

· 标准与规范 ·

雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识

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

尽管工业化进程推动了中国经济的飞速发展,但随之而来的环境恶化尤其是空气污染以及吸烟率居高不下等因素,使得呼吸系统疾病的防控工作面临严峻考验。呼吸系统疾病在我国城乡居民中最常见、病死率最高,经济负担也最重。雾化吸入疗法是呼吸系统相关疾病的重要治疗手段。与口服、肌肉注射和静脉给药等方式相比,雾化吸入疗法因药物直接作用于靶器官,具有起效迅速、疗效佳、全身不良反应少、不需要患者刻意配合等优势,被国内外广泛应用。在我国,由于缺乏药物、设备和临床经验等原因,许多基层医院甚至高级别医院在雾化吸入治疗中存在许多不规范之处,进而影响到患者的疗效^[1]。基于此,中华医学会呼吸病学分会携手国内儿科、耳鼻喉科、胸外科和药理学相关领域知名专家制定本共识,以期更好地指导各级医务人员开展规范的雾化吸入治疗工作。

第一部分 雾化吸入装置

一、常用雾化吸入装置(简称雾化器)的种类及原理

目前临床上常用的雾化器主要有喷射雾化器、超声雾化器及振动筛孔雾化器三种^[2-3]。

1. 喷射雾化器:也称射流雾化器、压缩气体雾化器。主要由压缩气源和雾化器两部分组成。压缩气源可采用瓶装压缩气体(如高压氧或压缩空气),也可采用电动压缩机。雾化器根据文丘里(Venturi)喷射原理,利用压缩气体高速运动通过狭小开口后突然减压,在局部产生负压,将气流出口旁另一小管因负压产生的虹吸作用吸入容器内的液体排出,当遭遇高压气流时被冲撞裂解成小气溶胶颗粒,特别是在高压气流前方遇到挡板时,液体更会被冲撞粉碎,形成无数药雾颗粒。其中大药雾微粒通

过挡板回落至贮药池,小药雾微粒则随气流畅输出。

鼻-鼻窦雾化器为附有振荡波的喷射雾化器。在压缩机设计的基础上增加了集聚脉冲压力装置,脉冲波可直接作用于药物气雾,使药物的雾粒具有振荡特征,易于穿过鼻窦口进入鼻窦,在鼻窦内达到很好的沉积效果。

2. 超声雾化器:其原理是雾化器底部晶体换能器将电能转换为超声波声能,产生振动并透过雾化罐底部的透声膜,将容器内的液体振动传导至溶液表面,而使药液剧烈振动,破坏其表面张力和惯性,从而形成无数细小气溶胶颗粒释出。

3. 振动筛孔雾化器:结合了超声雾化的特点,其原理是采用超声振动薄膜使之剧烈振动,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。

临床常用雾化器的特点见表1。

二、影响雾化器雾化效能的主要因素

雾化器释出气溶胶,影响雾化效能的主要因素有^[4,6]:(1)有效雾化颗粒的直径^[7]:指有治疗价值即能沉积于气道和肺部的雾化颗粒直径,应在0.5~10.0 μm,以3.0~5.0 μm为佳。(2)单位时间的释雾量:指单位时间离开雾化器开口端能被吸入的气溶胶量。释雾量大则在相同时间内被吸入的量,药物剂量也增大,能更有效地发挥治疗效用。但也应注意药物短时间内进入体内增多带来的不良反应也可能增大,需要综合评估。此外,如果短时间内大量液体经雾化吸入到体内,也有可能引起肺积液过多(肺水肿),或气道内附着的干稠分泌物经短时间稀释后体积膨胀,导致急性气道堵塞。

各种雾化器因其原理不同,影响其雾化吸入效能的因素也有所不同,需区别分析^[3,5]。

1. 喷射雾化器:其产生的气溶胶颗粒的直径和释雾量取决于压缩气体的压力和流量,也取决于不同品牌型号雾化器的内部阻力等结构性参数。压缩气体的压力及流量均与释雾量呈正比,与气溶胶颗粒直径呈反比。气压越高、流量越大,喷射雾化器产生的气溶胶颗粒直径就越小,释雾量就越大。高

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.34.003

通信作者:王辰,100029 北京,中日友好医院呼吸与危重症医学科,Email:wangchen66366@163.com;文富强,610041 成都,四川大学华西医院呼吸与危重症医学科,Email:wenfuqiang@126.com

表 1 临床常用雾化器的特点^[2-3]

类型	优点	缺点
喷射雾化器	· 结构简单,经久耐用,临床应用广泛 · 叠加振荡波的鼻-鼻窦喷射雾化器可使药物振荡扩散,有效沉积鼻窦腔,还可湿化鼻窦黏膜,即使儿童也同样适用	· 有噪音 · 需有压缩气源或电源(多为交流电源)驱动 · 鼻-鼻窦喷射雾化器在治疗时需关闭软腭,屏住呼吸,较难掌握;因此在患者掌握吸入方法之前,应有医务人员进行指导
超声雾化器	· 释雾量大,安静无噪音	· 需要电源(多为交流电源) · 易发生药物变性 · 易吸入过量水分 · 易影响水溶性不同的混悬液浓度
振动筛孔雾化器	· 安静无噪音,小巧轻便,可用电池驱动 · 药液可置于呼吸管道上方,不受管道液体倒流污染 · 可随时调整雾化吸入药物量	· 需要电源(电池) · 耐久性尚未确认,可供选择的设备种类较少

压氧瓶存储的高压氧通过减压阀输出,无需电源等条件限制,使用方便;但当气压低于减压阀限压标准后,释雾量变小,继而影响到雾化吸入的效果。压缩泵产生的压缩空气常需交流电源,在户外或电源不稳定地区的应用受到限制。但压缩泵输出的气体压力和流量一般比较恒定,治疗效果的同质化和可比性更好,易于进行质量控制和雾化吸入临床效果的比较。

2. 超声雾化器:其释出颗粒直径大小与超声频率呈负相关,频率越高颗粒越小。释雾量则与超声波振幅(功率)呈正相关。强度越大,释雾量越大。早期的超声雾化器体积较大,释雾颗粒偏大。近年来,不少体积小、释雾量大而雾滴直径较小的超声雾化器已应用于临床。一些超声雾化器可通过调节功率而改变雾化量,以满足临床需求。一般而言,超声雾化器的释雾量高于喷射雾化器,故常用于需大释雾量(如雾化吸入激发)的诊疗工作中。

由于超声的剧烈振荡可使雾化容器内的液体加热,这对某些药物如含蛋白质或肽类化合物的稳定性可能不利。不同液体的物理特性(如水溶性和脂溶性)不同,对于这些液体的混合物(如糖皮质激素与水的混悬液)的雾化释出比例和效果也不一样,因此超声雾化时可能导致溶液的浓缩。

3. 振动筛孔雾化器:产生的颗粒大小取决于筛孔的直径。该装置减少了超声振动液体产热的影响,对吸入药物的影响较少,是目前雾化效率最高的雾化器。与超声雾化器以及喷射雾化器不同,振动筛孔雾化器的储药罐可位于呼吸管路的上方,与之相对隔绝,因此降低了雾化装置被管路污染的可能性,并且可以在雾化过程中随时增加药物剂量。

三、影响雾化吸入治疗的其他非药物因素^[2, 4]

1. 认知和配合能力:患者的认知和配合能力也决定了是否能有效地运用雾化器。无论使用何种雾化器,只要患者正确使用装置,则所达到的临床效果相似。

2. 呼吸形式:影响气溶胶沉积的呼吸形式,包括吸气流量、气流形式、呼吸频率、吸气容积、吸呼时间比和吸气保持。慢而深的呼吸有利于气溶胶微粒在下呼吸道和肺泡沉积。呼吸频率快且吸气容积小时,肺内沉积较少。吸气流量过快,局部易产生湍流,促使气溶胶因互相撞击沉积于大气道,导致肺内沉积量明显下降。当吸气容量恒定时,随潮气量的增加、吸气时间延长,深而慢的呼吸更有利于气溶胶的沉积。

3. 基础疾病状态:患者的呼吸系统特征可影响气溶胶在呼吸道的输送,如气管黏膜的炎症、肿胀、痉挛,分泌物的滞留等病变导致气道阻力增加时,吸入的气溶胶在呼吸系统的分布不均一,狭窄部位药物浓度可能会增加,阻塞部位远端的药物沉积减少,从而使临床疗效下降^[8]。因此,雾化治疗前,应尽量清除痰液和肺不张等因素,以利于气溶胶在下呼吸道和肺内沉积。

四、无创和有创机械通气的雾化器连接^[9]

在进行有创通气雾化吸入治疗时,持续产生气溶胶的雾化器直接连接在 Y 型管或人工气道处,会造成呼气相气溶胶的损耗,应将其连接在呼吸机吸气管路远离人工气道处,前后的管路可起到储雾罐的作用,从而减少在呼气相连续雾化时造成的气溶胶浪费,进一步增加气溶胶的输出量。

体外研究发现,人工气道直径越大、长度越短,气溶胶的输送率越高;气管切开患者雾化吸入时气溶胶输送率较气管插管高^[10]。当气管切开患者脱

机但未拔管时,如果需要使用雾化器吸入,用 T 管(雾化装置与呼吸管路的连接管)连接与用气管切开面罩相比,前者气溶胶输送率更高。如果雾化同时用简易呼吸器连接 T 管(T 管另一侧阻塞)辅助通气,气溶胶输送率可增加 3 倍^[11]。

呼吸机管路中往往有较多接头和弯头,气流容易在这些部位形成湍流,导致气溶胶大量沉降损耗。改进为流线型的呼吸管路或 T 管有可能提高气溶胶的输送效率。

第二部分 常用雾化吸入药物的药理学特性和安全性

一、常用雾化吸入药物的药理学特性

(一)吸入性糖皮质激素(ICS)

ICS 是目前最强的气道局部抗炎药物,它通过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。ICS 的抗炎机制可分为经典途径(基因途径)和非经典途径(非基因途径)。经典途径是指激素与胞质内的激素受体(简称胞质受体)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(简称膜受体)结合,在数分钟内生效;高剂量的 ICS 能够有效启动数量少、亲和力弱的膜受体快速通道。国内已上市的 ICS 为布地奈德(BUD)和丙酸倍氯米松(BDP)。其他如丙酸氟替卡松、环索奈德等雾化剂型尚未在国内上市。

1. BUD: BUD 是第二代吸入性不含卤素的糖皮质激素,其药理基础基于 16 α 、17 α 位亲脂性乙酰基团及碳 21 位游离羟基。16 α 和 17 α 位的亲脂性乙酰基团增强糖皮质激素受体亲和力,增加了在气道的摄取和滞留,且全身消除快,相比于第一代糖皮质激素气道选择性更强^[12],具有较高的局部/系统作用比。独特的酯化作用可延长药物在气道的滞留时间,具有高气道选择性并降低全身作用风险^[13-14]。BUD 适度的脂溶性和水溶性,能更容易通过气道上皮表面的黏液层和细胞膜,快速发挥抗炎作用,尤其

适合急性期时与短效 β_2 受体激动剂(SABA)联用。BUD 的口服绝对生物利用度为 11%,而首过消除高达 90%^[15]。此外,BUD 混悬液的药物颗粒在电镜下显示为平均直径为 2.0 ~ 3.0 μm 的细小类圆形表面不规则微粒,可最大限度地增大药物表面积,提高雾化效能。

2. BDP: BDP 是人工合成的第一代局部用糖皮质激素类药物。BDP 为前体药物,在酯酶作用下活化裂解,部分生成具有活性的 17-单 BDP(BMP)而发挥其药理作用,部分生成无活性的 21-单 BDP。BDP 在体内裂解所需的酯酶在肝脏、结肠、胃、乳房和大脑及血浆组织等部位也有表达,在肺外组织中活化的 BDP 与全身不良反应发生密切相关^[15]。BDP 的水溶性较低,导致其在支气管黏膜的黏液层溶解缓慢,因此其肺部吸收过程受限于黏液溶解速率。BDP 和 BMP 的口服绝对生物利用度分别为 13% 和 26%,而首过消除在 70% 左右^[15]。此外,BDP 混悬液的药物颗粒在电镜下显示为长约 10.0 μm 的针状,该颗粒形状会降低雾化效能(参见第一部分的“影响雾化效能的主要因素”)。

目前国内常用 ICS 的药理学特性见表 2。

(二)支气管舒张剂

1. 选择性 β_2 受体激动剂: β_2 受体激动剂是临床最常用的支气管舒张剂,根据其起效时间和持续时间的不同可分为 SABA 与长效 β_2 受体激动剂(LABA)两种。目前临床上雾化吸入所用制剂主要为 SABA。

SABA 制剂的共同特点是起效迅速、维持时间短,代表药物有特布他林和沙丁胺醇。有文献报道,特布他林对 β_2 受体选择性及对肥大细胞膜的稳定作用均强于沙丁胺醇^[19]。

2. 胆碱受体拮抗剂: 根据起效时间和持续时间的不同可分为短效胆碱受体拮抗剂(SAMA)与长效胆碱受体拮抗剂(LAMA)两种。目前临床上的雾化吸入制剂主要为 SAMA。

异丙托溴铵为常用的 SAMA 吸入制剂,该药为非选择性胆碱 M 受体拮抗剂,由于其阻断突触前膜

表 2 目前国内常用的吸入性糖皮质激素的药理学特性^[16-18]

药物	水溶性 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	脂溶性 (LogP)	溶解时间	受体 结合时间	抗炎强度 (皮肤变白作用) ^a	起效 时间
BUD	16	3.24	6 min	5.1 h	980	3 h
BDP/BMP	0.13/10	4.40	>5 h	7.5 h	600/450	3 d

注: BUD: 布地奈德; BDP: 丙酸倍氯米松; BMP: 17-单 BDP; LogP: 油水分配系数, Log P 值越大,说明该物质越亲油,反之则越亲水;^a: 以地塞米松的抗炎强度为 1 作为参照

上 M2 受体可促使神经末梢释放乙酰胆碱,因而部分削弱了阻断 M3 受体所带来的支气管舒张作用。

常用雾化吸入 SABA 及 SAMA 作用时间见表 3。

表 3 常用雾化吸入短效 SABA、SAMA 的作用时间及受体选择性^[19]

药物	起效时间(min)	达峰时间(h)	持续作用时间(h)	β_2 受体选择性	M受体选择性
特布他林	5~15	1.0	4~6	+++	-
沙丁胺醇	5~10	1.0~1.5	3~4	++	-
异丙托溴铵	15~30	1.0~1.5	4~6	-	+

注:SABA:短效 β_2 受体激动剂;SAMA:短效胆碱受体拮抗剂

另外,临床有吸入性复方异丙托溴铵制剂,其 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(相当于沙丁胺醇碱 2.5 mg)。需注意:复方异丙托溴铵不能与其他药品混在同一雾化器中使用^[20]。

(三) 抗菌药物

临床上用于雾化吸入的抗菌药物有氨基糖苷类的阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素, β -内酰胺类的氨曲南、头孢他定,黏菌素,抗真菌药物二性霉素等。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。抗菌药物雾化吸入多应用于长期有铜绿假单胞菌感染的支气管扩张症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(VAP)等^[21-22]。由于目前我国尚无专供雾化吸入的抗菌药物制剂,不推荐以静脉抗菌药物制剂替代雾化制剂使用。有些静脉制剂中含有防腐剂(如酚、亚硝酸盐等),吸入后可诱发支气管哮喘(简称哮喘)的发作。

(四) 祛痰药

1. N-乙酰半胱氨酸:可降低痰的黏滞性,并使之液化而易于排出。近年来,多项研究结果提示,雾化吸入 N-乙酰半胱氨酸可用于特发性肺纤维化的治疗,可改善患者肺功能,尤其适用于早期患者^[23-24]。

2. 盐酸氨溴索:可降低痰液黏稠度,增强支气管上皮纤毛运动,增加肺泡表面活性物质的分泌,使痰容易咳出。此外,还有镇咳作用。盐酸氨溴索雾化剂型在国内尚未上市。

常用雾化吸入药物及推荐剂量见表 4。

二、常见雾化吸入药物的安全性及药物的相互作用

(一) 常见雾化吸入药物的安全性

1. ICS:ICS 安全性好,不良反应发生率低于全

身给予糖皮质激素。不良反应的发生与药物通过呼吸道和消化道吸收入循环的生物利用度有关,而这部分取决于 ICS 的药动学、吸入装置及患者依从性等因素。研究显示,ICS 对下丘脑-垂体-肾上腺轴无明显抑制作用,对血糖、骨密度影响小。长期研究(数据来源于 BUD)未显示低剂量雾化吸入 ICS 对儿童生长发育、骨质密度、下丘脑-垂体-肾上腺轴有明显的抑制作用^[15, 18, 25-27]。局部不良反应包括声嘶、溃疡、咽部疼痛不适、舌部和口腔刺激、口干、反射性咳嗽和口腔念珠菌病^[15, 28],通过吸药后清水漱口可减少其发生。其中,BUD 是美国食品药品监督管理局(FDA)批准可用于 4 岁以下儿童使用的雾化吸入激素,也是妊娠安全分级为 B 类的糖皮质激素(包括鼻用和吸入制剂)。

两种 ICS 的常见不良反应见表 5。

2. 支气管舒张剂:吸入 β_2 受体激动剂虽然具有较强的受体亚型选择性,但是过量或不恰当使用可能导致严重不良反应。不良反应主要有:骨骼肌震颤、头痛、外周血管舒张及轻微的代偿性心率加速。罕见过敏反应包括血管神经性水肿、荨麻疹、支气管痉挛、低血压、虚脱等。吸入 β_2 受体激动剂可能会引起口部和咽喉疼痛及支气管痉挛症状或原有症状加重现象^[18]。

胆碱 M 受体拮抗剂不良反应主要有:头痛、恶心、口干、心动过速、心悸、眼部调节障碍、胃肠动力障碍和尿潴留等。和其他吸入性支气管舒张剂一样,有时可能引起咳嗽、局部刺激,极少情况下出现吸入刺激产生的支气管痉挛。偶有变态反应如皮疹、舌、唇、和面部血管性水肿、荨麻疹、喉痉挛和过敏反应。几种吸入性支气管舒张剂的常见不良反应见表 6。

(二) 药物相互作用:联合雾化的协同、配伍关系

医务人员充分了解各种药物在同一雾化器中配伍使用的相容性和稳定性可更好地提高治疗效果和安全性。沙丁胺醇/异丙托溴铵雾化吸入的复方溶液说明书注明不能与其他药物混同在同一雾化器中使用^[30]。

第三部分 雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用

一、哮喘

(一) 定义和治疗策略

哮喘是一种特异性疾病,通常表现为慢性气道炎症,有喘息、气短、胸闷等呼吸症状且逐渐加重,存

表 4 常用雾化吸入药物及推荐剂量

药物及规格 ^a	说明书推荐剂量 ^b
糖皮质激素类	
吸入用 BUD 混悬液(普米克令舒®) (规格:0.5 mg/2 ml;1.0 mg/2 ml)	- 起始剂量、严重哮喘期或减少口服糖皮质激素时的剂量:成人:1.0~2.0 mg,2 次/d;儿童:0.5~1.0 mg,2 次/d - 维持剂量(维持剂量应个体化,应是使患者保持无症状的最低剂量,以下为建议剂量):成人:0.5~1.0 mg,2 次/d;儿童:0.25~0.50 mg,2 次/d - 根据病情,BUD 每天用药次数和(或)总量可酌情增加
吸入用 BDP 混悬液(宝丽亚®) (规格:0.8 mg/2 ml)	- 成人:0.8 mg,1~2 次/d - 儿童:0.4 mg,1~2 次/d
β₂ 受体激动剂类	
硫酸特布他林雾化液(博利康尼®) (规格:5.0 mg/2 ml)	- 成人及 20 kg 以上儿童:5.0 mg/次,可给药 3 次/d 20 kg 以下儿童:2.5 mg/次,最多 4 次/d
硫酸沙丁胺醇雾化溶液(万托林®) (规格:100 mg/20 ml,50 mg/10 ml)	- 成人:以注射用生理盐水将 0.5 ml 本品(含 2.5 mg 沙丁胺醇)稀释至 2 ml;也可将 1 ml 稀释至 2.5 ml。不经稀释供间歇性使用时,可将 2.0 ml(含 10 mg 沙丁胺醇)置于喷雾器中,某些成年患者可能需用较高剂量的沙丁胺醇,剂量可高达 10 mg 12 岁以下儿童:最小起始剂量为 0.5 ml 雾化溶液(含 2.5 mg 沙丁胺醇)以注射用生理盐水稀释至 2.0~2.5 ml。某些儿童可能需要高达 5.0 mg 的沙丁胺醇。间歇疗法可每日重复 4 次
胆碱 M 受体拮抗剂类	
吸入用异丙托溴铵溶液(爱全乐®) (规格:0.5 mg/2 ml)	- 剂量应按患者个体需要做适量调节;尚无 12 岁以下儿童使用本品的临床经验 - 维持治疗:成人(包括老人)和 12 岁以上青少年:3~4 次/d,每次 1 个单剂量小瓶 - 急性发作治疗:成人(包括老人)和 12 岁以上青少年:每次 1 个单剂量小瓶;患者病情稳定前可重复给药。给药间隔可由医师决定
吸入用复方异丙托溴铵溶液(可必特®) [规格:(异丙托溴铵 0.5 mg + 硫酸沙丁胺醇 3.0 mg)/2.5 ml]	- 急性发作期:大部分情况下 1 个小瓶即治疗剂量能缓解症状。对于严重的病例 1 个小瓶治疗剂量不能缓解症状时,可使用 2 个小瓶药物进行治疗,但患者须尽快就诊 - 维持治疗期:3~4 次/d,每次使用 1 个小瓶即可 - 注意:不能与其他药物联用

注:BUD:布地奈德;BDP:丙酸倍氯米松;^a:药名括号内为商品名;^b:剂量及用法均来源于相关产品说明书,不同疾病的使用推荐剂量请参考疾病部分

表 5 常用吸入性糖皮质激素的常见不良反应发生情况

不良反应	BDP	BUD
局部^[29]		
口咽念珠菌感染	培养阳性率较高	2%~4%
声音嘶哑	<2%	1%~6%
咽喉炎(咽喉痛)	14%	5%~10%
支气管痉挛咳嗽	<2%	<3%
全身^[26-27]		
下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制(吸入激素:0.2~2.0 mg)		
尿皮质酮水平(24 h)	低于丙酸氟替卡松 1.9 倍	低于丙酸氟替卡松 4.3 倍
血皮质酮水平(早晨 8:00)	-	低于丙酸氟替卡松 3.4 倍
肺炎	-	未增加其发生风险

注:BUD:布地奈德;BDP:丙酸倍氯米松;丙酸氟替卡松雾化剂型在国内尚未上市;-:未见相关数据

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	
异丙托溴铵雾化吸入溶液	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

注:以上常见不良反应均来源于相关产品说明书

在可逆的呼气气流受限^[31]。哮喘长期治疗药物可分为控制性药物、缓解性药物和重度哮喘的添加药物三类^[31]。长期维持治疗,首先推荐定量吸入器或

干粉吸入器治疗,但部分病情较重,需要较大剂量药物治疗的患者以及不能正确使用吸入装置的患者如婴幼儿,可考虑通过雾化吸入给药^[30]。

哮喘急性发作的初始治疗包括重复吸入短效支气管舒张剂、吸入或全身应用糖皮质激素等^[31]。联合雾化吸入支气管舒张剂和糖皮质激素治疗,可明显降低住院率^[30]。

(二)哮喘常用雾化吸入药物推荐

1. 支气管舒张剂:是哮喘患者预防或缓解症状所必需。对于轻、中度哮喘急性发作,重复吸入 SABA 通常是最有效的治疗方法,可快速逆转气流受限(证据级别 A)^[31]。推荐在初始治疗第 1 小时,间断(每 20 分钟)或连续雾化给药,随后根据需要间断给药(1 次/4 h);在治疗效果不佳时,再考虑添加 SAMA 联合雾化吸入治疗^[31]。对于重度哮喘急性发作,联合 SABA 和 SAMA 治疗可更好改善肺功能,降低住院率^[31]。

2. ICS:是当前治疗哮喘最有效的抗炎药物^[30]。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激素。对全身使用激素有禁忌的患者,如胃十二指肠溃疡、糖尿病等患者可以采用 ICS 雾化给药。在哮喘急性发作的急诊治疗中,出现症状后首个小时给予高剂量 ICS,可降低未接受全身糖皮质激素治疗患者的住院需求(证据级别 A),且耐受性良好^[31]。急诊留观结束回家后,大多数患者应给予常规持续 ICS 治疗,因为重度急性发作是未来发生急性发作的危险因素(证据级别 B)^[31]。含 ICS 的治疗方案可显著降低哮喘相关性死亡或住院(证据级别 A)^[31]。BUD 混悬液为临床应用最早和最广泛的 ICS^[32]。诸多研究结果表明,雾化吸入 BUD 可作为全身糖皮质激素治疗哮喘急性发作的替代或部分替代治疗。

二、慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)

(一)定义和治疗策略

慢阻肺是一种常见的以持续性气流受限为特征的可以预防和治疗疾病,气流受限进行性发展,与气道和肺脏对有毒颗粒或气体的慢性炎症反应增强有关,急性加重和并发症影响着疾病的严重程度和对个体的预后^[33]。对稳定期患者常用的药物推荐治疗包括支气管舒张剂、ICS 和祛痰药等^[33]。雾化吸入给药对于一部分年老体弱、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可能是更佳选择。急性加重期患者短期内咳嗽、咳痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,咳脓性或黏液脓性痰,需要改变药物治疗方案^[33]。上下呼吸道感染、吸烟、空气污染、吸入变应原、误吸、维持治疗中断等均

可导致急性加重^[33]。病情较轻的患者可在门诊雾化吸入支气管舒张剂、口服或雾化 ICS、抗菌药物治疗。病情较重需住院的患者,采用氧疗、抗菌药物、祛痰、营养对症支持、机械通气、雾化吸入支气管舒张剂、口服及静脉使用糖皮质激素或雾化 ICS 治疗^[33]。

(二)慢阻肺常用雾化吸入药物推荐

1. 支气管舒张剂:反复给予雾化吸入短效支气管舒张剂是慢阻肺急性加重的有效治疗方法^[30, 33]。通常 SABA 较适用于慢阻肺急性加重的治疗,若效果不显著,建议加用 SAMA^[34]。

2. ICS:雾化吸入高剂量 ICS 可降低慢阻肺急性加重炎症水平,缓解急性加重症状,改善肺功能。其疗效与全身应用激素相当,且不良反应发生率相对较低^[35]。单独使用雾化吸入 BUD,可替代口服糖皮质激素治疗慢阻肺急性加重^[33]。每天雾化 6~8 mg 的 BUD(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^[36-37],但对剂量和疗程尚未达成共识,现有临床研究疗程通常为 10~14 d^[34, 38],根据急性加重严重程度,调整剂量和疗程。

3. 祛痰药:对于痰多黏稠不易咳出的慢阻肺急性加重患者,联合 SABA 与祛痰药雾化吸入可协同排痰,但慢阻肺全球倡议(GOLD)2016 中未被推荐为常规用药^[33]。

三、支气管扩张症

(一)定义和治疗策略

支气管扩张症是由各种原因引起的支气管树的病理性、永久性扩张,导致反复发生化脓性感染的气道慢性炎症,临床表现为持续或反复性咳嗽、咳痰,有时伴有咯血,可导致呼吸功能障碍及慢性肺源性心脏病^[39]。由于支气管结构破坏,痰液引流不畅,加上反复急性加重、经常使用抗菌药物等因素,使得气道内以铜绿假单胞菌为常见的多重耐药细菌长期存在。一旦感染急性加重,治疗十分困难。除了全身使用抗菌药物外,可以雾化吸入抗菌药物作为局部治疗^[22],增加抗菌治疗的效果。

(二)支气管扩张症常用雾化吸入药物推荐

1. 抗菌药物:美国 FDA 已批准妥布霉素用于雾化吸入治疗囊性纤维化疾病。有研究报道在支气管扩张症急性加重期使用妥布霉素、庆大霉素、阿米卡星或多黏菌素 E 雾化吸入,2 次/d,疗程 7~14 d,可获得较好的疗效^[22]。近年国外也有一些作者报道,在支气管扩张症稳定期长期雾化吸入上述抗菌

药物,疗程为 4 周至 12 个月不等,多数为间歇给药或周期性给药,可以显著减少支气管扩张症患者急性加重的次数和延长急性加重的间歇期,降低痰菌负荷量,但是对患者的肺功能和生活质量改善不明显^[40]。

2. 支气管舒张剂和 ICS:由于支气管扩张症患者常常合并气流阻塞及气道高反应性,可以按需使用支气管舒张剂和 ICS 作雾化治疗^[39],使用的药物和剂量可参照慢阻肺急性加重部分。

四、慢性支气管炎

(一)定义和治疗策略

慢性支气管炎是气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症。临床上以咳嗽、咳痰为主要症状,或有喘息,每年发病持续 3 个月或更长时间,连续 2 年或 2 年以上,并排除具有咳嗽、咳痰、喘息症状的其他疾病^[41]。慢性支气管炎的病因和慢阻肺相似,85% 的慢阻肺由慢性支气管炎发展而来^[41]。如果患者只有慢性支气管炎而无持续气流受限,则不能诊断为慢阻肺^[33],但是慢性支气管炎会引起肺功能下降加速、气流阻塞进展加快、慢阻肺急性加重风险增加、呼吸疾病相关死亡风险增高以及生活质量评分更差^[42]。GOLD 2016 最新引用的研究发现,目前或既往长期吸烟者即使肺功能储备良好,仍可伴明显的呼吸系统症状[慢阻肺评估测试(CAT)评分 ≥ 10 分]、气道病理学改变,并发生慢阻肺急性加重样事件,应当加以重视,并已使用多种呼吸系统药物(支气管舒张剂和 ICS)进行治疗^[43]。

慢性支气管炎急性发作期治疗方案包括控制感染、镇咳祛痰和平喘,缓解期治疗包括戒烟、预防感冒、接种疫苗等^[41]。

(二)慢性支气管炎急性发作期常用雾化吸入药物推荐

对于症状显著、常规治疗效果欠佳者可以使用雾化吸入药物如 ICS、支气管舒张剂和祛痰药,以促进患者恢复(可参考本共识第三部分慢阻肺章节)。

五、激素敏感性咳嗽

(一)定义及治疗策略

在慢性咳嗽常见病因中,由于咳嗽变异性哮喘、嗜酸粒细胞性支气管炎和变应性咳嗽均对糖皮质激素治疗有效,因此被统称为激素敏感性咳嗽^[44],占所有慢性咳嗽病因的 63%^[45]。病因为导向的诊断流程是慢性咳嗽诊断和治疗的基础,可减少治疗的盲目性,提高治疗成功率;当客观条件有限时,经验

性治疗可以作为一种替代措施^[44]。

(二)激素敏感性咳嗽常用雾化吸入药物推荐

1. 咳嗽变异性哮喘:咳嗽变异性哮喘治疗原则与典型哮喘相同,ICS 联合支气管舒张剂治疗比单用 ICS 或支气管舒张剂治疗能更快速和有效地缓解咳嗽症状,建议治疗时间至少 8 周以上,部分患者需要长期治疗^[46]。常用 ICS 如 BUD 混悬液为 1.0 ~ 2.0 mg/次,2 次/d^[47],当效果不佳时可加用白三烯受体拮抗剂。临床上成人和儿童剂量应予以区别。

2. 嗜酸粒细胞性支气管炎:嗜酸粒细胞性支气管炎对糖皮质激素治疗反应良好,治疗后咳嗽很快消失或明显减轻。建议首选 ICS 治疗,持续应用 8 周以上^[46]。通常采用吸入中等剂量 ICS 进行治疗,如 BUD 混悬液为 2.0 mg,2 次/d。个别病例需要长期 ICS 甚至全身应用糖皮质激素治疗,才能控制痰液中的嗜酸粒细胞增高^[44]。

3. 变应性咳嗽:糖皮质激素或抗组胺药物对治疗有效,ICS 治疗需 4 周以上^[47]。常用 ICS 如 BUD 混悬液 2.0 mg,2 次/d。

六、感染后咳嗽

(一)定义及治疗策略

当呼吸道感染的急性期症状消失后,咳嗽仍然迁延不愈,多表现为刺激性干咳或咳少量白色黏液痰,通常持续 3 ~ 8 周,胸部 X 线片检查无异常,称之为感染后咳嗽;其中以病毒性感冒引起的咳嗽最为常见,又称为“感冒后咳嗽”^[46]。感染后咳嗽的发生机制可能与炎症诱导的气道高反应性、黏液分泌增多及纤毛清除功能损伤等相关^[48]。

感染后咳嗽常为自限性,多能自行缓解,病毒感染后咳嗽不必使用抗菌药物,对部分咳嗽症状明显的患者可以短期应用镇咳药、抗组胺药加用减充血剂等^[46]。

(二)感染后咳嗽常用雾化吸入药物推荐

1. ICS:由于气道炎症是感染后咳嗽的核心发病机制,当持续咳嗽影响生活质量时可考虑雾化吸入 ICS 治疗^[49]。常用 ICS 如 BUD 混悬液的用法为 2.0 mg/次,2 ~ 3 次/d。

2. 支气管舒张剂:有研究显示,支气管舒张剂可以减轻咳嗽症状^[49]。

七、VAP

(一)定义及治疗策略

VAP 是指气管插管或气管切开患者接受机械通气超过 48 h 发生的肺炎,包括拔管后 48 h 内出现的肺炎。早发(在机械通气时间 ≤ 4 d 内发生)的

VAP 主要由对大部分抗菌药物敏感的病原菌(如甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌)引起,晚发(在机械通气时间 ≥ 5 d 后发生)的 VAP 主要由多重耐药菌和泛耐药菌(如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等)引起^[50]。目前 VAP 的抗菌药物治疗主要仍以静脉用药为主。多重耐药菌和泛耐药菌感染时,在使用静脉抗菌药物治疗的基础上可以考虑同时使用抗菌药物雾化吸入治疗。

(二) VAP 常用雾化吸入抗菌药物推荐

国外有研究报道对于铜绿假单胞菌感染的 VAP,雾化妥布霉素或阿米卡星可提高患者治愈率,降低机械通气时间^[51-52]。对鲍曼不动杆菌感染的 VAP,静脉联合雾化多黏菌素可获得较好的疗效^[53]。

尽管雾化抗菌药物可能有一定的临床治疗效果,但也有荟萃分析报道雾化抗菌药物在微生物清除率、机械通气时间、住 ICU 时间和病死率等方面与未使用雾化抗菌药物比较差异均无统计学意义^[54]。因此,对 VAP 的雾化抗菌药物治疗还需进行进一步的临床研究,目前尚不能作为常规治疗方法予以推荐。

八、耳鼻咽喉头颈外科相关疾病

(一) 疾病种类及治疗策略

1. 咽喉部急性炎症:如急性会厌炎、急性喉炎^[55]、急性扁桃体炎^[56]、急性咽炎、急性渗出性中耳炎等。

2. 咽喉部手术后:如腺样体切除术、扁桃体切除术、喉部手术(肿瘤除外)、鼻窦炎鼻息肉手术、全身麻醉手术因麻醉气管插管导致的喉水肿^[57]。

3. 耳鼻咽喉慢性炎症性疾病:如慢性鼻窦炎、慢性鼻炎、腺样体肥大、咽喉部炎症性及水肿性病变等。

4. 上-下气道炎症重叠常见疾病:变应性鼻炎-哮喘综合征、阿司匹林不耐受三联征、上气道咳嗽综合征^[58]、咽喉反流病^[59]等。

上述疾病采用雾化吸入 ICS 治疗进行局部抗炎及减轻水肿是非常有效的方法。

(二) 耳鼻咽喉头颈外科相关疾病雾化吸入 ICS 治疗推荐

1. 急性会厌炎、急性喉炎^[55]:是喉科的急重症,感染是主要病因,以会厌-喉高度水肿为特征。该病进展迅速,少数病情凶险者很快窒息,病死率较高。治疗以全身使用抗菌药物和糖皮质激素为主,联合高剂量的吸入激素是非常重要的治疗方法。

BUD 混悬液 2.0~4.0 mg/次,可迅速缓解会厌及喉部水肿,建议每半小时重复 1 次,若 2~3 次后呼吸困难不能缓解,应及时做气管切开。

2. 急性咽炎:急性咽炎为咽部黏膜与黏膜下组织的急性炎症,咽部的淋巴组织亦常常被累及。细菌感染是主要的致病原因,患者常因吞咽剧烈疼痛而影响生活质量。检查咽部黏膜充血,表面可有分泌物附着。治疗以全身或口服抗菌药物为主。局部使用 BUD 混悬液雾化吸入治疗,对控制急性炎症效果显著;推荐 1.0~2.0 mg/次,1~2 次/d,疗程为 7~10 d。

3. 不耐受三联征:阿司匹林特异性反应性、鼻息肉和哮喘,是比较常见的上-下气道炎症的综合征,患者鼻息肉术后的高复发是非常棘手的问题。治疗方案包括:(1)长期规范治疗哮喘^[31];(2)鼻内镜下手术开放鼻窦及息肉切除,术后长期治疗是达到控制鼻息肉复发和气道炎症的关键;(3)术后治疗包括:长期生理盐水冲洗鼻腔加鼻喷糖皮质激素^[60]。对持续鼻窦黏膜水肿和息肉的患者^[61],可以较长时间经鼻吸入 BUD 混悬液,推荐 1.0~2.0 mg/d。

4. 咽部手术后:主要的咽部手术有扁桃体切除术或腺样体切除术。由于咽部神经分布密集,手术后局部的水肿和炎症反应通常使患者非常疼痛。术后雾化吸入 BUD 混悬液,1.0~2.0 mg/次,2 次/d,可大大减轻局部的炎症及水肿,改善疼痛^[62]。

九、儿科相关呼吸系统疾病

(一) 疾病种类及治疗策略

可采用雾化治疗的儿科疾病主要包括哮喘急性发作期和非急性发作期、咳嗽变异性哮喘、感染后咳嗽、婴幼儿喘息急性期和缓解期、肺炎支原体肺炎急性期和感染后恢复期、急性喉气管支气管炎、支气管肺发育不良、气管插管术中和术后等^[63]。

ICS 是目前治疗慢性气道炎症常用、有效的药物^[63]。支气管舒张剂在儿科临床中也常用于呼吸道疾病的治疗^[19]。其中,BUD 混悬液是目前 FDA 批准的唯一可用于 ≤ 4 岁儿童的 ICS 雾化剂型^[63]。

(二) 儿童呼吸系统疾病常用的雾化吸入药物推荐

雾化吸入是最不需要患儿刻意配合的吸入疗法,适用于任何年龄的儿童。雾化吸入 ICS 用于治疗气道炎症性疾病,可有效改善病情,既可以作为医院内缓解急性期发作的主要治疗手段,也适用于家庭的长期控制治疗^[63]。儿科临床上广泛使用的支气管舒张剂是 SABA 和 SAMA,而 SABA 是治疗任何

表 7 儿童呼吸道常见疾病的雾化治疗方案

疾病名称	吸入性糖皮质激素 ^[63]	支气管舒张剂 ^[19]
支气管哮喘		
急性发作期	- 轻度:在吸入 SABA 的基础上联用雾化吸入 BUD 混悬液 1.0 mg, 4 h 或 6 h 后重复给药,直到症状缓解 - 中重度:在第 1 小时起始治疗中,联用雾化吸入 BUD 1.0 mg, 30 min/次,连用 3 次,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	- SABA:雾化吸入沙丁胺醇或特布他林 2.5 ~ 5.0 mg - SAMA:雾化吸入治疗不作首选,仅在 SABA 单药治疗效果不佳时考虑。异丙托溴铵 0.25 ~ 0.5 mg,加入 SABA 溶液中雾化吸入
稳定期	起始治疗剂量 0.5 ~ 1.0 mg/d, 1 ~ 3 个月后进行评估	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
咳嗽变异性哮喘	雾化吸入 BUD 混悬液 0.5 ~ 1.0 mg/次, 1 ~ 2 次/d, 治疗的时间一般不少于 6 ~ 8 周	药物剂量与典型哮喘相同
感染后咳嗽	雾化吸入 BUD 混悬液 0.5 ~ 1.0 mg/次,使用频次及时间依病情而定,疗程一般不超过 3 周	-
婴幼儿喘息 (如毛细支气管炎)	- 重度:BUD 混悬液 1.0 mg/次和支气管舒张剂联合吸入。如病情需要可 1 次/20 min,连续 3 次,雾化吸入的间隔时间可逐渐延长为 4、6、8 至 12 h - 中度:给予上述联合用药,2 次/d,连续 2 ~ 3 d - 年龄 < 3 岁的哮喘高危儿,需长期 BUD 混悬液雾化吸入,剂量从 1.0 mg/d 开始,逐渐减量,每 1 ~ 3 个月调整方案,直至最小有效维持量(BUD 混悬液为 0.25 mg/d)。疗程个体化,酌情给予 3、6、9 或 12 个月吸入	- 推荐雾化吸入支气管舒张剂,药物剂量:特布他林,体质量 < 20 kg, 2.5 mg/次,体质量 ≥ 20 kg, 5.0 mg/次, 1 次/(6 ~ 8) h - 沙丁胺醇, < 5 岁, 2.5 mg/次,用药间隔视病情轻重而定 - 异丙托溴铵: < 12 岁, 0.25 mg/次,根据病情可重复给药
支原体肺炎	急性期:如有明显咳嗽、喘息,胸部 X 线片肺部有明显炎症反应及肺不张,应用 BUD 混悬液 0.5 ~ 1.0 mg/次, 2 次/d,同时联合使用支气管舒张剂,使用 1 ~ 3 周	- 急性期:与 BUD 混悬液联用,其中支气管舒张剂雾化吸入,2 次/d,用 1 ~ 3 周^[63] - 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 ~ 3 个月复查^[63]
急性喉气管支气管炎	多数研究选择雾化吸入 BUD 混悬液的初始剂量为 1.0 ~ 2.0 mg,此后每 1.0 mg/12 h 雾化吸入。也有研究应用 2.0 mg/次, 1 次/12 h,最多 4 次/d	-
支气管肺发育不良	雾化吸入 BUD 混悬液防治 BPD 的剂量与疗程不明确,有研究采用雾化吸入 BUD 混悬液 0.5 mg/次, 2 次/d,共 14 d	特布他林或沙丁胺醇 2.5 ~ 5.0 mg 雾化吸入, 1 次/(6 ~ 8) h,一般用于有支气管痉挛表现的临床急性期患儿
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 BUD 混悬液 1 次,拔管后雾化吸入 BUD 混悬液,1 次/30 min, 0.5 ~ 1.0 mg/次, 4 ~ 6 次/d;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	-

注:BUD:布地奈德;SABA:短效 β_2 受体激动剂;SAMA:短效胆碱受体拮抗剂;-:未见相关数据

年龄儿童喘息发作的首选选择^[19]。儿童用药尤其应注意安全性,可参考本共识第二部分。

儿童呼吸道常见疾病雾化吸入治疗方案可参见表 7。

十、围手术期气道管理

(一)围手术期气道管理定义及治疗策略

围手术期气道管理是加速康复外科的重要组成部分。5% ~ 10% 的外科手术患者会发生术后肺部并发症^[64],而在胸外科手术患者中更是高达 37.8%^[65]。而对于具有术后肺部并发症危险因素的患者进行围手术期气道管理可显著降低术后肺部并发症发生率^[66]。此外,围手术期进行气道管理可

提高肺功能、扩大手术人群、缩短住院时间^[67]。研究发现术前评估中有以下危险因素^[68-69]:(1)年龄 ≥ 65 岁;(2)吸烟指数 ≥ 400;(3)气管内定植菌;(4)气道高反应性;(5)呼气流速峰值 < 250 L/min;(6)肺功能临界状态或低肺功能。建议采取积极的围手术期气道管理治疗策略,包括肺康复锻炼、药物治疗等^[70]。

(二)围手术期常用雾化吸入治疗药物推荐

雾化吸入治疗使用方便,对患者协同性无要求,可同时辅助供氧,并联合其他药物治疗,是围手术期患者气道管理的首选给药方式。临床上常用的围手术期雾化吸入药物主要包括 ICS、支气管舒张剂和

祛痰药。

1. ICS: ICS 可抑制气道炎症反应, 对于气道应激调控和改善气道微环境具有重要的临床意义, 已广泛用于各类患者围手术期气道管理, 并取得良好疗效。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 进行雾化 ICS 联合支气管舒张剂治疗, 2~3 次/d; 临床常用 ICS 如 BUD 混悬液推荐剂量为 2.0 mg/次^[68]。

2. 支气管舒张剂: 支气管舒张剂联合 ICS 相比单用支气管舒张剂具有更好的支气管舒张作用且肺部并发症更少。对于合并危险因素的手术患者, 推荐围手术期联合 ICS 应用。哮喘及气道高反应性患者麻醉诱导前可预防性给予雾化吸入 ICS 和支气管舒张剂以降低术中支气管痉挛发生风险^[68]。临床常用支气管舒张剂如硫酸特布他林雾化液推荐剂量为 5.0 mg/次。

3. 祛痰药: 围手术期常用祛痰药为盐酸氨溴索, 可减少手术时机械损伤造成的肺表面活性物质下降、减少肺不张等肺部并发症的发生^[68]。需要注意的是, 国内盐酸氨溴索为静脉制剂, 不建议雾化吸入使用。

第四部分 雾化吸入疗法注意事项 和非雾化剂型使用原则

一、雾化吸入疗法注意事项

1. 气溶胶相关注意事项^[71]: 雾化器输出气溶胶, 其相关不良反应主要包括感染、气道高反应等^[72-74]。气溶胶相关的感染包括雾化器和吸入药物的污染以及病原菌在患者间的传播; 气溶胶通常是冷的、高浓度的, 均易诱发患者出现气道高反应, 特别是有肺部疾病史的患者。

相关注意事项^[75-76]: (1) 储存药液的雾化器及呼吸管道、雾化面罩等应及时消毒、应该每位患者一个(套), 专人专用。(2) 尽量使用单一剂量药物, 以避免多剂量药物开瓶后的储存及使用均存在的污染风险。(3) 进行雾化治疗时, 操作者需在治疗前后洗手, 减少患者间病原菌的传播。(4) 治疗过程中需密切观察患者, 防止气道痉挛的发生。(5) 机械通气的患者进行雾化治疗时, 建议雾化治疗时在呼吸机的吸气端连接过滤器。(6) 在雾化吸入的呼气端开口放置雾化过滤器, 有助于保护空气环境避免受药物等污染。

2. 雾化吸入过程中的注意事项: 雾化吸入过程

中部分患者可出现口干、恶心、胸闷、气促、心悸、呼吸困难、血氧饱和度下降及雾化器咬口的摩擦对口角等皮肤黏膜的损伤等不良反应。这些不良反应中, 部分可能与药物的直接作用有关, 部分可能与呼吸过度通气等有关, 需甄别对待。

相关注意事项如下: (1) 教会患者正确的吸入方法, 应作深吸气, 使药液充分达到支气管和肺内。(2) 吸入前要清洁口腔, 清除口腔内分泌物及食物残渣。(3) 吸入后应漱口, 防止药物在咽部聚积; 用面罩者应洗脸; 避免药物进入眼睛; 吸药前不能抹油性面膏。(4) 吸入治疗时患者取舒适体位, 雾化后痰液稀释刺激患者咳嗽, 及时翻身拍背, 协助排痰, 保持呼吸道通畅。(5) 吸入药液的浓度不能过大, 吸入速度由慢到快, 雾化量由小到大, 使患者逐渐适应。(6) 心肾功能不全及年老体弱者要注意防止湿化或雾化量大造成肺水肿。对自身免疫功能减退的患者雾化吸入时, 应重视诱发口腔霉菌感染问题。(7) 采用氧气为气源可因吸入的是氧气而导致吸入氧分压迅速提高, 这对于部分哮喘患者因雾化吸入 β_2 受体激动剂后通气/灌注 (V/Q) 比值改变而出现动脉血氧分压的下降可有预防作用。但另一方面, 对于一些易出现 CO_2 潴留的患者 (如慢阻肺伴呼吸衰竭) 可自主呼吸抑制和加重 CO_2 潴留, 因这些患者呼吸兴奋主要依赖于低氧刺激, 而缺氧的改善使低氧刺激减弱, 需引起警惕。(8) 超声雾化方法不应用于含蛋白质或肽类药物的雾化治疗, 也不应用于混悬液 (如脂溶性糖皮质激素) 的雾化治疗。

二、非雾化剂型使用原则

在临床用药过程中, 将非雾化制剂权作雾化制剂使用, 即药品使用的适应证、剂量、患者群体和给药途径等不在药监部门批准的说明书范围之内, 属于“药品说明书之外的用法”, 即“超说明书用药”^[77]。非雾化制剂使用原则本共识遵循“超说明书用药”原则, 对部分临床常见不规范使用作以下警示说明。

(一) 传统的雾化吸入疗法

通常称为“呼三联” (地塞米松、庆大霉素、 α -糜蛋白酶), 目前仍有部分医院使用, 须予以重视和规范。

1. 地塞米松: 无雾化剂型, 该药进入体内后, 需经肝脏转化后在全身起作用, 不良反应大; 脂溶性低、水溶性高, 与气道黏膜组织结合较少, 肺内沉积率低, 与糖皮质激素受体受体的亲和力低, 在气道内滞留时间也短, 疗效相对也较差。故不适合雾化。

2. 庆大霉素:无雾化剂型,气道药物浓度过低,达不到抗感染的目的,细菌长期处于亚抑菌状态,产生耐药,同时可刺激气道上皮,加重上皮炎症反应。故不适合雾化。

3. α -糜蛋白酶:无雾化剂型,对视网膜毒性较强,雾化时接触眼睛容易造成损伤;遇血液迅速失活,不能用于咽部、肺部手术患者;有报道该药对肺组织有损伤,吸入气道内可致炎症加重并诱发哮喘。故不适合雾化。

(二)以静脉制剂替代雾化制剂使用

静脉制剂中含有防腐剂,如酚、亚硝酸盐等吸入后可诱发哮喘发作。如氨溴索,国内尚无雾化剂型。非雾化制剂的药物无法达到雾化颗粒要求,无法通过呼吸道清除,可能在肺部沉积,从而增加肺部感染的发生率,不推荐雾化使用。

(三)中成药

无雾化剂型无证据,无配伍相关数据,不推荐雾化使用。

总之,雾化吸入疗法是治疗呼吸系统相关疾病较为理想的常用给药方法,适应人群广泛(包括婴幼儿、重症患者等)。雾化吸入相关药物在呼吸疾病中的规范应用和相关雾化装置的规范使用,将有效改善临床疗效。深入探索雾化吸入疗法相关临床应用,加强临床和基础研究,丰富理论和实践,是今后呼吸疾病防治研究的重要方向。临床医务人员应充分认识到规范的雾化吸入治疗给患者带来的益处,不断优化临床方案,为呼吸疾病防治探索临床新路径。

本共识制定专家组:

组长:王辰(中日友好医院呼吸与危重症医学科)

副组长(按姓氏汉语拼音排序):陈荣昌(呼吸疾病国家重点实验室/广州呼吸疾病研究所呼吸内科);康健(中国医科大学附属第一医院呼吸内科);林江涛(中日友好医院呼吸与危重症医学科);沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科);文富强(四川大学华西医院呼吸与危重症医学科)

成员(按姓氏汉语拼音排序):蔡绍曦(南方医科大学南方医院呼吸与危重症医学科);车国卫(四川大学华西医院胸外科);崔永耀(上海交通大学医学院药理学教研室);代冰(中国医科大学附属第一医院呼吸内科);黄茂(江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院呼吸科);李为民(四川大学华西医院呼吸与危重症医学科);梁宗安(四川大学华西医院呼吸与危重症医学科);刘伦旭(四川大学华西医院胸外科);瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸

科);申昆玲(首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科);王长征(第三军医大学新桥医院呼吸内科);王秋萍(南京军区南京总医院耳鼻咽喉头颈外科);肖伟(山东大学齐鲁医院呼吸内科);杨岚(西安交通大学第一附属医院呼吸内科);应颂敏(浙江大学呼吸疾病研究所);詹庆元(中日友好医院呼吸与危重症医学科);郑劲平(呼吸疾病国家重点实验室/广州呼吸疾病研究所呼吸内科);周建英(浙江大学附属第一医院/浙江省第一医院呼吸内科);周新(上海市第一人民医院/上海交通大学附属第一人民医院呼吸科)

执笔专家(按姓氏汉语拼音排序):蔡绍曦、车国卫、崔永耀、代冰、黄茂、林江涛、沈华浩、申昆玲、王辰、王秋萍、文富强、应颂敏、詹庆元、郑劲平、周建英、周新

参 考 文 献

- [1] Zhu Z, Zheng JP, Wu Z, et al. Clinical practice of nebulized therapy in China: a national questionnaire survey[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2014, 27(5):386-391. DOI: 10.1089/jamp.2013.1053.
- [2] Michotte JB, Jossen E, Roeseler J, et al. In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation analysis of inhaled and lost doses[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2014, 27(6):430-440. DOI: 10.1089/jamp.2013.1070.
- [3] Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use[J]. Lancet, 2011, 377(9770):1032-1045. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60926-9.
- [4] Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology[J]. Chest, 2005, 127(1):335-371. DOI:10.1378/chest.127.1.335.
- [5] Möller W, Felten K, Sommerer K, et al. Deposition, retention, and translocation of ultrafine particles from the central airways and lung periphery[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(4):426-432. DOI: 10.1164/rccm.200602-301OC.
- [6] Usmani OS, Biddiscombe MF, Nightingale JA, et al. Effects of bronchodilator particle size in asthmatic patients using monodisperse aerosols[J]. J Appl Physiol (1985), 2003, 95(5):2106-2112. DOI:10.1152/japplphysiol.00525.2003.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.07.061.
- [8] Laube BL, Jashnani R, Dalby RN, et al. Targeting aerosol deposition in patients with cystic fibrosis: effects of alterations in particle size and inspiratory flow rate[J]. Chest, 2000, 118(4):1069-1076. DOI:10.1378/chest.118.4.1069.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.11.005.
- [10] Ari A, Harwood RJ, Sheard MM, et al. An in vitro evaluation of aerosol delivery through tracheostomy and endotracheal tubes using different interfaces[J]. Respir Care, 2012, 57(7):1066-1070. DOI: 10.4187/respcare.01167.
- [11] Ari A, Fink JB. Differential Medical Aerosol Device and Interface Selection in Patients during Spontaneous, Conventional Mechanical and Noninvasive Ventilation[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2016, 29(2):95-106. DOI: 10.1089/jamp.2015.1266.
- [12] Dahlberg E, Thalén A, Brattsand R, et al. Correlation between

- chemical structure, receptor binding, and biological activity of some novel, highly active, 16 alpha, 17 alpha-acetal-substituted glucocorticoids[J]. *Mol Pharmacol*, 1984, 25(1):70-78.
- [13] 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: C28-C41. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(03\)80304-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(03)80304-1).
- [14] Miller-Larsson A, Jansson P, Runström 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. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9806112.
- [15] Shashank R, Appajosyula S, Derendorf H, et al. Risk-benefit value of inhaled glucocorticoids: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective[J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(1):37-47. DOI: 10.1177/0091270003260334.
- [16] Edsbäcker S, Johansson CJ. Airway selectivity: an update of pharmacokinetic factors affecting local and systemic disposition of inhaled steroids[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 98(6):523-536. DOI:10.1111/j.1742-7843.2006.pto.355.x.
- [17] 卞如濂, 唐法娣. 呼吸药理学新论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [18] Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects[J]. *Pharmacol Ther*, 1999, 83(3):153-179. DOI:10.1016/S0163-7258(99)00019-4.
- [19] 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. DOI:10.3969/j.issn.1000-3666.2015.04.021.
- [20] 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. DOI:1005-2224(2012)04-0265-05.
- [21] Restrepo MI, Keyt H, Reyes LF. Aerosolized Antibiotics[J]. *Respir Care*, 2015, 60(6):762-773. DOI: 10.4187/respcare.04208.
- [22] Le J, Ashley ED, Neuhaner 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. DOI: 10.1592/phco.30.6.562.
- [23] 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. DOI:10.1111/j.1440-1843.2012.02132.x.
- [24] 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. DOI: 10.1111/resp.12477.
- [25] Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma[J]. *Respir Med*, 2006, 100(8):1307-1317. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.11.020.
- [26] Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(3):469-478. DOI:10.1016/j.jaci.2004.01.759.
- [27] Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids[J]. *Am J Med*, 1995, 98(2):196-208. DOI:10.1016/S0002-9343(99)80404-5.
- [28] Selroos O, Backman R, Forsén KO, et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids--a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler[J]. *Allergy*, 1994, 49(10):888-890. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1994.tb00794.x.
- [29] Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma[J]. *Allergy*, 2006, 61(5):518-526. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01090.x.
- [30] 成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家组. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2012.02.001.
- [31] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2016[S/OL]. (2016-04-27). [2016-07-01]. <http://ginasthma.org>.
- [32] Melani AS. Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian Appraisal[J]. *Respir Care*, 2012, 57(7):1161-1174. DOI: 10.4187/respcare.01414.
- [33] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. updated 2016[S/OL]. (2016-01-05). [2016-07-01]. <http://goldcopd.org>.
- [34] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.01.001.
- [35] Bathoorn E, Kerstjens H, Postma D, et al. Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3(2):217-229. DOI: <https://dx.doi.org/10.2147/COPD.S1210>.
- [36] Yilmazel Ucar E, Araz O, Meral M, et al. Two different dosages of nebulized steroid versus parenteral steroid in the management of COPD exacerbations: a randomized control trial[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20:513-520. DOI:10.12659/MSM.890210.
- [37] Sun X, He Z, Zhang J, et al. Compare the efficacy of inhaled budesonide and systemic methylprednisolone on systemic inflammation of AECOPD[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 31:111-116. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.09.004.
- [38] Sanchez-Morillo D, Fernandez-Granero MA, Jimenez AL. Detecting COPD exacerbations early using daily telemonitoring of symptoms and k-means clustering: a pilot study[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2015, 53(5):441-451. DOI: 10.1007/s11517-015-1252-4.
- [39] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.07.003.
- [40] Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(7):657-665. DOI: 10.1164/rccm.201203-0487OC.
- [41] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [42] Balter MS, La Forge J, Low DE, et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: executive summary[J]. *Can Respir J*, 2003, 10(5):248-258.
- [43] Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(19):1811-1821. DOI: 10.1056/NEJMoA1505971.
- [44] 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. DOI:10.3969/j.issn.1008-1089.2014.07.003.
- [45] Lai K, Chen R, Lin J, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China[J]. *Chest*, 2013, 143(3):613-620. DOI: 10.1378/chest.12-0441.
- [46] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.05.003.
- [47] 洪建国, 陈强, 李昌崇, 等. 布地奈德雾化吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(4):270-274. DOI:1005-2224(2012)04-0270-05.

- [48] 赖克方. 慢性咳嗽[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:131-132.
- [49] Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129(1 Suppl): 138S-146S. DOI:10.1378/chest.129.1_suppl.138S.
- [50] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 524-543. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.06.024.
- [51] Hallal A, Cohn SM, Namias N, et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study[J]. Surg Infect (Larchmt), 2007, 8(1): 73-82. DOI: 10.1089/sur.2006.051.
- [52] 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. DOI: 10.4187/respcare.01556.
- [53] 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, 114(6): 1768-1775. DOI: 10.1378/chest.13-1018.
- [54] 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. DOI:10.1186/s13054-015-0868-y.
- [55] Brown JC. The management of croup[J]. Br Med Bull, 2002, 61:189-202. DOI: 10.1093/bmb/61.1.189.
- [56] Bird JH, Biggs TC, King EV. Controversies in the management of acute tonsillitis: an evidence-based review[J]. Clin Otolaryngol, 2014, 39(39):368-374. DOI: 10.1111/coa.12299.
- [57] Chen YQ, Li JP, Xiao J. Prophylactic effectiveness of budesonide inhalation in reducing postoperative throat [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014, 271(6): 1667-1672. DOI: 10.1007/s00405-014-2896-7.
- [58] 王秋萍, 陈伟, 李泽卿. 上气道咳嗽综合征的病因及诊治[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6):405-406. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.06.003.
- [59] Saritas Yuksel E, Vaezi MF. New developments in extrasophageal reflux disease[J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2012, 8(9):590-599.
- [60] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 [J]. Rhinol Suppl, 2012, 50(Suppl 23):1-298.
- [61] Wang C, Lou H, Wang X, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronicrhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(4):922-929. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.018.
- [62] 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. DOI: 10.1002/14651858.CD008268.pub2.
- [63] 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. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2014.06.002.
- [64] Queirós C, Abelha F. Postoperative pulmonary complications and strategies to prevent them in the perioperative period: a review[J]. Rev Soc Port Anesthesiol, 2015, 24(3):75-88.
- [65] Langeron O, Carreira S, le Sache F, et al. Postoperative pulmonary complications updating[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2014, 33(7-8):480-483. DOI: 10.1016/j.annfar.2014.07.741.
- [66] 车国卫, 支修益. 肺癌合并慢性阻塞性肺疾病患者围手术期气道管理现状[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(12):884-888. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.12.11.
- [67] 车国卫, 李为民, 刘伦旭. 快速肺康复需要围手术期流程优化[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2016, 23(3):216-220. DOI: 10.7507/1007-4848.20160051.
- [68] 多学科围手术期气道管理专家共识(2016年版)专家组. 多学科围手术期气道管理专家共识(2016年版)[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2016, 23(7):641-645. DOI: 10.7507/1007-4848.20160156.
- [69] Mei J, Liu L, Tang M, et al. Airway bacterial colonization in patients with non-small cell lung cancer and the alterations during the perioperative period[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(9):1200-1208. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.07.
- [70] Gao K, Yu PM, Su JH, et al. Cardiopulmonary exercise testing screening and pre-operative pulmonary rehabilitation reduce postoperative complications and improve fast-track recovery after lung cancer surgery: A study for 342 cases[J]. Thorac Cancer, 2015, 6(4):443-449. DOI: 10.1111/1759-7714.12199.
- [71] 俞森洋. 现代呼吸治疗学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006:464, 472-474.
- [72] Vassal S, Taamma R, Marty N, et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis[J]. Am J Infect Control, 2000, 28(5):347-351. DOI:10.1067/mic.2000.110214.
- [73] Wilkinson JR, Roberts JA, Bradding P, et al. Paradoxical bronchoconstriction in asthmatic patients after salmeterol by metered dose inhaler[J]. BMJ, 1992, 305(6859):931-932.
- [74] Dimich-Ward H, Wymer ML, Chan-Yeung M. Respiratory health survey of respiratory therapists[J]. Chest, 2004, 126(4):1048-1053. DOI:10.1378/chest.126.4.1048.
- [75] Gamage B, Moore D, Copes R, et al. Protecting health care workers from SARS and other respiratory pathogens: a review of the infection control literature[J]. Am J Infect Control, 2005, 33(2):114-121. DOI:10.1016/j.ajic.2004.12.002.
- [76] Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory committee[J]. MMWR Recomm Rep, 2004, 53(RR-3):1-36.
- [77] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2):101-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2015.02.011.

(收稿日期:2016-07-18)

(本文编辑:宋国营)