | 90 | 69 | 7.8 | ≤1 | 26 | 无 |

LogP:油水分配系数,LogP 值越大,亲脂性越强,反之,则亲水性越强;亲水性决定 ICS 透过气道黏液层的速度,原药亲水性越好,透过气道黏液层的速度越快,故仅比较原药分子,未涉及代谢产物;RRA:relative receptor affinity compared with dexamethasone (RRA=100)

表 4 常见雾化吸入 ICS 和支气管舒张剂的临床应用及推荐给药方案

| 疾病分类 | ICS | 支气管舒张剂 |
|----------------|--|--|
| 支气管哮喘 | | |
| 急性发作期 | ①成人:在哮喘发作或症状加重的初期,雾化吸入支气管舒张剂联合大剂量 ICS(2~4 倍基础剂量)可以替代或部分替代全身应用糖皮质激素 ^[21] 。②儿童:轻中度:在吸入 SABA 的基础上联用雾化吸入大剂量布地奈德(每次 1 mg)作为起始治疗,bid,或必要时 4~6 h 重复给药 1 次,根据病情恢复情况酌情延长给药间隔时间,维持 7~10 d ^[5] 。中重度:在第 1~2 小时起始治疗中,联用雾化吸入大剂量布地奈德(每次 1 mg,每 30 min 雾化吸入 1 次,连用 3 次)能显著减少住院治疗率和口服糖皮质激素的使用,并有效改善肺功能 ^[5] ,在非危及生命哮喘急性发作可替代或部分替代全身用糖皮质激素 | 首选雾化吸入 SABA,中重度哮喘急性发作推荐联合应用 SAMA 和 SABA ^[29] 。①SABA,成人:推荐初始治疗第 1 小时,间断(每 20 min)或连续雾化给药,随后根据需要间断给药(每 4 h 1 次)。儿童:雾化吸入沙丁胺醇雾化液或特布他林雾化液 2.5~5.0 mg。②SAMA,异丙托溴铵:成人及>5 岁儿童:每次 0.5 mg,每天 3 或 4 次;<5 岁儿童:每次 0.25 mg,每天 3 或 4 次 |
| 慢性持续期 | ①成人:对于病情较重、需较大剂量治疗的患者,可使用雾化吸入 ICS ^[30] 。②儿童:起始治疗剂量,每次 0.5~1.0 mg,bid,1~3 个月后进行评估 ^[5] | 任何控制治疗级别的哮喘患儿均可按需使用 SABA 以缓解症状。 |
| 慢性阻塞性肺疾病(COPD) | | |
| 急性加重期 | 每天雾化吸入布地奈德 6~8 mg(每次 3 mg,bid,或每次 2 mg,q6h),能达到与静脉注射甲泼尼龙(40 mg)相当的疗效,疗程 10~14 d,根据病情加重严重程度,调整剂量和疗程 ^[21] | 初始治疗方案可选择 SABA 联合或不联合 SAMA,中重度推荐联合应用 SABA 和 SAMA ^[31] 异丙托溴铵:每次 0.5 mg,每天 3 或 4 次。按个体调整剂量。复方异丙托溴铵溶液:成人及 12 岁以上青少年每次 2.5~5 mL,每天 3 或 4 次 |
| 稳定期 | 雾化吸入 ICS 适用于年老体弱、吸气流速较低、疾病程度较重、使用干粉吸入器存在困难的患者 ^[21] 。布地奈德每次 1 mg,bid,长期应用 ^[32] | — |
| 支气管扩张症 | | |
| 急性加重期 | 除使用抗菌药物外,可按需使用支气管舒张剂和 ICS 雾化治疗 ^[21] 。布地奈德每次 3 mg,bid,或布地奈德每次 2 mg,q6h,疗程 10~14 d ^[28] | 使用的药物和剂量可参照 COPD 急性加重期部分 |
| 慢性支气管炎 | | |
| 急性发作期 | 布地奈德每次 3 mg,bid,或布地奈德每次 2 mg,q6h,疗程 10~14 d ^[28] | 对于症状显著、常规治疗效果欠佳者可使用雾化吸入 ICS、支气管舒张剂和祛痰药 ^[21] 。具体可参考 COPD 部分用法。 |
| 婴幼儿喘息(如毛细支气管炎) | ①重度:布地奈德每次 1.0 mg 和支气管舒张剂联合吸入。如病情需要可每 20 min 1 次,连续 3 次,雾化吸入间隔时间可逐渐延长为 4,6,8 至 12 h;②中度:给予上述联合用药,每天 2 次,连续 2~3 d。③年龄<3 岁哮喘高危儿,需长期雾化吸入布地奈德,起始剂量 1.0 mg·d ⁻¹ ,逐渐减量,每 1~3 个月调整方案,直至最小有效维持剂量(布地奈德为 0.25 mg·d ⁻¹),疗程个体化,酌情吸入 3,6,9 或 12 个月 ^[21] | SABA:特布他林,体质量<20 kg,每次 2.5 mg,体质量≥20 kg,每次 5.0 mg,每 6~8 h 1 次。沙丁胺醇,<5 岁,每次 2.5 mg,用药间隔视病情轻重而定。SAMA:与 ICS、SABA 联用,可有效缓解喘息症状。体质量≤20 kg(6 岁),每次 0.25 mg,>20 kg,每次 0.5 mg,一般可用 5~7 d ^[33] |
| 支原体肺炎 | | |
| 急性期 | 在应用大环内酯类药物治疗肺炎支原体感染时,同时给予 ICS 雾化吸入辅助治疗,可减轻气道炎症反应 ^[5] 。如有明显咳嗽、喘息、胸部 X 光片肺部有 | 与布地奈德联用,其中支气管舒张剂雾化吸入,bid。用 1~3 周 ^[5] |

明显炎症反应及肺不张,应用布地奈德每次 0.5~1.0 mg,bid,同时联合使用支气管舒张剂,使用 1~3 周^[21]

续表 4 常见 ICS 和支气管舒张剂的临床应用及推荐给药方案

| 疾病分类 | ICS | 支气管舒张剂 |
|----------------|--|---|
| 恢复期 | 如有气道高反应性或胸部 X 线片有小气道炎症病变,或肺不张未完全恢复,可以用 BUD 混悬液雾化吸入,0.5~1.0 mg·d ⁻¹ ,1~3 个月后复查 ^[5] | — |
| 气管插管术中和术后 | 根据患儿年龄,分别于插管前 30 min 雾化吸入布地奈德 1 次,拔管后雾化吸入布地奈德,每 30 min 1 次,每次 0.5~1.0 mg,每天 4~6 次;依据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 ICS 3~5 d ^[21] | — |
| 急性会厌炎、喉炎 | 布地奈德每次 2.0~4.0 mg,每 0.5 h 重复 1 次,若 2 或 3 次后呼吸困难不能缓解,应及时做气管切开 ^[21] | — |
| 急性咽炎 | 布地奈德每次 1.0~2.0 mg,每天 1 或 2 次,疗程为 7~10 d ^[21] | — |
| 围手术期气道管理 | 对于合并危险因素的手术患者,推荐在术前 3~7 d 和术后 3~7 d 雾化吸入布地奈德,每次 2.0 mg,每天 2 或 3 次 ^[21] | 对于存在高危因素的患者,建议术前 3~7 d 开始使用异丙托溴铵,每次 0.5 mg,每隔 6 h 雾化吸入一次,手术当天进入手术室之前雾化吸入;术后 24 h 内建议及早雾化吸入,24 h 后建议每隔 6 h 雾化吸入一次,建议连续用药 7 d ^[34] |
| 人工气道管理 | 定期评估并调整气道湿化和痰液引流措施可有效避免气道痰痂形成。布地奈德 1 mg,每天 2 或 3 次。严重哮喘或气道痉挛,在积极处理原发病及诱发困难时,可配合布地奈德 2 mg,bid ^[35] | 异丙托溴铵,每次 0.5 mg,每天 2 或 3 次 ^[35] |
| 咳嗽变异性哮喘(CVA) | 成人:布地奈德每次 1.0~2.0 mg,bid,疗程一般不少于 8 周 ^[21] 。儿童:布地奈德每次 0.5~1.0 mg,每天 1 或 2 次,疗程一般不少于 8 周 ^[5] | 药物剂量与典型哮喘相同 |
| 嗜酸粒细胞性支气管炎(EB) | 成人:布地奈德每次 2.0 mg,bid,应用>8 周 ^[21] 。儿童:布地奈德每次 0.5~1.0 mg,bid,持续应用≥8 周 ^[5] | — |
| 变异性咳嗽(AC) | 成人:布地奈德每次 2.0 mg,bid,持续治疗>4 周 ^[21] 。儿童:布地奈德每次 0.5~1.0 mg,bid,ICS 持续治疗需>4 周 ^[5] | — |
| 感染后咳嗽(PIC) | 成人:布地奈德每次 2.0 mg,每天 2 或 3 次 ^[21] 。儿童:布地奈德每次 0.5~1.0 mg,使用频次依病情而定,疗程 2~3 周 ^[5] | — |
| 急性喉气管支气管炎 | 多数研究选择雾化吸入布地奈德的初始剂量为 1.0~2.0 mg,此后每 12 h 雾化吸入 1.0 mg。也有研究应用每次 2 mg,q12 h,每天最多 4 次 ^[21] | — |
| 支气管肺发育不良(BPD) | 雾化吸入布地奈德防治 BPD 的剂量和疗程不明确,有研究采用雾化吸入布地奈德每次 0.5 mg,bid,共 14 d ^[5] | 雾化吸入特布他林或沙丁胺醇 2.5~5.0 mg,每 6~8 h 1 次,用于有支气管痉挛表现的临床急性期患儿 |
| 腺体样肥大 | 布地奈德每次 1.0 mg,bid,连续用药 7~10 d ^[36] | — |

2.2.3 SAMA ①作用机制。SAMA 通过与内源性胆碱竞争靶细胞上的毒蕈碱受体(M受体)而发挥作用。M受体有 5 个亚型,但呼吸道内只有 M₁、M₂和 M₃有明确的生理活性^[38]。SAMA 拮抗 M₁及 M₃受体可舒张支气管平滑肌并抑制黏液高分泌状态,拮抗 M₂受体则促使神经末梢释放乙酰胆碱,使支气管收缩,因此部分削弱了拮抗 M₁和 M₃受体所带来的支气管舒张作用。②药 学 特 性。M₃受体主要存在于大气道,支气管收缩的作用最强,故 SAMA 对大气道的舒张作用强于对周围气道的作用。一般在 15 min 内起效,1~2 h 达峰值^[39],持续 4~6 h。与 SABA 比较,SAMA 起效时间较慢,但持续时间较长。③国内常用雾化吸入 SAMA 的临床应用及推荐用法。国内上市的 SAMA 雾化制剂仅

有异丙托溴铵及其复方制剂。SAMA 一般与 SABA 联合应用,常用于 COPD 和支气管哮喘急性发作时的起始治疗。复方异丙托溴铵含异丙托溴铵 0.5 mg 和硫酸沙丁胺醇 3.0 mg。适用于需要多种支气管扩张剂联合应用的成人和>12 岁青少年,如治疗气道阻塞性疾病有关的可逆性支气管痉挛^[40]。由于该制剂本身为复方制剂,尚缺乏本品与其他药物配伍的研究,说明书指出不需要把本品与其他药物混合在同一雾化器中使用。临床应用和推荐剂量可参见表 4。**2.2.4 抗感染药物** 目前国外已上市的雾化吸入治疗用的抗感染药物仅有几种^[41],我国仅有部分厂家的注射用两性霉素 B 被批准用于雾化吸入治疗严重的系统性真菌感染^[42]。

由于抗感染药物的雾化吸入剂型尚未在我国上市,临床应用抗感染药物注射剂型用作雾化吸入较为普遍,而其疗效及安全性缺乏充分的循证医学证据。非雾化吸入剂型抗感染药物雾化可引起多种不良反应,如呼吸机麻痹、变态反应、肌无力、神经肌肉接头阻断反应等。此外,注射剂型中抗氧化剂和防腐剂等辅料还可导致患者出现严重的气道痉挛^[43]。因此,不推荐非雾化吸入剂型的抗感染药物作雾化使用。

2.2.5 黏液溶解剂 ①作用机制。国内上市的黏液溶解剂雾化吸入制剂仅有乙酰半胱氨酸。其分子结构中含有巯基(-SH)基团,可使黏蛋白分子复合物间的双硫键(-S-S)断裂,从而降低痰液的黏滞性,使液化后容易咳出;还可使脓性痰液的 DNA 纤维断裂,溶解脓性痰^[37]。同时,N-乙酰半胱氨酸能够有效改善纤毛运动,增强纤毛清除功能^[44-45],增加肺泡表面活性物质^[46]。另一方面还可以抑制黏液细胞增生^[47],抑制黏蛋白 MUC5AC 表达^[48],从黏液生成角度进行干预。此外,N-乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂谷胱甘肽的前体药物,在外周气道可以发挥清除氧自由基的作用^[37]。抑制细菌生物膜形成,破坏已形成生物膜,协同抗生素有效抗菌^[49-50]。

目前国内尚无氨溴索雾化制剂,尽管有较多的临床应用静脉制剂进行雾化治疗的经验报道^[51-53],但氨溴索注射液说明书并无雾化吸入的用法,其雾化吸入的用法用量、配置浓度及疗效、安全性尚需更多临床研究验证^[28,53-56]。

②药学特性。N-乙酰半胱氨酸经雾化吸入后,可快速到达肺部病变部位。吸收后在肝内脱乙酰基代谢,生成半胱氨酸^[37]。口服或注射用药蛋白结合率 66%~87%,体内分布容积 0.47 L·kg⁻¹,肾脏清除率约占总体清除率的 30%^[57-59]。

③常用雾化吸入黏液溶解剂的临床应用及推荐用法。吸入用 N-乙酰半胱氨酸溶液在临床用于治疗浓稠黏液分泌物过多的呼吸道疾病如:急性支气管炎^[60]、慢性支气管炎及其病情恶化者^[61-62]、肺气肿、黏稠物阻塞症^[63]以及支气管扩张症^[37,64]。吸入用乙酰半胱氨酸溶液用法用量为:雾化吸入,每次 300 mg(3 mL),每天雾化吸入 1 或 2 次,持续 5~10 d,根据患者的临床反应和治疗效果调整用药的相关剂量和次,且不必区别成人和儿童。

3 雾化吸入治疗的药学监护与用药教育

雾化吸入治疗不良反应程度与类型各不相同,与患者本身因素、雾化吸入不规范、雾化治疗药物副作用,以及非雾化剂型不合理使用等因素有关,因此需要

进行药学监护与用药教育。

3.1 雾化吸入治疗的药学监护

3.1.1 常用雾化吸入药物的不良反应及处理 ①ICS。与全身用糖皮质激素比较,ICS 的不良反应发生率低,安全性较好。但由于给药方式的特殊性,ICS 吸入后沉积在口咽部、喉部可造成局部不良反应,使用后立即漱口和漱喉,可有效减少局部不良反应。长期研究并未显示小剂量雾化吸入布地奈德对儿童生长发育、骨质疏松、下丘脑-垂体-肾上腺轴有明显的抑制作用^[65-67]。对于需要长期吸入大剂量 ICS 的患者,应定期检查患者的皮肤、骨骼、代谢等情况^[68-69]。ICS 常见局部不良反应^[70]见表 5。ICS 的全身不良反应主要为下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制(吸入激素:0.2~2.0 mg),以丙酸氟替卡松抑制强度为 1,布地奈德的尿皮质醇抑制率(24 h)低于丙酸氟替卡松 4.3 倍,血皮质醇抑制率(8:00 时)低于丙酸氟替卡松 3.7 倍;丙酸倍氯米松的尿皮质醇抑制率(24 h)低于丙酸氟替卡松 1.9 倍^[69,71-72]。

表 5 ICS 的常见不良反应

| 药物 | 剂量 | 口咽念珠菌感染 | 声音嘶哑 | 咽喉炎(咽喉痛) | 支气管痉挛咳嗽 |
|--------|-----------------------|---------|-------|----------|---------|
| 丙酸倍氯米松 | 84 μg·d ⁻¹ | >75% | <2% | 14% | <2% |
| 布地奈德 | 200~800 μg,bid | 2%~4% | 1%~6% | 5%~10% | <3% |
| 丙酸氟替卡松 | 88~440 μg,bid | 2%~5% | 3%~8% | 10%~14% | <3% |

②支气管舒张剂。SABA 和 SAMA 常见不良反应见表 6。过量或不恰当使用 SABA 可导致严重不良反应。对于合并青光眼、前列腺肥大的患者使用 SAMA 过程中可能导致原患疾病的加重,注意识别并更换药物。

表 6 几种吸入性支气管舒张剂的常见不良反应

| 常用药物 | 常见不良反应 |
|---------------------------|---|
| β₂受体激动剂 | |
| 硫酸特布他林雾化液 | 头痛:>1%;震颤:>1%;心动过速:>1% |
| 硫酸沙丁胺醇 | 头痛:1%~10%;震颤:1%~10%;心动过速:1%~10% |
| 胆碱 M 受体拮抗剂 | |
| 异丙托溴铵溶液 | 头晕、头痛:1%~10%;咳嗽、吸入相关支气管痉挛:1%~10%;口干、呕吐:1%~10% |
| 复方异丙托溴铵雾化溶液 | 与上述 β ₂ 受体激动剂药物和抗胆碱能药物相同 |

以上常见不良反应均来源于相关产品说明书

在应用 β₂受体激动剂或胆碱 M 受体拮抗剂雾化吸入治疗时应加强观察对于出现不良反应的患者可考

虑暂停雾化吸入治疗,并观察心率、脉搏等指标,严重者及时就医处理^[73]。

③乙酰半胱氨酸。对鼻咽和胃肠道有刺激,可出现鼻液溢、胃肠道刺激,如:口腔炎、恶心和呕吐的情况^[74]。对于胃溃疡或有胃溃疡病史的患者,尤其是当与其他对胃黏膜有刺激作用的药物合用时,慎用本品^[74]。患有支气管哮喘的患者,在治疗期间应密切观察病情,如有支气管痉挛发生,应立即终止治疗。

3.1.2 雾化吸入治疗相关不良事件及处理 ①雾化器及装置相关不良事件。戴面罩进行雾化吸入治疗时,药物可能会沉积在眼部,刺激眼球,如发生应立即用清水清洗,并换用咬嘴^[2]。气溶胶温度过低、输送的气溶胶密度过高、雾化溶液 pH 值不当、低渗及高渗气溶胶可导致哮喘或其他呼吸系统疾病患者发生支气管痉挛^[75],应立即停止雾化吸入,并予以相应治疗措施。②患者相关不良事件。雾化吸入治疗根据其吸入药物的不同,可出现口腔干燥症、龋齿、口腔黏膜改变、溃疡、牙龈炎、牙周炎、味觉障碍等多种口腔疾病,通常与患者个人卫生习惯和治疗期间未注重口腔护理有关^[76]。如出现上述口腔问题,应积极就医,加强口腔护理。对于长期治疗患者应定期进行口腔检查。

3.1.3 对特殊人群加强用药监护

①老年患者:老年患者在使用雾化吸入制剂时,一方面提高其用药依从性和准确性,另一方面需确保其用药的安全性。ICS:老年人群用药时肺炎发生风险受到广泛关注,不同的 ICS 肺炎风险之间可能存在差异^[77]。支气管扩张剂:患有心脏病(如心律失常、冠心病等)的老年患者,雾化吸入 SABA 时,应严格掌握按需吸入的原则,吸入次数过多或吸入剂量过大易引起心律失常或冠心病症状加重;前列腺增生或膀胱癌颈部梗阻的老年患者应慎用 SAMA。

②儿童患者:布地奈德混悬液是目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准的唯一可用于 4 岁以下儿童的 ICS 雾化剂型^[5,78],是我国 2018 年版《国家基本药物目录》中唯一推荐用于平喘的 ICS 雾化剂型。也是世界卫生组织(WHO)儿童基药目录(适用于 12 岁以下儿童)中唯一推荐用于治疗哮喘的 ICS^[79]。SABA 是治疗任何年龄儿童喘息发作的首选药物^[35]。

儿童雾化吸入时应根据需要进行剂量调整,尽可能使用口罩吸入(年幼者应使用面罩吸入器),优先选择密闭式面罩。且最好在安静状态下进行雾化吸入治疗。治疗过程中,应密切观察生命体征,如出现频繁咳嗽、气促、气道痉挛等症状时,应立即暂停雾化治疗进行观察,待缓解后评估是否适合继续治疗^[5,28,35]。对于

需长期雾化治疗的儿童,应定期随访评估疗效,家长切不可自认孩子有好转就自行停药^[5]。

③孕期及哺乳期妇女。NAEPP 专家组和 ACOG 发布的临床指南都指出,对于有持续性哮喘的妊娠期及哺乳期妇女,ICS 是控制气道炎症的首选药物^[80-81]。布地奈德的 FDA 妊娠分级为 B 级,丙酸倍氯米松和丙酸氟替卡松为 C 级。瑞典出生登记中心研究显示,布地奈德治疗对先天畸形、胎儿死亡、孕龄及胎儿生长均无显著性影响^[82]。推荐妊娠期及哺乳期妇女首选布地奈德。

美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, AAP)声明^[83],特布他林很少经母乳排泄,可作为哺乳期妇女优先选用的 SABA。

④其他患者。无创呼吸机患者:机械通气时雾化吸入效率不及普通患者自主吸入,应适当增加吸入药物的剂量,同时缩短雾化吸入间隔时间,增加治疗次数^[84]。建议机械通气患者雾化治疗时,床头抬高 30°~50°,采取健侧卧位,利于药液沉积到患侧。气道高反应性人群(BHR):以控制症状为主,包括抗炎,抗过敏,解除气道平滑肌痉挛等^[85-87]。应时刻保持呼吸道顺畅,雾化吸入结束时应及时漱口和洗脸,以免药物引起刺激和不良反应。

3.2 雾化吸入治疗的用药教育 雾化吸入治疗用药教育包括在院的雾化吸入治疗和出院后的家庭雾化吸入治疗^[20,88-90]。

3.2.1 药物贮藏 应按说明书要求贮存。使用前应仔细检查药品,确保药品在有效期内,颜色性状均正常。

3.2.2 药物配置 碱性药液、高渗盐水及纯化水可引起气道高反应性,应避免用于雾化吸入。油性制剂可能引起脂质肺炎,不能用于雾化吸入。雾化吸入制剂应在开瓶后立即使用。部分药物不能在同一容器中混合使用,应严格遵医嘱用药。

3.2.3 雾化吸入治疗前 雾化吸入治疗前 1 h 不应进食,清洁口腔分泌物和食物残渣,以防雾化过程中气流刺激引起呕吐;洗脸、不抹油性面膏,以免药物吸附在皮肤上。对于婴幼儿和儿童,为保持平静呼吸宜在安静或睡眠状态下治疗,前 30 min 内不应进食。

3.2.4 雾化吸入治疗中 ①按医嘱将药液配置好放入雾化吸入器内,如采用氧气驱动雾化,应调整好氧流量至 6~8 L·min⁻¹,观察出雾情况,注意勿将药液溅入眼内。②采用舒适的坐位或半卧位,用嘴深吸气、鼻呼气方式进行深呼吸,使药液充分达到支气管和肺部。③密切关注患者雾化吸入治疗中潜在的不良反应。出现急剧频繁咳嗽及喘息加重,如是雾化吸入过快或

过猛导致,应放缓雾化吸入的速度;出现震颤、肌肉痉挛等不适,不必恐慌,及时停药,如为 SABA 类药物,如特布他林引起,一般停药后即可恢复,后随访告知医生;出现呼吸急促、感到困倦或突然胸痛,应停止治疗并立即就医。

3.2.5 雾化吸入治疗后 ①使用面罩者嘱其及时洗脸,或用湿毛巾抹干净口鼻部以下的雾珠,以防残留雾滴刺激口鼻皮肤引起皮肤过敏或受损。婴幼儿面部皮肤薄,血管丰富,残留药液更易被吸收,需及时洗漱。②年幼儿童可用棉球蘸水擦拭口腔后,再适量喂水,特别是使用激素类药物后,以减少口咽部的激素沉积,减少真菌感染等不良反应的发生。③及时翻身拍背有助于使粘附于气管、支气管壁上的痰液脱落,保持呼吸道通畅。

3.2.6 雾化吸入装置 雾化吸入装置应该专人专用,避免交叉污染。每次使用后需进行清洁并干燥存放,以防受到污染后成为感染源,影响治疗。

《雾化吸入疗法合理用药专家共识》编写组

编写组长:杜光 赵杰

审核专家成员名单(按姓氏拼音排序)

| | |
|------|-------------------|
| 巴桑拉姆 | 西藏自治区人民医院 |
| 曹力 | 南昌大学第一附属医院 |
| 陈万生 | 上海第二军医大学 |
| 陈孝 | 中山大学附属第一医院 |
| 陈英 | 广西壮族自治区人民医院 |
| 董亚琳 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 杜光 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 杜智敏 | 哈尔滨医科大学附属第二医院 |
| 方晴霞 | 浙江省人民医院 |
| 冯婉玉 | 中国医科大学第一附属医院 |
| 高申 | 海军军医大学附属长海医院 |
| 葛卫红 | 南京大学医学院附属鼓楼医院 |
| 龚志成 | 中南大学湘雅医院 |
| 郭代红 | 中国人民解放军总医院 |
| 郭瑞臣 | 山东大学齐鲁医院 |
| 侯锐钢 | 山西医科大学第二医院 |
| 胡欣 | 卫计委北京医院 |
| 黄红谦 | 海南医学院附属医院 |
| 黄品芳 | 福建医科大学附属第一医院 |
| 菅凌燕 | 中国医科大学附属盛京医院 |
| 姜玲 | 安徽省立医院 |
| 阚全程 | 郑州大学第一附属医院 |
| 李焕德 | 中南大学湘雅二医院 |
| 李丽 | 海南医学院第一附属医院 |
| 李雪松 | 昆明医学院第一附属医院云大医院 |
| 刘皋林 | 上海市第一人民医院 |

| | |
|-----|-------------------|
| 刘景丰 | 福建医科大学孟超肝胆医院 |
| 刘丽宏 | 首都医科大学附属北京朝阳医院 |
| 刘世霆 | 南方医科大学南方医院 |
| 刘小玲 | 内蒙古自治区人民医院 |
| 刘玉梅 | 吉林大学中日联谊医院 |
| 卢海儒 | 青海省人民医院 |
| 吕迁洲 | 复旦大学附属中山医院 |
| 马瑞莲 | 内蒙古医学院附属医院 |
| 梅丹 | 中国医学科学院北京协和医院 |
| 缪丽燕 | 苏州大学附属第一医院 |
| 齐晓勇 | 河北省人民医院 |
| 邱峰 | 重庆医科大学附属第一医院 |
| 沈承武 | 山东省立医院 |
| 师少军 | 华中科技大学同济医学院协和医院 |
| 宋金春 | 武汉大学人民医院、湖北省人民医院 |
| 隋忠国 | 青岛大学附属医院 |
| 孙洲亮 | 厦门大学附属第一医院 |
| 童荣生 | 四川省医学科学院·四川省人民医院 |
| 王春革 | 天津市第一中心医院 |
| 王建华 | 新疆医科大学第一附属医院 |
| 文爱东 | 第四军医大学西京医院 |
| 文友民 | 宁夏医科大学总医院 |
| 武新安 | 兰州大学第一附属医院 |
| 夏培元 | 第三军医大学第一附属医院 |
| 胥婕 | 北京大学第三医院 |
| 杨宏昕 | 内蒙古自治区人民医院 |
| 杨婉花 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 于倩 | 吉林大学中日联谊医院 |
| 张健 | 上海交通大学医学院附属新华医院 |
| 张鉴 | 山东省立医院 |
| 张抗怀 | 西安交通大学第二附属医院西北医院 |
| 张抒扬 | 北京协和医院 |
| 张伟 | 河南省人民医院 |
| 张文婷 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 张相林 | 卫生部中日友好医院 |
| 张晓坚 | 郑州大学第一附属医院 |
| 张幸国 | 浙江大学医学院附属第一医院 |
| 张永军 | 石河子大学医学院第一附属医院 |
| 张玉 | 华中科技大学同济医学院附属协和医院 |
| 张志清 | 河北医科大学第二医院 |
| 张志仁 | 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 |
| 赵杰 | 郑州大学第一附属医院 |
| 赵庆春 | 沈阳军区总医院 |
| 赵志刚 | 首都医科大学附属天坛医院 |
| 郑志昌 | 贵阳医学院附属医院 |
| 左笑丛 | 中南大学湘雅三医院 |

《雾化吸入疗法合理用药专家共识》执笔专家成员
名单(按姓氏拼音排序)

| | |
|-----|-------------------|
| 卜书红 | 上海交通大学医学院附属新华医院 |
| 陈娜 | 浙江大学医学院附属第一医院 |
| 陈瑞玲 | 首都医科大学附属天坛医院 |
| 陈万生 | 海军军医大学长征医院 |
| 陈孝 | 中山大学附属第一医院 |
| 陈泳伍 | 安徽省立医院 |
| 戴智勇 | 中南大学湘雅医院 |
| 杜光 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 冯瑾 | 海军军医大学长征医院 |
| 高杰 | 苏州大学附属第一医院 |
| 高申 | 海军军医大学附属长海医院 |
| 葛卫红 | 南京大学医学院附属鼓楼医院 |
| 郭瑞臣 | 山东大学齐鲁医院 |
| 菅凌燕 | 中国医科大学附属盛京医院 |
| 姜玲 | 安徽省立医院 |
| 李峰 | 郑州大学第一附属医院 |
| 李佳 | 中山大学附属第一医院 |
| 李玉平 | 上海肺科医院 |
| 刘皋林 | 上海市第一人民医院 |
| 卢晓阳 | 浙江大学医学院附属第一医院 |
| 吕迁州 | 复旦大学附属中山医院 |
| 闵光宁 | 兰州大学第一医院 |
| 缪丽燕 | 苏州大学附属第一医院 |
| 沈承武 | 山东省立医院 |
| 隋忠国 | 青岛大学附属医院 |
| 童荣生 | 四川省医学科学院·四川省人民医院 |
| 王春革 | 天津市第一中心医院 |
| 王卓 | 海军军医大学附属长海医院 |
| 武新安 | 兰州大学第一附属医院 |
| 徐珽 | 四川大学华西医院 |
| 叶晓芬 | 复旦大学附属中山医院 |
| 尹桃 | 中南大学湘雅医院 |
| 游一中 | 常州市第一人民医院 |
| 张健 | 上海交通大学医学院附属新华医院 |
| 张玮 | 上海肺科医院 |
| 张文婷 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 张晓坚 | 郑州大学第一附属医院 |
| 赵杰 | 郑州大学第一附属医院 |
| 赵志刚 | 首都医科大学附属天坛医院 |
| 朱立勤 | 天津市第一中心医院 |
| 邹东娜 | 山东省立医院 |

参考文献

- [1] JACOB B, O'DRISCOLL B R, DENNIS J H. Practical handbook of nebulizer therapy [M]. Taylor & Francis, 2003.
- [2] 洪建国, 陈强, 陈志敏, 等. 儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27 (4): 265-269.
- [3] American Association for Respiratory Care. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists 4th Edition [DB/OL]. 2017. <http://www.aarc.org>.
- [4] NIKANDER K, TURPEINEN M, WOLLMER P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension [J]. J Aerosol Med, 1999, 12 (2): 47-53.
- [5] 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 (2018 年修订版) [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36 (2): 95-107.
- [6] TRISSEL L A, ASHWORTH L D, ASHWORTH J. Trissel's stability of compounded formulations [M]. Washington, DC: Am Pharm Assoc, 2005.
- [7] BURCHETT D K, DARKO W, ZAHRA J, et al. Mixing and compatibility guide for commonly used aerosolized medications [J]. Am J Health Syst Pharm, 2010, 67 (3): 227-230.
- [8] QI Y, ZHAO G, LIU D, et al. Delivery of therapeutic levels of heparin and low-molecular-weight heparin through a pulmonary route [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101 (26): 9867-9872.
- [9] 吴晓东, 江莲, 谢伟国. 低分子肝素钙雾化吸入治疗慢性肺源性心脏病的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15 (9): 1269-1270.
- [10] 周芊, 王东. 雾化吸入抗癌药物治疗肺部肿瘤的研究进展 [J]. 重庆医学, 2015, 44 (10): 1410-1413.
- [11] 栗娜. 雾化吸入抗癌药物治疗肺部肿瘤的临床效果分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16 (43): 143, 148.
- [12] HORVATH G, WANNER A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma [J]. Eur Resp J, 2006, 27 (1): 172-187.
- [13] SONG I H, BUTTGEREIT F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments [J]. Mol Cell Endocrinol, 2006, 246 (1/2): 142-146.
- [14] MILLER-LARSSON A, JANSSON P, RUNSTROM A, et al. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162 (4 Pt 1): 1455-1461.
- [15] VAGHI A, BERG E, LILJEDAHL S, et al. *In vitro* comparison of nebulised budesonide (Pulmicort Respules) and beclomethasone dipropionate (Clenil per Aerosol) [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2005, 18 (2): 151-153.
- [16] ADCOCK I M, GILBEY T, GELDER C M, et al. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154 (3 Pt 1): 771-782.
- [17] DERENDORF H, NAVE R, DROLLMANN A, et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma [J]. Eur Respir J, 2006, 28 (5): 1042-1050.

- [18] TUNEK A, SJODIN K, HALLSTROM G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an antiasthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes[J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(11):1311-1317.
- [19] WINKLER J, HOCHHAUS G, DERENDORF H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1(4):356-363.
- [20] LUND-PERO M, JEPPSON B, ARNEKLO-NOBIN B, et al. Non-specific steroidal esterase activity and distribution in human and other mammalian tissues[J]. *Clin Chim Acta*, 1994, 224(1):9-20.
- [21] 蔡映云, 吕迁洲. 临床药物治疗学呼吸系统疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [22] 中国医师协会急诊医师分会. 雾化吸入疗法急诊临床应用专家共识(2018)[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(7):565-575.
- [23] CHEN A H, ZENG G Q, CHEN R C, et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Respirology*, 2013, 18(suppl 3):47-52.
- [24] BRATTSAND R, MILLER-LARSSON A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity[J]. *Clin Ther*, 2003, 25(suppl C):28-41.
- [25] ZHOU J, LIU D F, LIU C, et al. Glucocorticoids inhibit degranulation of mast cells in allergic asthma via nongenomic mechanism[J]. *Allergy*, 2008, 63(9):1177-1185.
- [26] MENDES E S, REBOLLEDO P, CAMPOS M, et al. Immediate antiinflammatory effects of inhaled budesonide in patients with asthma[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(5):706-711.
- [27] TSAI Y G, LEE M Y, YANG K D, et al. A single dose of nebulized budesonide decreases exhaled nitric oxide in children with acute asthma[J]. *J Pediatr*, 2001, 139(3):433-437.
- [28] 中华医学会呼吸病学分会《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》制定专家组. 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.
- [29] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中国哮喘联盟. 支气管哮喘急性发作评估及处理中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(1):4-14.
- [30] 王海燕, 沈悌. 糖皮质激素在内科疾病中的合理应用[M]. 人民卫生出版社, 2011:92-95.
- [31] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 REPORT) [R/OL]. <http://www.goldcopd.org>.
- [32] 崔石磊, 李向阳, 周伊南, 等. 高龄慢性阻塞性肺疾病患者长期雾化吸入布地奈德的疗效及安全性评估[J]. *老年医学与保健*, 2015, 21(2):101-103.
- [33] 国家卫生计生委儿童用药专家委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童喘息性疾病合理用药指南[J]. *中国实用儿科临床杂志*, 2018, 33(19):1460-1472.
- [34] 王天佑. 吸入型抗胆碱能药物在围手术期肺保护中的应用专家共识[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2011, 27(9):513-515.
- [35] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症协作组. 中国神经外科重症患者气道管理专家共识(2016)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(21):1639-1642.
- [36] 陈坤, 魏廷静, 刘领兵, 等. 吸入用布地奈德混悬液雾化吸入治疗儿童腺样体肥大的疗效分析[J]. *中医耳鼻咽喉杂志*, 2015, 5(3):137-138.
- [37] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[M]. 2版. 重庆: 重庆出版社, 2014.
- [38] IKEDA T, ANISUZZAMAN A S, YOSHIKI H, et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and beta-adrenoceptors in human airways[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(6):1804-1814.
- [39] CAZZOLA M, PAGE C P, CALZETTA L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators[J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(3):450-504.
- [40] SCS Boehringer Ingelheim Comm V. 可必特(吸入用复方异丙托溴铵溶液)说明书[Z]. 2006-10-27.
- [41] QUON B S, GOSS C H, RAMSEY B W. Inhaled antibiotics for lower airway infections[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(3):425-434.
- [42] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [43] 雷婷婷, 赵荣生. 雾化吸入给药的临床应用现状及研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14(3):1-5.
- [44] IRAVANI J, MELVILLE G N, HORSTMANN G. N-Acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways[J]. *Arzneimittelforschung*, 1978, 28(2):250-254.
- [45] OLIVIERI D, MARSICO S A, DEL DONNO M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics[J]. *Eur J Respir Dis Suppl*, 1985, 139:142-145.
- [46] MERETO G C, BALESTRA L, HENRIQUET F. Alveolar surfactant in lungs of operated patients after acetylcysteine treatment[J]. *Eur J Respir Dis Suppl*, 1980, 111:160-161.
- [47] ROGERS D F, GODFREY R W, MAJUMDAR S, et al. Oral N-acetylcysteine speeds reversal of cigarette smoke-induced mucous cell hyperplasia in the rat[J]. *Exp Lung Res*, 1988, 14(1):19-35.
- [48] MATA M, RUIZ A, CERDA M, et al. Oral N-acetylcysteine

- reduces bleomycin-induced lung damage and mucin Muc5ac expression in rats[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(6): 900-905.
- [49] DINICOLA S, DE GRAZIA S, CARLOMAGNO G, et al. *N*-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(19): 2942-2948.
- [50] GOSWAMI M, JAWALI N. *N*-acetylcysteine-mediated modulation of bacterial antibiotic susceptibility [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(8): 3529-3530.
- [51] 胡安辉. 氨溴索静滴与雾化吸入联用对新生儿肺炎的疗效评价[J]. *抗感染药学*, 2014, 11(4): 363-364.
- [52] 毛全高. 盐酸氨溴索雾化吸入疗法用于治疗老年慢性支气管炎的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(2): 55-56.
- [53] 王秀玲, 张晔, 宋伟, 等. 静脉滴注联合雾化吸入盐酸氨溴索注射液治疗新生儿肺炎临床疗效的 Meta 分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(10): 6-10.
- [54] 池卫明, 廖华. 系统评价盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入治疗新生儿肺炎的疗效和安全性[J]. *中国药房*, 2016, 27(3): 341-344.
- [55] 王向荣. 氧驱雾化吸入盐酸氨溴索治疗慢阻肺急性加重期患者疗效观察与护理心得[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(64): 289-290.
- [56] 时海洋. 雾化吸入氨溴索在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的作用与安全性评价[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [57] HOLDINESS M R. Clinical pharmacokinetics of *N*-acetylcysteine [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1991, 20(2): 123-134.
- [58] Cumberland Pharmaceuticals Inc. ACETADOTE (R) intravenous injection, acetylcysteine intravenous injection [Z]. 2016.
- [59] Arbor Pharmaceuticals. CETYLEV oral effervescent tablets for solution, acetylcysteine oral effervescent tablets for solution [Z]. 2016.
- [60] 杨兴莉. 乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗小儿气管炎的效果观察[J]. *医药前沿*, 2017, 7(28): 71-72.
- [61] 汪宏苗, 唐冬, 李刚. *N*-乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗老年 AECOPD 患者的临床观察[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(8): 1437-1439.
- [62] 魏文平, 王芳, 王东. *N*-乙酰半胱氨酸提高慢性阻塞性肺病患者运动耐量和生活质量[J]. *当代医学*, 2014, 24(19): 45-47.
- [63] FONCERRADA G, CULNAN D M, CAPEK K D, et al. Inhalation Injury in the Burned Patient [J]. *Ann Plast Surg*, 2018, 80(3 suppl 2): 98-105.
- [64] 马小芬, 欧阳修河, 张学平, 等. 富露施雾化吸入对支气管扩张住院患者临床疗效分析[J]. *医药前沿*, 2016, 6(9): 201-202.
- [65] AGERTOFT L, PEDERSEN S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(15): 1064-1069.
- [66] TURPEINEN M, PELKONEN A S, NIKANDER K, et al. Bone mineral density in children treated with daily or periodical inhaled budesonide; the Helsinki Early Intervention Childhood Asthma study [J]. *Pediatr Res*, 2010, 68(2): 169-173.
- [67] LEFLEIN J G, GAWCHIK S M, GALANT S P, et al. Safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) after up to 52 weeks of treatment in infants and young children with persistent asthma [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2001, 22(6): 359-366.
- [68] ROLAND N J, BHALLA R K, EARIS J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature [J]. *Chest*, 2004, 126(1): 213-219.
- [69] LIPWORTH B J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(9): 941-955.
- [70] BUHL R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma [J]. *Allergy*, 2006, 61(5): 518-526.
- [71] LOKE Y K, BLANCO P, THAVARAJAH M, et al. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133428.
- [72] HANANIA N A, CHAPMAN K R, KESTEN S. Adverse effects of inhaled corticosteroids [J]. *Am J Med*, 1995, 98(2): 196-208.
- [73] 陈萍萍, 施月菊, 苏梅玉. β_2 受体激动剂雾化吸入治疗哮喘不良反应的观察[J]. *儿科药学杂志*, 2000, 6(3): 36.
- [74] Zambon S.p.A. 富露施(吸入用乙酰半胱氨酸溶液)说明书[Z]. 2012-01-05.
- [75] SNELL N J. Adverse reactions to inhaled drugs [J]. *Respir Med*, 1990, 84(5): 345-348.
- [76] GODARA N, GODARA R, KHULLAR M. Impact of inhalation therapy on oral health [J]. *Lung India*, 2011, 28(4): 272-275.
- [77] WANG C Y, LAI C C, YANG W C, et al. The association between inhaled corticosteroid and pneumonia in COPD patients: the improvement of patients' life quality with COPD in Taiwan (IMPACT) study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2775-2783.
- [78] Astra Zeneca Pharmaceuticals LP. Pulmicort Respules (budesonide inhalation suspension) 0.25 mg and 0.5 mg, Rx only [Z]. 2000.
- [79] World Health Organization Expert Committee on the Selection Use of Essential Medicines. WHO model list of essential

- medicines for children; 6st list (2017) [DB/OL]. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
- [80] National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007 [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 120(5 suppl): 94-138.
- [81] DOMBROWSKI M P, SCHATZ M, ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2008, 111(2 Pt 1): 457-464.
- [82] NORJAVAARA E, DE VERDIER M G. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide [J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(4): 736-742.
- [83] American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk [J]. Pediatrics, 2001, 108(3): 776-789.
- [84] 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组. 机械通气时雾化吸入专家共识(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(11): 812-815.
- [85] 熊应权, 黄淑萍, 张洁. 气道高反应性疾病的药物治疗现状 [J]. 天津药学, 2017, 29(6): 61-65.
- [86] 熊亮, 陶晓南. 气道高反应性发生机制及与之相关临床疾病 [J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26(3): 223-225.
- [87] 杨柳, 崔晓光. 吸入性糖皮质激素对气道高反应性的应用及作用机制 [J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(3): 664-669.
- [88] BURCHETT D K, DARKO W, ZAHRA J, et al. Mixing and compatibility guide for commonly used aerosolized medications [J]. Am J Health Syst Pharm, 2010, 67(3): 227-230.
- [89] American Thoracic Society. Statement on home care for patients with respiratory disorders [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(12): 1443-1464.
- [90] Irish Thoracic Society. Guidelines for use of nebuliser systems in the home environment [DB/OL]. www.irishthoracicsociety.com/.

2019 年全国医药学术交流会暨 临床药学与药学服务研究进展培训班征文通知

经研究,《医药导报》编辑部决定于 2019 年 5 月在江苏南京举办 2019 年全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班。会议主题为医院药学的发展与挑战。会议由中国药理学会主持,《医药导报》编辑部承办。届时将邀请国内专家、学者就会议主题作专题报告,并进行学术交流,参加会议代表均可获得国家级继续医学教育学分。现将征文内容及有关事项通知如下。

1 征文内容

①新时代医院药学工作的机遇与挑战;②临床药学与药学服务研究进展;③大数据时代药物安全信号的发现与评价;④药品零加成后的医院药学管理与建设实践;⑤精准医学背景下的个体化用药;⑥循证药学与合理用药研究;⑦临床药师进行药学服务的典型案例;⑧潜在不适当用药的理论与实践;⑨药品不良反应与药源性疾病;⑩抗菌药物专项整治效果评价;⑪全面触发工具(GTT)在安全用药监测中的理论研究与实践案例;⑫国内外临床药学与药学服务新理念、新进展、新成果。

2 征文要求

未公开发表的论文均可作为本次征文稿件,论文撰写格式请参照《医药导报》2019 年第 1 期“《医药导报》简介与投稿须知”或登陆《医药导报》网站首页查看。论文请通过《医药导报》网站(www.yydbzz.com)在线投稿,并请在论文首页右上角注明“会议征文”。投稿经专家审阅通过后,可在《医药导报》(中文核心期刊、统计源期刊、中国科技核心期刊)发表。

征文截止时间:2019 年 3 月 30 日。会议时间地点将另行通知。

编辑部地址:武汉市蔡甸区中法新城同济医院专家社区 C 栋《医药导报》编辑部,邮政编码:430199,电话:027-69378382,69378383,E-mail:yydbzz@163.com。