



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

# 雾化吸入药物的合理使用

湖南省人民医院  
(湖南师范大学附属第一医院)

杨志玲





# 目 录

1

吸入疗法的发展历程

2

雾化吸入的现状和优势

3

雾化吸入药物的药理特性

4

非雾化剂型的使用原则

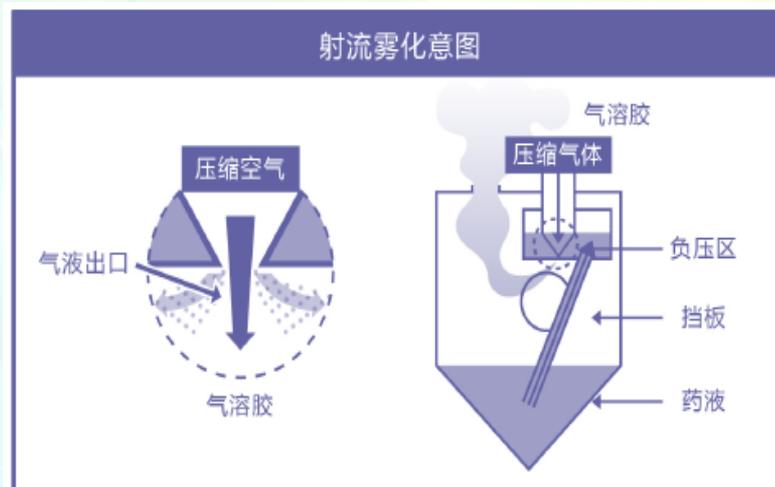
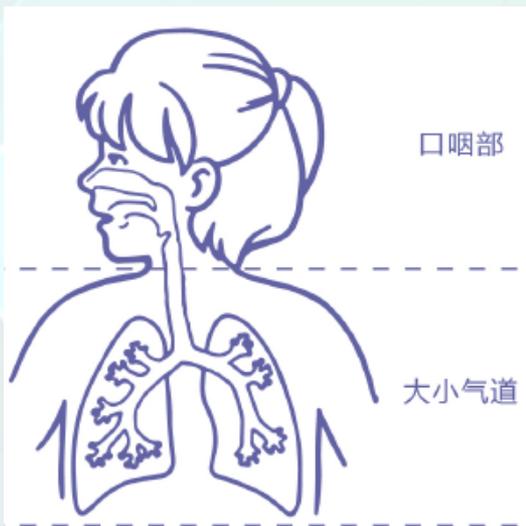
5

雾化治疗药物的合理使用

# 吸入疗法



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University



吸入疗法是指将药物制成气溶胶形式，通过呼吸道吸入治疗疾病的一种方法。所谓气溶胶就是微小的液体或固体微粒悬浮于空气中，液体微粒气溶胶也称为“雾”，固体微粒气溶胶又称为“尘”或“烟”。



## 常用吸入疗法

- 气雾吸入
- 经储雾罐气雾吸入
- 干粉吸入
- 雾化吸入

## 吸入疗法相比口服、肌注和静脉注射 具备多种优势



- 吸入疗法是呼吸系统相关疾病的重要治疗手段，可使药物直接作用于靶器官，具备起效迅速，疗效佳，全身不良反应少的优点
- 常用吸入疗法包括气雾吸入、经储雾罐气雾吸入、干粉吸入和雾化吸入

# 气溶胶吸入疗法的发展历程



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

加压型定量吸入器 (MDI) 诞生

1955年

压缩空气雾化器，是临床常见的气溶胶装置。

19世纪至1956

首个干粉吸入器 (DPI) 出现，称为“Spinhaler”，用于色甘酸钠的雾化吸入。

1971

蒙特利尔议定书规定，逐步停止在所有MDI中使用氯氟化碳作为推进剂。

1987年

1960  
超声雾化器诞生，利用高频声能将液体烟雾化

19世纪70年代末期  
发明了open-tube spacer devices，应用于MDI。

19世纪90年代  
MDI以氢氟烷烃作为推进剂。

至今  
吸入装置有多样化的发展。



# 在各类吸入疗法中，雾化吸入具有诸多优势

## 常见吸入疗法中，雾化吸入疗效确切，适应证广泛

潮式呼吸既有效,无需患者配合

使用简便，无需特别学习

可使用高剂量药物

可同时辅助供氧

可实现联合药物治疗（注意配伍禁忌）

雾化吸入优势

雾化吸入疗法主要指气溶胶雾化吸入,使用气溶胶发生装置产生粒径大小在 $0.01-10\mu\text{m}$ 之间的固体或液体气溶胶微粒，稳定悬浮于气体介质中形成分散体系，吸入并沉积于气道和肺泡靶器官治疗疾病，同时可湿化气道。

# 雾化器的分类及工作原理



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

## 射流雾化器



通过压缩空气击打药液  
产生雾化颗粒气流

## 超声雾化器



通过振子振动产生雾化气流  
振子长时间工作会发热，  
影响药液药性

## 网式雾化器



利用微小的超声波振动  
和网式喷雾头构造来喷雾

雾化种类

工作原理

# 雾化器种类的特点



主要根据喷雾原理分为两种。世界上主流的是射流式雾化器。

	射流式 <sup>1</sup>	超声式 <sup>1</sup>
工作原理	通过压缩空气击打药液产生雾化颗粒 压缩机方式:	通过振子振动产生雾化气流
性能比较	<ul style="list-style-type: none"><li>➤雾量小，雾化颗粒小。</li><li>➤残液量0.7ml以下 (避免儿童呛咳)</li><li>➤噪音大</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤喷雾量大。雾化颗粒大。</li><li>➤残液量较多</li><li>➤噪音小</li><li>➤会产生热量，不能用于药性随温度变化的药物</li></ul>
适应性	适用小儿科，呼吸科等治疗哮喘、慢阻肺等下呼吸道疾患。	耳鼻喉科等用于化痰等需要大量吸入的场合。

1. 申昆玲等. 临床儿科杂志. 2014;32(6):504-511.



## 射流雾化器

- 减小药雾微粒，缩短雾化时间，并使患儿的依从性更好。



## 超声雾化器

- 超声雾化的气雾水粒密度大，有效颗粒少，并可增加气道阻力；
- 超声雾化器的高频还可以转换成热能，可能影响激素类药物的活性。

与超声雾化器相比，射流雾化器更具优势



# 目 录

1

吸入疗法的发展历程

2

雾化吸入的现状和优势

3

雾化吸入药物的药理特性

4

非雾化剂型的使用原则

5

雾化治疗药物的合理使用

# 目前病房内的雾化治疗



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

有“雾化治疗”的医院还很少，主要使用壁式吸氧进行雾化治疗。

使用雾化器

※ 利用雾化器本体进行吸入治疗，主要运用在儿童医院“雾化室”。※病房也有可能使用。



使用壁式吸氧

※ 不使用雾化器、运用高压氧气在“雾化室”或病房进行吸入雾化治疗，目前这种方法是医院使用的主流。





# “氧驱动的雾化治疗”的弊端



## 1, 危险系数高

氧气如遇火星, 会有爆炸的危险<sup>1</sup>。

## 2, 喷雾量不稳定

氧气压力不稳定, 造成喷雾量不稳定, 不能100%实现目标粒子径<sup>2</sup>。

基于“氧驱动雾化治疗”的弊端, 雾化器成为今后医院的主流<sup>2</sup>。

1. 夏立荣. 压力容器. 2007;24(8):50-54.

2. Data on file.



不是其他特定的单个呼吸类型，适合于哮喘急性发作或慢阻肺急性加重，更适合老人和儿童<sup>1,2</sup>。

使用方便

雾化器可在医院或家里使用<sup>1</sup>

可用于潮式呼吸

优势

传送药量大

相比其他装置，传送药量大<sup>1</sup>

可监测呼吸和药量

可提高依从性<sup>1</sup>

雾化器在应用方面具有很多优势

1. Martin AR, et al. Expert Opinion on Drug Delivery;2015,12(6):889-900.
2. 慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）诊治专家组. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14):1041-1057.



## 正确使用各类雾化给药装置的年龄要求<sup>1</sup>

雾化给药方式	年龄
小容量雾化器	≤2岁
MDI	>5岁
MDI加储雾罐	>4岁
DPI	≥5岁

正确使用雾化器的年龄要求低至2岁以下。

## 雾化器适用年龄段广

- 雾化器适用于任何年龄的患者，更适合老人和儿童使用<sup>1,2,3</sup>。
- 雾化吸入的优势
  - 雾化装置不需要患者配合，潮式呼吸有效<sup>1</sup>。
  - 雾化吸入直接作用于气道黏膜，局部浓度高，不良反应少<sup>3</sup>。
  - 雾化吸入比MDI可能在降低气道阻力方面具有优势<sup>4</sup>。

1. Martin AR, et al. Expert Opinion on Drug Delivery;2015,12(6);889-900.

2. 慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）诊治专家组. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14):1041-1057.

3. 申昆玲等. 临床儿科杂志. 2014;6;504-511.

4. Manthous CA, et al. Am Rev Respir Dis.1993;148;1567-1570.



# 目 录

1

吸入疗法的发展历程

2

雾化吸入的现状和优势

3

**雾化吸入药物的药理特性**

4

非雾化剂型的使用原则

5

雾化治疗药物的合理使用



# 常用雾化吸入药物种类

## 吸入性糖皮质激素ICS

**最强**的气道局部抗炎药物，国内已上市雾化剂型 ICS 包括布地奈德 (BUD) 和二丙酸倍氯米松 (BDP)

## 抗菌药物

我国目前尚无专供雾化吸入的抗菌药物制剂，不推荐以静脉制剂代替雾化制剂使用



## 支气管舒张剂

- 短效选择性 $\beta_2$ 受体激动剂 (SABA)，包括特布他林和沙丁胺醇
- 短效胆碱受体拮抗剂 (SAMA)，包括异丙托溴铵

## 祛痰药

包括N-乙酰半胱氨酸和盐酸氨溴索，但盐酸氨溴索雾化剂型国内尚未上市



# ■ 吸入性糖皮质激素 (ICS)

ICS是目前最强的气道局部抗炎药物



疗效/  
当前控制

快速长效强效  
局部抗炎  
有效控制哮喘

- 适度脂溶性
- 适当水溶性
- 受体亲和力高
- 口服生物利用度低

安全性/耐受性/  
最小化未来风险

不良反应发生率低  
全身不良反应小

- 清除率高
- 半衰期短
- 组织分布容积小

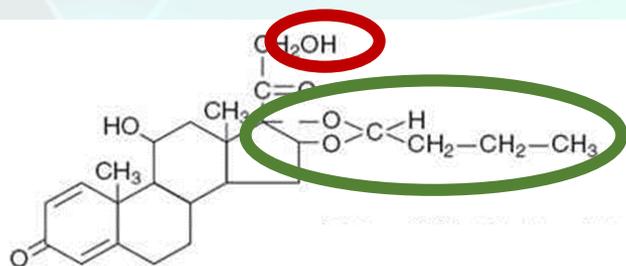
理想的ICS  
药理学特性

# 布地奈德分子结构的特点：发挥临床疗效基础

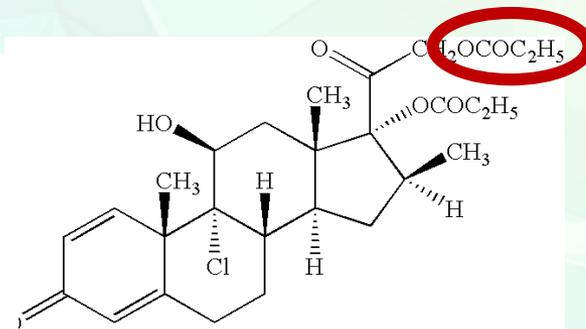


湖南师范大学  
Hunan Normal University  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

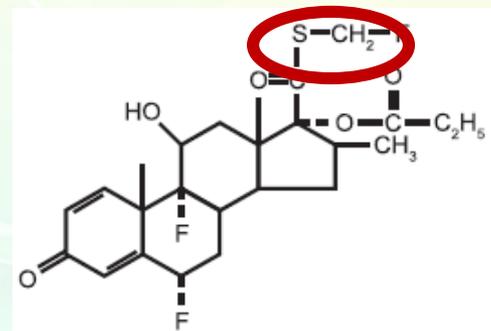
## 布地奈德(BUD)



## 丙酸倍氯米松(BDP)



## 丙酸氟替卡松 (FP)



### 布地奈德碳21位游离羟基

- 保留ICS必要的亲水性，更易透过气道黏液层，发挥**快速抗炎**作用，是快速起效的先决条件<sup>1</sup>
- 独特肺部酯化作用，肺内滞留时间延长，持久抗炎，且酯化作用具有高肺部选择性，使抗炎效果更具肺部特异性<sup>1,2,3</sup>

### 布地奈德16 $\alpha$ 、17 $\alpha$ 位缩醛基团<sup>1,4</sup>

- 受体亲和力高，**局部抗炎活性强**

1. Miller-Larsson A et al. Drug Metab Dispos 1998;26(7):623-630.  
2. Miller-Larsson A, et al. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1455-1461.  
3. 申昆玲, 等. 临床儿科杂志. 2018,36(2):95-107. 4. Dahlberg E, et al. Mol Pharmacol.1984,25(1)70-78.

# 布地奈德的优秀药理学特性 是有效性和安全性的基础



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

项目	药物		
	二丙酸倍氯米松/ 17-单丙酸倍氯米 松	布地奈德	丙酸氟替卡松
受体亲和力	40/1345	940 (肺组织靶向性)	1800
亲脂性	4.40	3.24 (适中)	4.20
亲水性 <sup>2</sup> /ug·ml <sup>-1</sup>	0.13	16 (适中)	0.14
蛋白结合/%	87	88	90
生物利用度	口服	13/26	11 (低)
	肺	20/36	28
清除率/L·h <sup>-1</sup>	150/120	84 (高)	69
分布容积/L	20/424	280 (适中)	318
清除半衰期/h	0.5/2.7	2.8 (短)	7.8

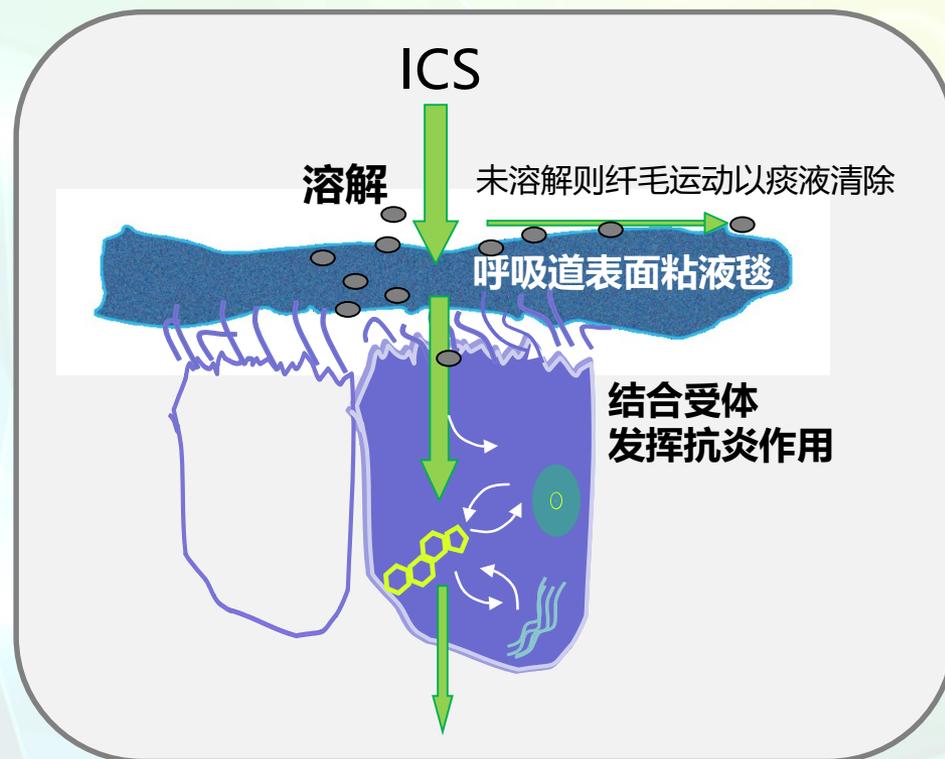
# 布地奈德6分钟快速溶解透过气道粘液毯

## 结合受体发挥抗炎作用



布地奈德在保留较高亲脂性的同时，具有高亲水性  
易于透过气道黏液层，与胞浆内受体结合<sup>1,2</sup>

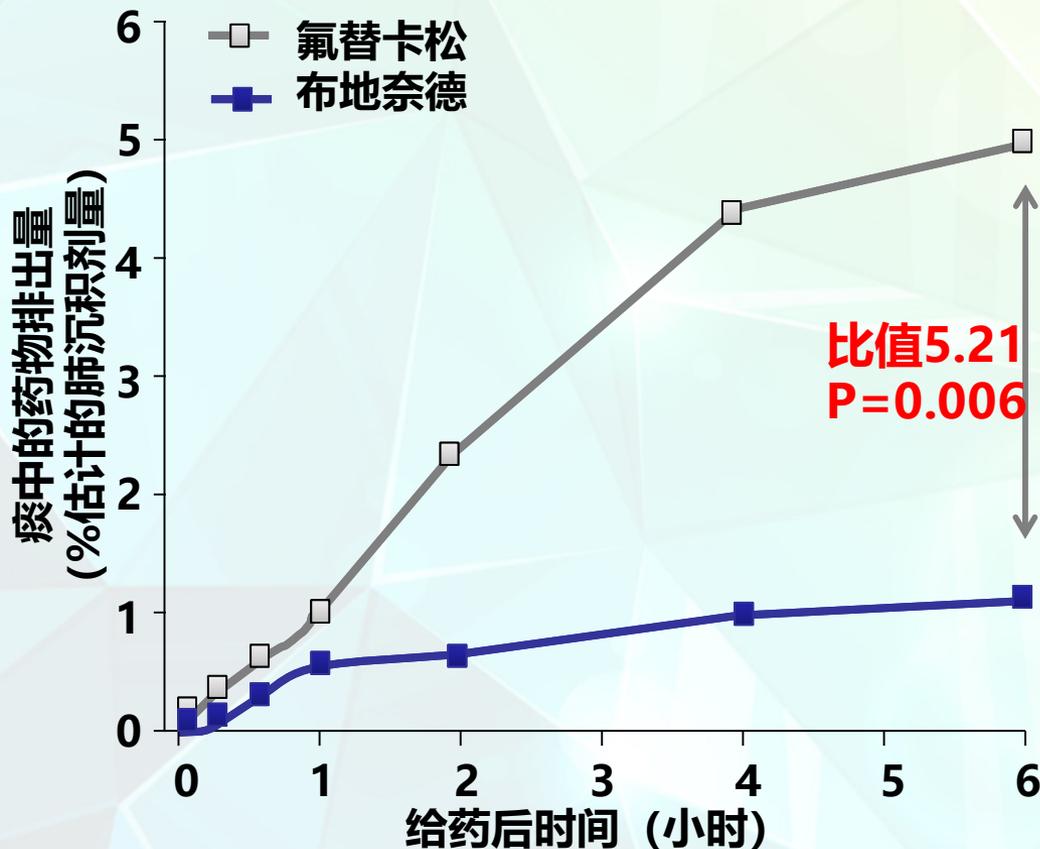
	亲脂性	水溶性 ( $\mu\text{g/ml}$ )	溶解时间
布地奈德	3.24	16	6min
二丙酸 倍氯米松	4.40	0.13	>5h
丙酸 氟替卡松	4.20	0.14	>8h



1.Edsbäcker S. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98(6):523-36.

2.申昆玲, 等.临床儿科杂志. 2018,36(2):95-107.

# 适度脂溶性和水溶性 带来更多靶细胞药物暴露量

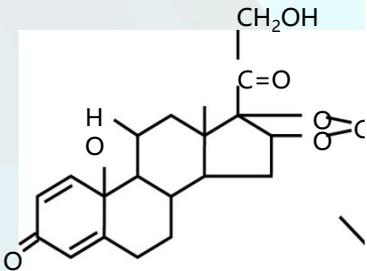
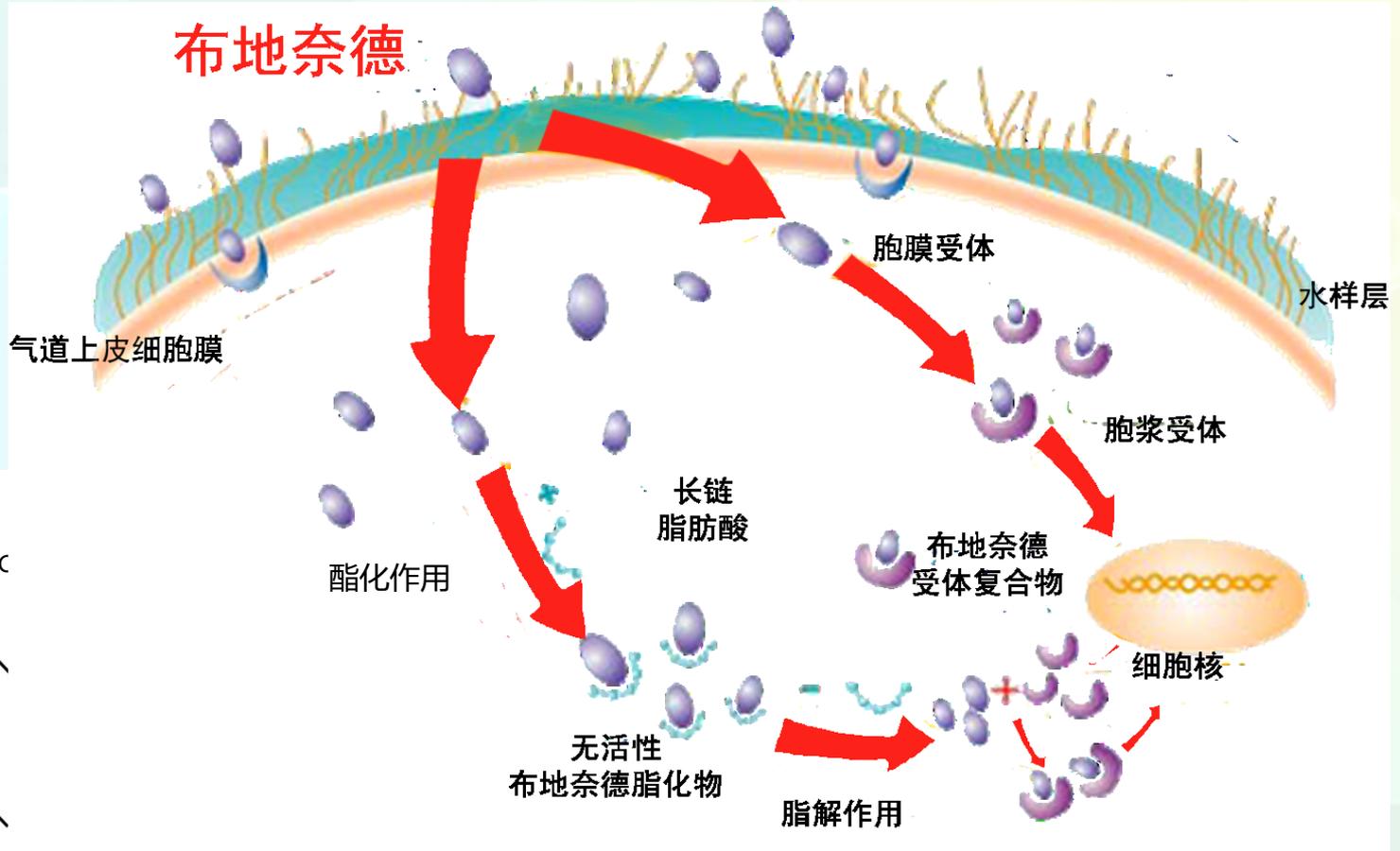


**亲水性不足影响**  
ICS的溶解，增加呼吸道的清除。  
由于氟替卡松脂溶性更高，更可能通过咳痰被搬运清除，经过气道排出的氟替卡松是布地奈德的5倍。

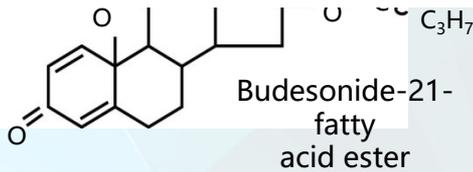
- 一项多中心的随机、双盲、双模拟、交叉研究，导入期后入组了28例COPD患者（平均FEV1为37.5%正常值），给予2次单剂量的布地奈德/福莫特罗400/12 $\mu$ g或氟替卡松/沙美特罗500/50 $\mu$ g，收集给药后整个6小时的自发产生的痰，经过4-14天的洗脱期后交叉，对比痰中的药物排出量。



# 布地奈德



Lipase

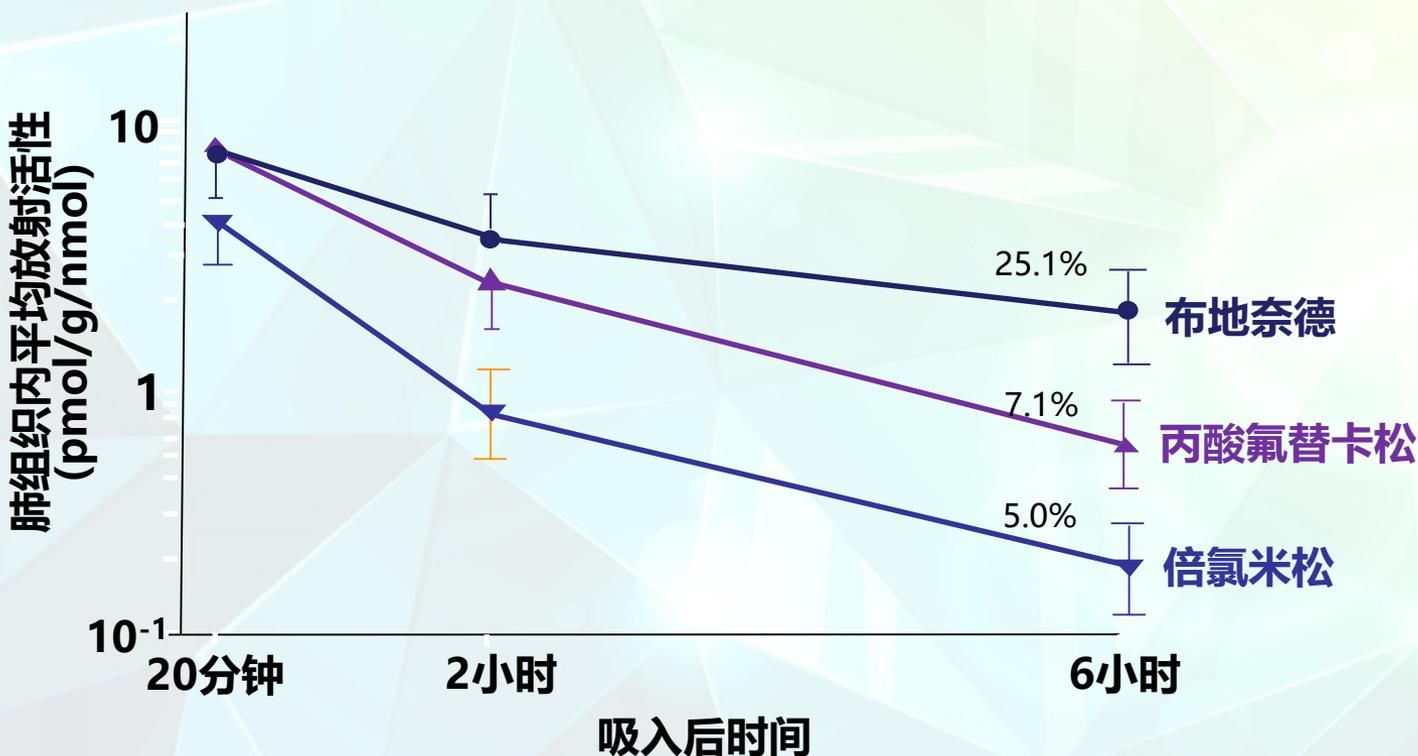


• Tunek A. et al. Drug Metab Dispos. 1997.



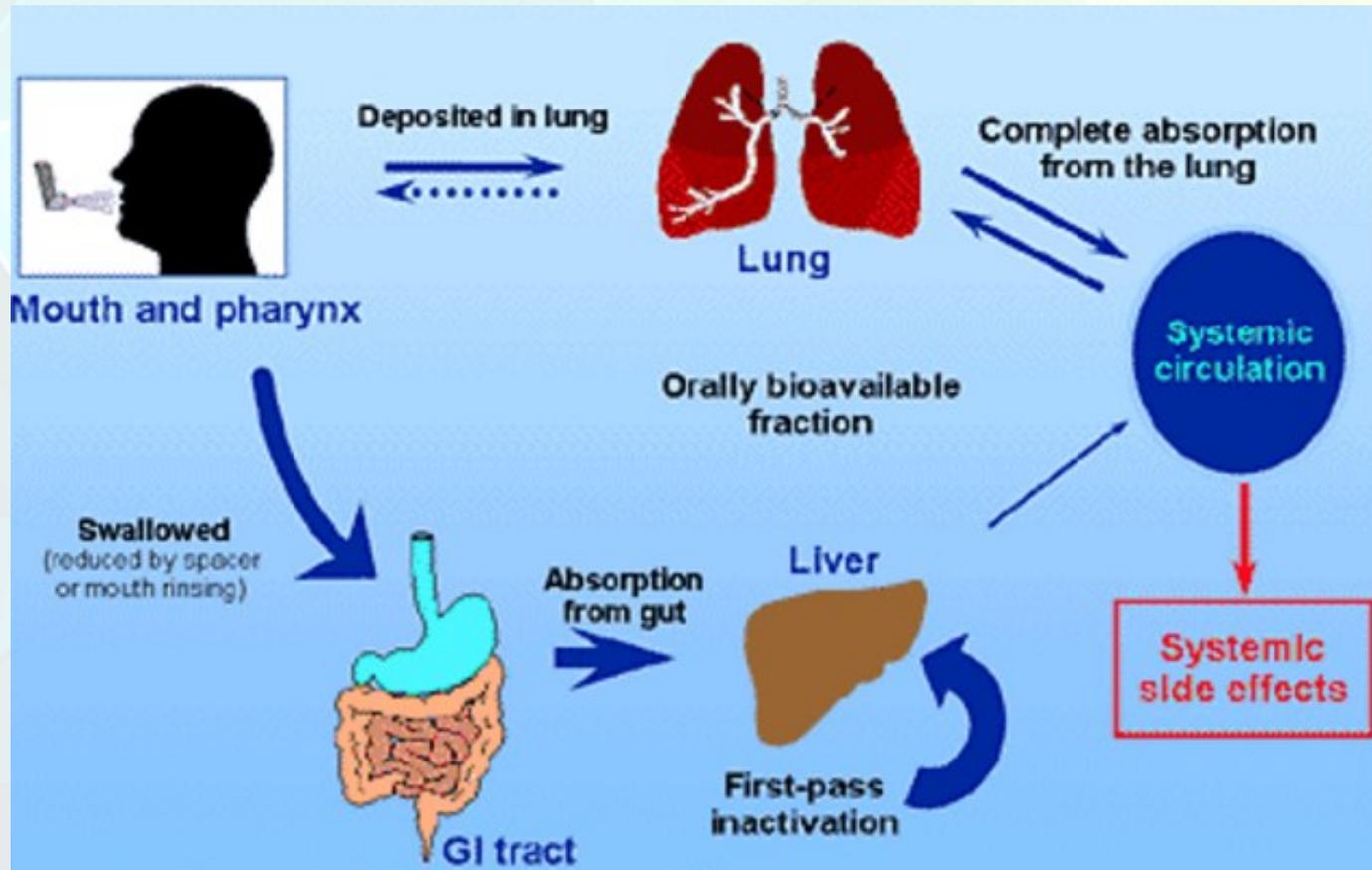
### 与丙酸氟替卡松和倍氯米松相比

吸入后至6小时的清除率：布地奈德 vs. 丙酸氟替卡松和倍氯米松：P=0.002



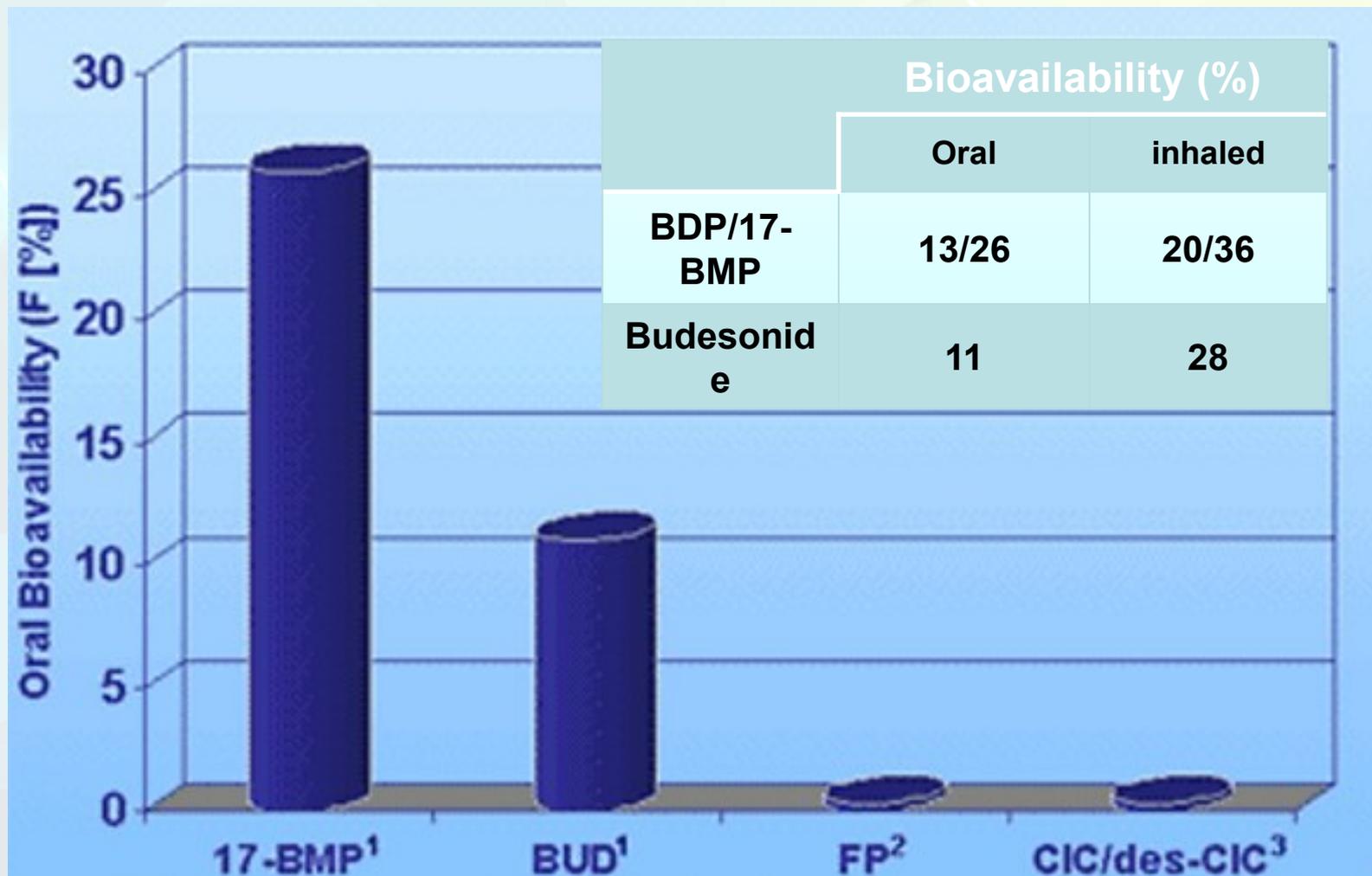
- 动物实验，旨在比较不同糖皮质激素（BUD、FP、BDP及非吸入型激素）在气道的分布情况：大鼠通过体内灌注、气道滴注或吸入方式摄入<sup>3</sup>H标记的糖皮质激素，摄入后20分钟至24小时检测大鼠气道、肺组织及血浆放射性活度

# ➤ 生物利用度 (Bioavailability)



**Systemic bioavailability =  
pulmonary bioavailability + oral bioavailability**

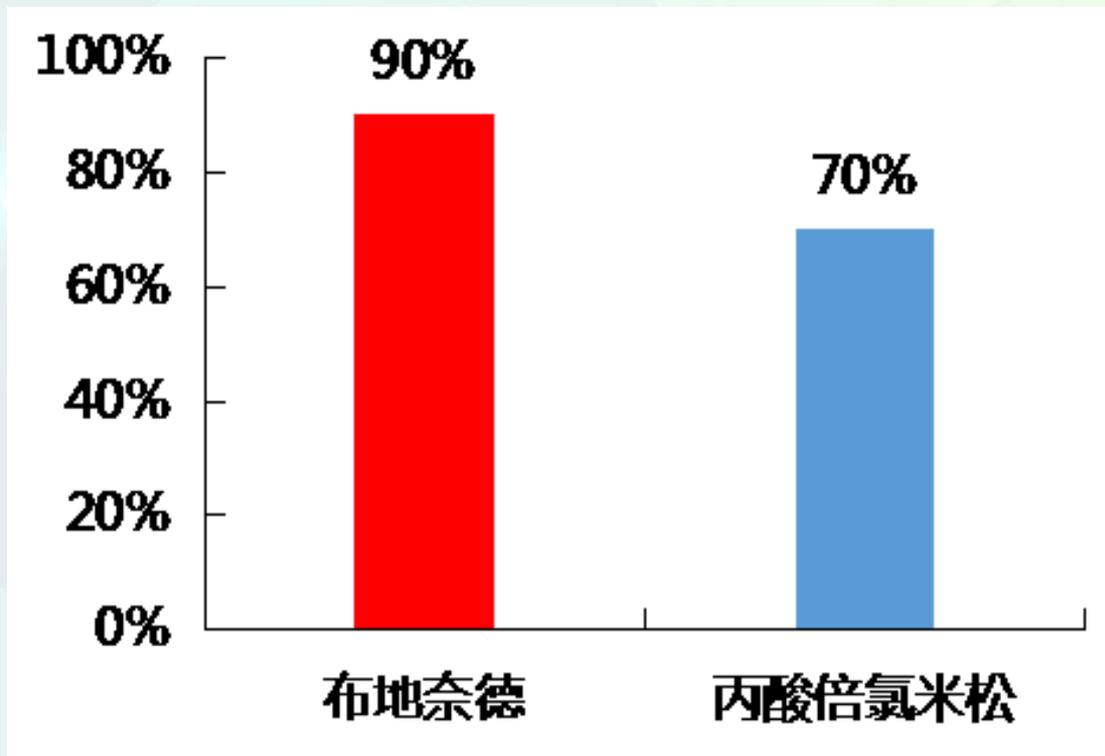
# ➤ 生物利用度 (Bioavailability)



# ➤ 首过代谢率



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University



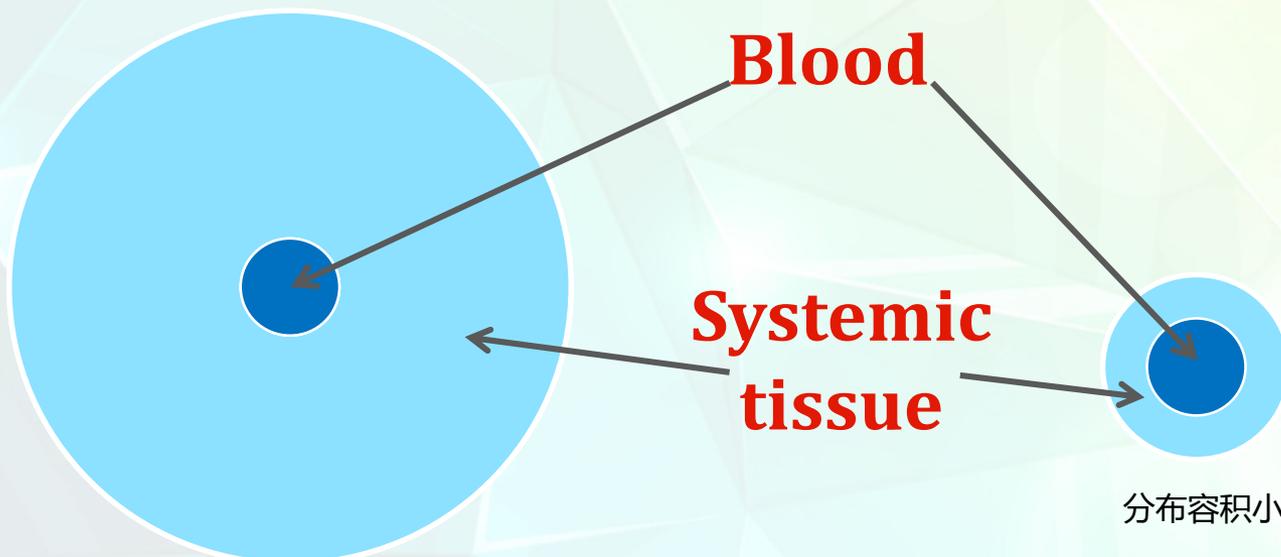
首过代谢率**高**潜在肺外副反  
应发生率**低**

对于被吞咽的吸入药物部分，从胃肠道吸收，通过门脉循环到肝脏，经首过代谢变成失活的代谢产物<sup>1</sup>。

从胃肠道吸收并躲避肝脏首过代谢后进入体循环的药物呈原形存在，可导致**肺外副反应**发生<sup>2</sup>。

1. Lipworth BJ. Arch Intern Med. 1999;159(9):941-55.
2. Derendorf H et al. Eur Respir J 2006; 28: 1042-1050
3. 申昆玲等. 临床儿科杂志. 2014;32(6):504-511

# ➤ 表观分布容积 (Vd)

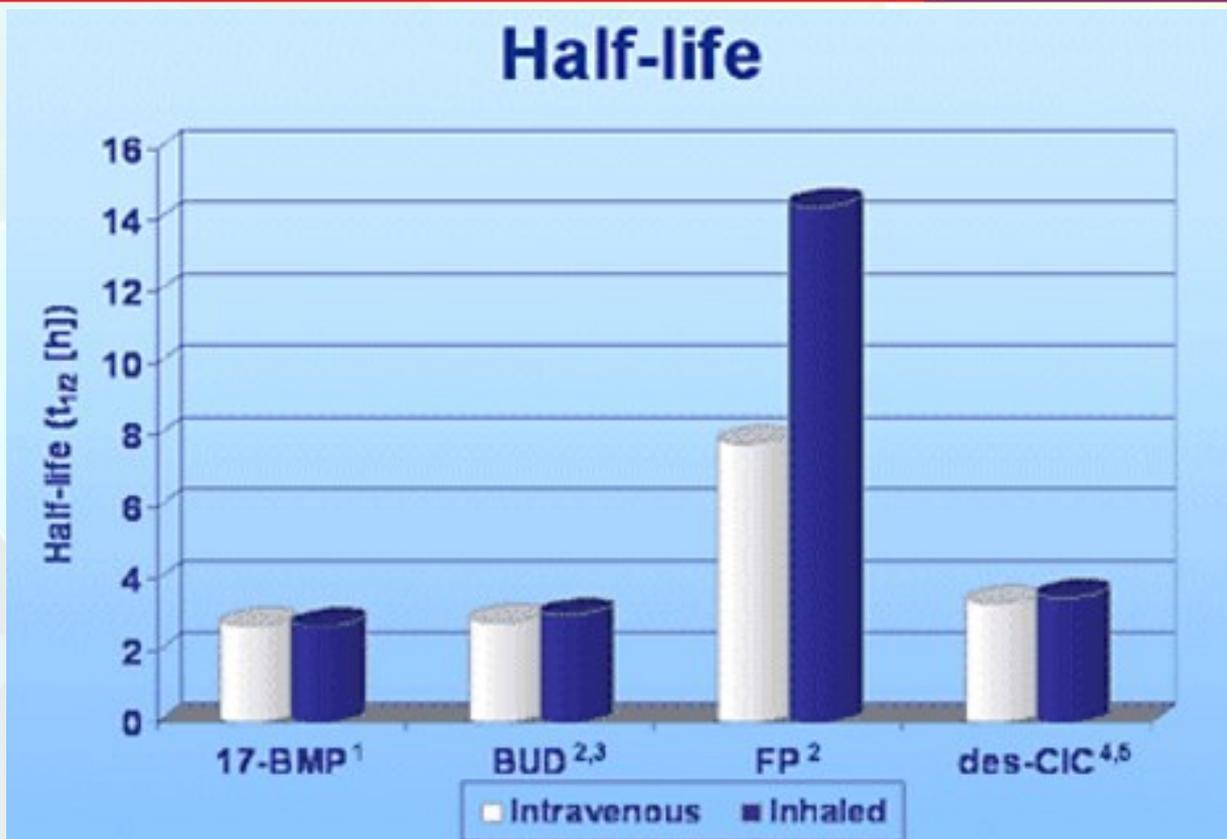


高脂溶性 (如 FP, 17-BMP)

低脂溶性 (如 BUD)

- **Highly lipophilic drug** is preferential partitioning into the **systemic tissue** compartment, and consequently a **large Vd**.
- The systemic tissue compartment may act as a slow release reservoir, resulting in a **long elimination half-life** for the lipophilic drugs.

# ➤ 半衰期 ( half-life )



## 临床意义:

- 半衰期长 → 药物在肺部滞留时间长 → 作用时间长
- 半衰期长 → 药物在循环中时间延长 → 不良反应增加

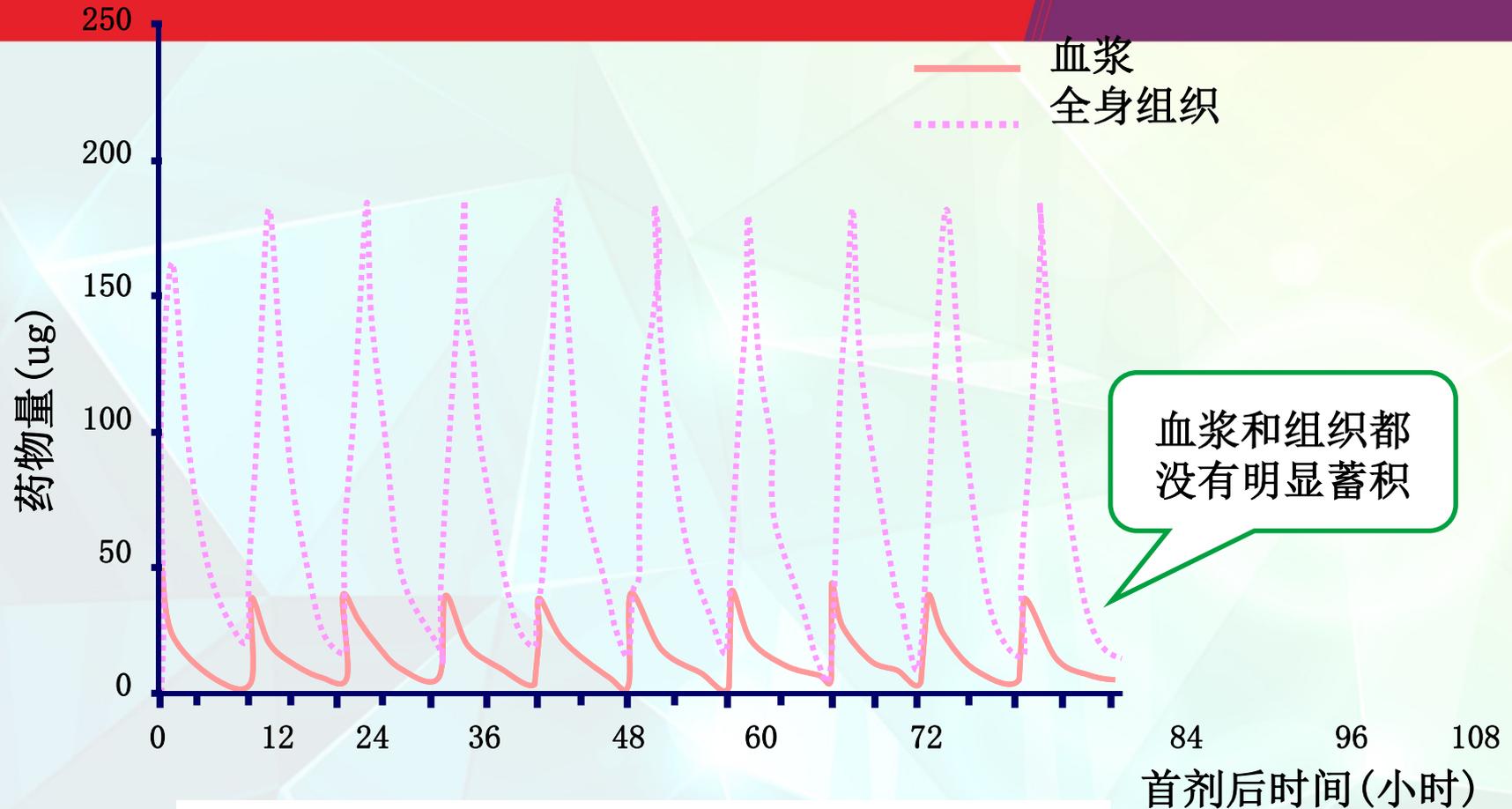


## ➤ 半衰期（half-life）

- An ICS with **a long half-life** but present at **low concentrations** may have a **better safety profile** than an ICS with **a shorter half-life** that is present **at high concentrations**.



# 反复使用布地奈德在全身组织中无明显蓄积



布地奈德100ug, bid. 反复吸入用药后血浆与组织内药量变化

本文章是比较两种糖皮质激素布地奈德和丙酸氟替卡松的分布和清除特性。评估参数有平均滞留时间等。该研究是一项交叉研究。研究中包括吸入和静脉注射两种给药方式。静脉注射给药：21例（13例健康和8例轻度哮喘患者）被给予200ug的药物。给药之后48小时观测血浆浓度。雾化吸入剂量为100  $\mu$ g bid。

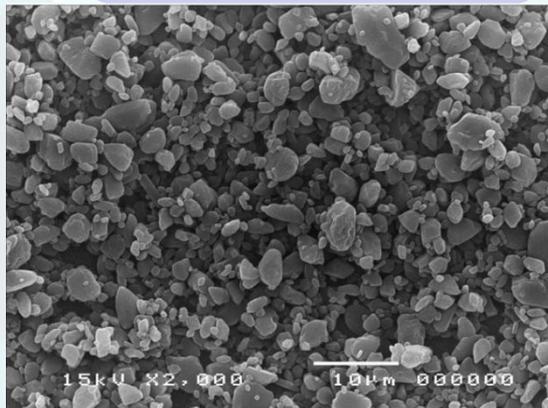
# 布地奈德药物微粒适宜，有助于提高雾化效能



## ICS混悬液药物颗粒电镜扫描图<sup>1,2</sup>

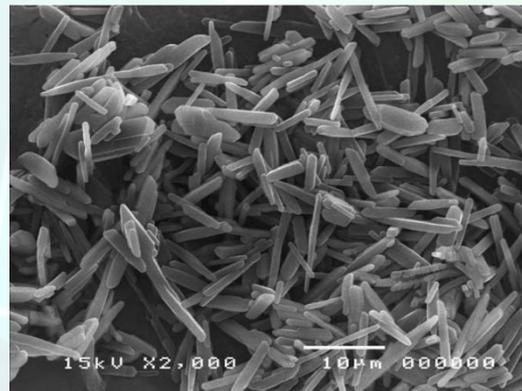
### 布地奈德<sup>1</sup>

2微米左右类圆形颗粒，  
增大与组织接触表面积



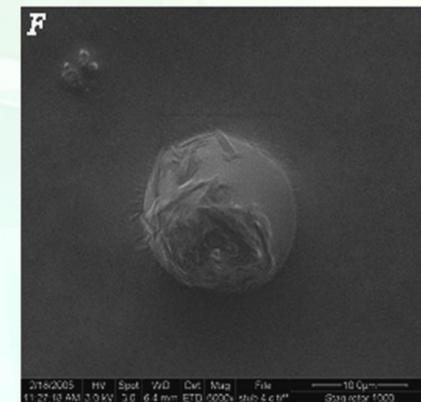
### 丙酸倍氯米松<sup>1</sup>

长约10微米的针状



### 氟替卡松<sup>2</sup>

10微米左右类圆形颗粒



- 布地奈德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颗粒，可最大限度地增大药物表面积，提高雾化效能

- 丙酸倍氯米松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

- 丙酸氟替卡松混悬液的药物颗粒在电镜下显示为长约**10 µm**左右类圆形颗粒，该粒径会降低雾化效能

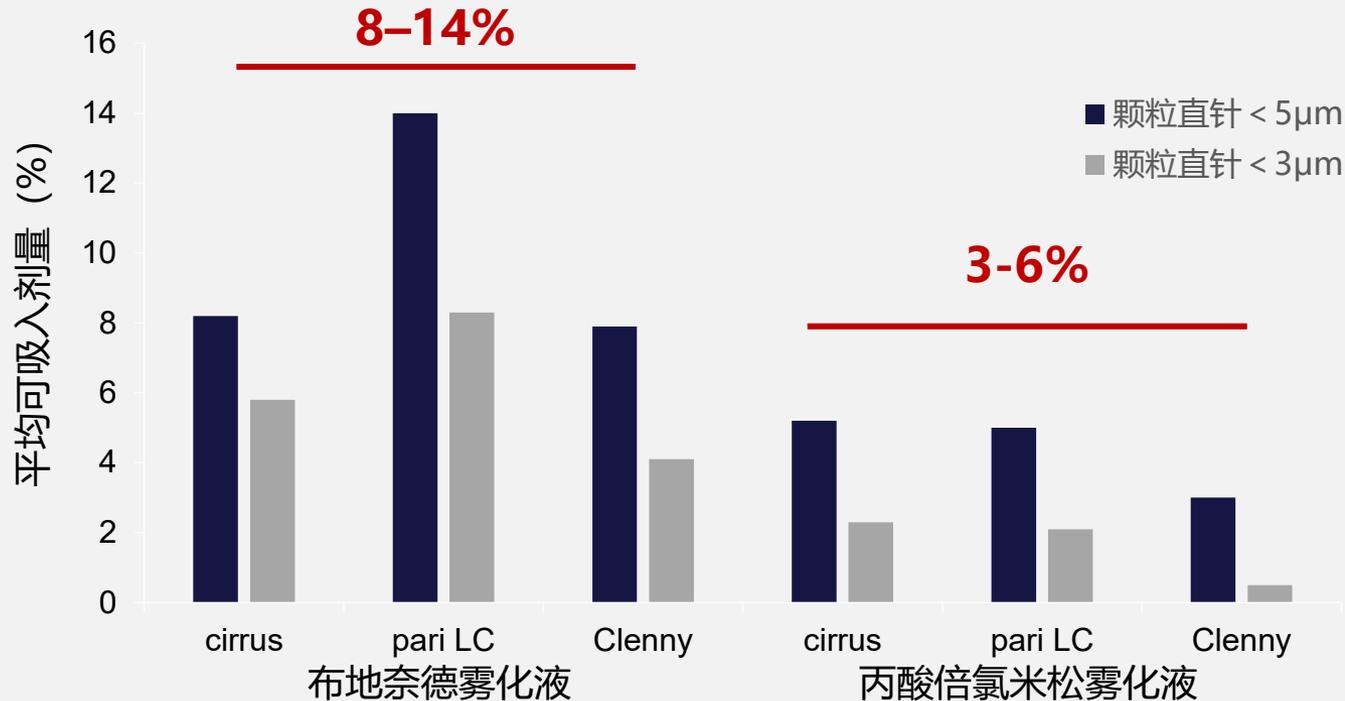
1. Vaghi A, Berg E, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2005;18(2):151-3.

2. Biddiscombe MF, et al. J Aerosol Med. 2006 Fall;19(3):245-53.

# ➤ 肺沉积率-- 药物装置



## BUD进入肺部的药物比例是丙酸倍氯米松 (BDP) 2-3倍



一项体外研究，比较雾化吸入布地奈德混悬液 (0.5mg/ml) 与丙酸倍氯米松混悬液 (0.4mg/ml) 在三种不同的喷射雾装置中的有效雾粒输出情况。Cirrus装置 (输出较小的雾粒 2-3µm) ; Pair LC Plus装置 (输出中等大小的雾粒4-5µm) ; Omron (输出大颗粒雾粒6-8µm) ，两种混悬液雾化吸入量均为2ml，维持5min。观察不同雾化吸入液在不同装置中的雾粒输出情况。



# 总体而言，ICS安全性良好

- ICS安全性好，不良反应发生率低于全身给予糖皮质激素
- 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
- 局部不良反应可通过吸药后清水漱口减少其发生



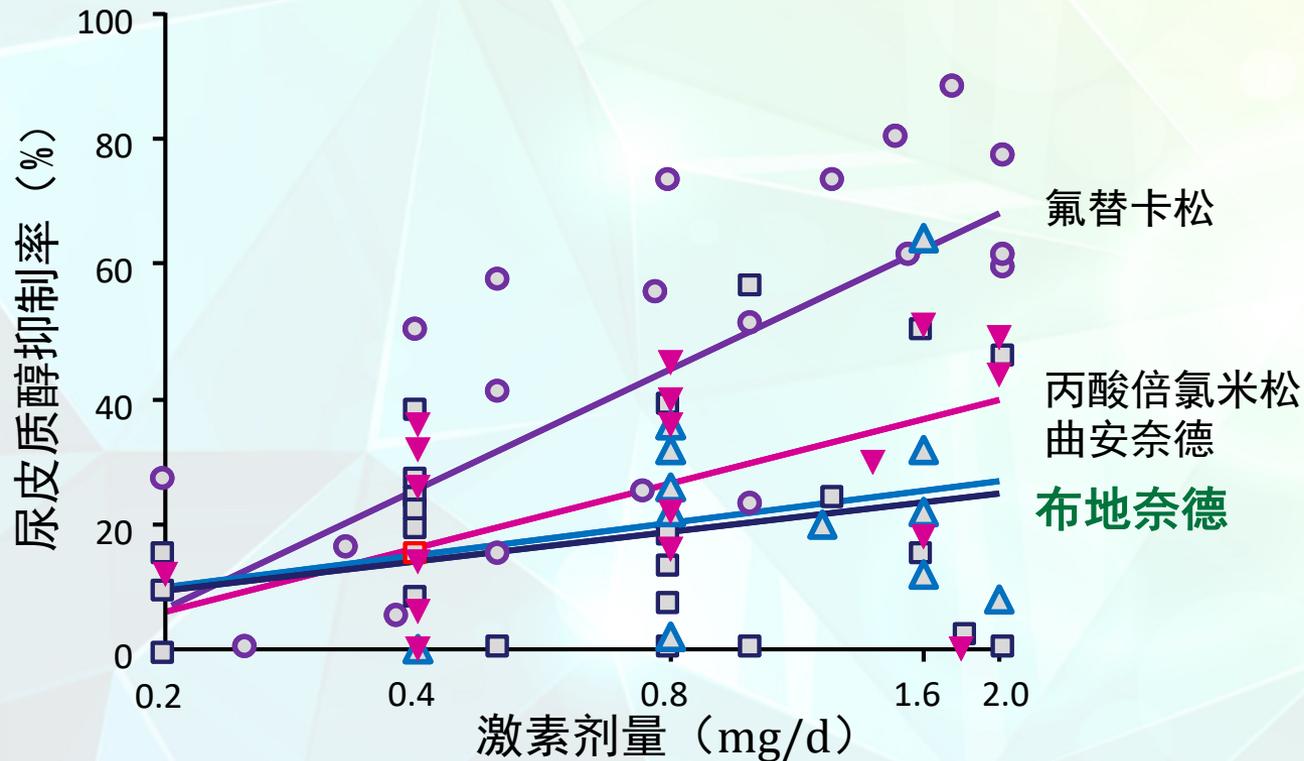
## ICS常见不良反应发生情况

不良反应	丙酸倍氯米松(BDP)	布地奈德(BUP)
局部		
口咽念珠菌感染	很常见	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: 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 (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



# BUD对肾上腺皮质的抑制作用较低



• 一项荟萃分析，纳入21项研究，评估吸入性糖皮质激素24h后尿皮质醇水平、发现布地奈德尿皮质醇抑制率低于丙酸倍氯米松



# 倍氯米松是所有ICS中对身高影响最大的



RESEARCH ARTICLE

## Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis

Lack of information and inaccurate interpretation of the benefits and harms of ICS may hinder medication adherence in patients with asthma. [42] Although the evidence may be imperfect, our systematic review helps to address some of the concerns and uncertainty surrounding the exact magnitude of growth reduction with ICS use. **There is some indication of potential differences between ICS formulations, with beclometasone possibly having a greater adverse impact on growth. Prescribers and patients should aim for the lowest effective dose,** particularly if initiating ICS therapy for patients in the younger age groups who may be more susceptible to adverse effects.

# 布地奈德在妊娠期和儿童患者中的 安全性得到FDA认可



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

布地奈德是目前**唯一**被FDA定为妊娠安全分级为**B类**的糖皮质激素（包括鼻用和吸入制剂），也是FDA**唯一**批准可用于4岁以下儿童使用的雾化吸入激素

## FDA糖皮质激素的药物妊娠安全分级

**布地奈德<sup>1</sup>**

（雷诺考特<sup>®</sup>、普米克<sup>®</sup>令舒<sup>®</sup>、  
普米克<sup>®</sup>都保<sup>®</sup>）

**B**

（在变应性鼻炎或哮喘妊娠妇女可应用药物的最高安全级别）

所有其他鼻用、口服和吸入糖皮质激素<sup>[1]</sup>

**C**

FDA对药物的妊娠安全分级<sup>[2]</sup>:

- A级：合适的、设计良好的对照研究显示对妊娠头3个月的胎儿无风险，且无证据显示对后续妊娠期有风险（在变应性鼻炎和哮喘的治疗药物中，目前无A类药物<sup>1</sup>）。
- **B级：动物生殖研究显示对胎儿无风险；尚无在妊娠妇女中进行的合适的、设计良好的对照研究（在变应性鼻炎或哮喘妊娠妇女可应用的最高安全级别药物<sup>1</sup>）。**
- C级：动物生殖研究显示对胎儿有不良反应；尚无在人类中进行的合适的、设计良好的对照研究；尽管存在潜在风险，但认为在妊娠妇女中使用该药物的获益可被接受（大部分变应性鼻炎和哮喘的治疗药物均属此类别<sup>1</sup>）。
- D级：基于从观察性或上市后使用经验或人类研究中的不良反应数据，发现对人类胎儿具有风险的阳性证据；尽管存在潜在风险，但认为在妊娠妇女中使用该药物的获益可被接受。
- X级：在动物或人类中进行的研究证实胎儿发育异常；或基于从观察性或上市后使用经验或人类研究中的不良反应数据，发现对人类胎儿具有风险的阳性证据；或二者兼而有之；且认为在妊娠妇女中使用该药物的风险明显超过可能的获益。

1.Herman H, et al. Am J Rhinol 2007; 21(1):70-79.

2.Food and Drug Administration. Docket No. FDA-2006-N-0515].

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/cd989.pdf>

# 小结：布地奈德的有效性优势



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

## 起效快、长效、强效抗炎

## 雾化输出效能高

### 药理特性

- 必要的亲水性<sup>1</sup>
- 糖皮质激素高剂量启动非经典途径<sup>2</sup>
- 独特肺部酯化作用<sup>4</sup>
- 受体亲和性高<sup>5</sup>
- 与BDP相比，药物颗粒更小，雾化输出效能更高<sup>6</sup>

### 临床意义

- 治疗60分钟改善哮喘急性发作患儿的症状体征及肺功能<sup>3</sup>
- 布地奈德在气道局部停留作用时间长<sup>4</sup>
- 布地奈德肺部抗炎活性强<sup>5</sup>
- 小颗粒增加药物肺部沉积，是更优临床疗效的前提<sup>7</sup>。

1. Brattsand R, A, et al, Clin Ther. 2003; 25 Suppl C:C28-41.

2. Zhou J, et al. Allergy. 2008;63(9):1177-85.

3. Tsai YG, et al. J Pediatr. 2001 Sep;139(3):433-7.

4. Miller-Larsson A et al. Drug Metab Dispos 1998;26(7):623-630

5. Miller-Larsson A, et al. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1455-1461.

6. Vaghi A, Berg E, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2005;18(2):151-3.

7. Amirav I, et al. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(6):1206-1211.



# 常用雾化吸入药物种类

## 吸入性糖皮质激素ICS

最强的气道局部抗炎药物，国内已上市雾化剂型ICS包括布地奈德（BUD）和丙酸倍氯米松（BDP）

## 抗菌药物

我国目前尚无专供雾化吸入的抗菌药物制剂，不推荐以静脉制剂代替雾化制剂使用



## 支气管舒张剂

- 短效选择性 $\beta_2$ 受体激动剂（SABA），包括特布他林和沙丁胺醇
- 短效胆碱受体拮抗剂（SAMA），包括异丙托溴铵

## 祛痰药

包括N-乙酰半胱氨酸和盐酸氨溴索，但盐酸氨溴索雾化剂型国内尚未上市



# SABA和SAMA的作用机制





# SAMA（异丙托溴铵）对M受体的选择性差 影响其支气管舒张作用

- 异丙托溴铵为常用的SAMA吸入制剂，为非选择性胆碱M受体拮抗剂，同时阻断M1，M2，M3受体。
- 阻断M2受体可削弱阻断M1，M3受体带来的支气管舒张作用

异丙托溴铵



M1受体：促进胆碱能递质传递  
引起支气管收缩

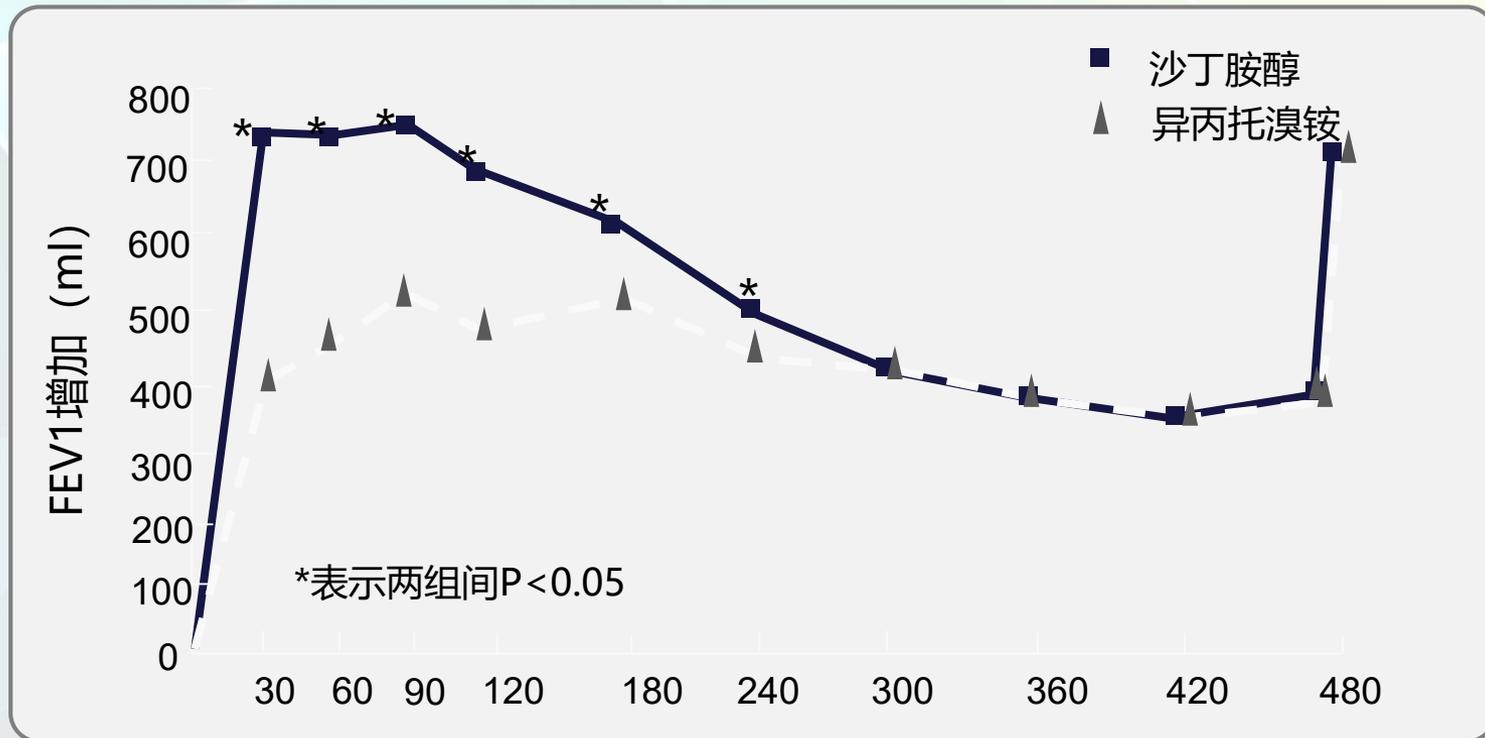
M2受体：自身反馈作用，抑制乙酰胆碱进一步释放  
使支气管舒张

M3受体：介导支气管收缩



# SABA相比SAMA，起效更快

## 吸入40 $\mu$ g的异丙托溴铵或200 $\mu$ g沙丁胺醇对FEV<sub>1</sub>的作用



- SABA的起效时间仅为数分钟，达峰时间为30分钟
- 异丙托溴铵的起效时间为30分钟，达峰时间需90分钟



# 特布他林 vs 沙丁胺醇 对 $\beta_2$ 受体的激动作用更强、支扩作用更持久

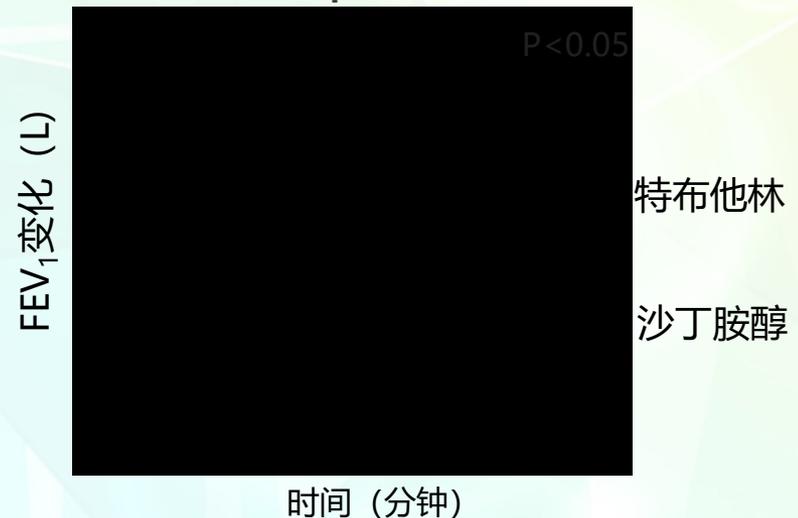
$\beta$ 受体激动剂对游离人体  
支气管扩张效应的比较<sup>[1]</sup>

	等效浓度 (异丙肾上腺素=1)
特布他林	5.4
沙丁胺醇	9

SABA对支气管舒张的作用强度取决于对 $\beta_2$ 受体的激动作用，因此特布他林对 $\beta_2$ 受体的作用（支气管扩张作用）比沙丁胺醇强

FEV<sub>1</sub>：一秒用力呼气容积

特布他林与沙丁胺醇给药后  
FEV<sub>1</sub>变化<sup>[2]</sup>



在一项自身对照研究中，12例哮喘患者先后给予250 $\mu$ g的特布他林和100 $\mu$ g的沙丁胺醇吸入，观察给药后4小时内的FEV<sub>1</sub>变化  
结论：给药4小时后，特布他林FEV<sub>1</sub>变化值显著大于沙丁胺醇

1.Nials AT, et al. Br J Pharmacol. 1993 ;110(3):1112-6.

2.Freedman BJ.Br J Dis Chest. 1972 Jul;66(3)222-9.



# 特布他林 VS 沙丁胺醇心脏不良反应发生较少

特布他林与沙丁胺醇心脏不良反应比较

药物	心悸发生率 (例数)	震颤发生率 (例数)
特布他林	35% (7)	15% (3)
沙丁胺醇	70% (14) *	25% (5)

\*  $P < 0.05$

- 在一项随机、交叉、双盲对照研究中，气道痉挛的患者( $n=20$ )静脉缓慢注射特布他林 ( $500 \mu\text{g}$ )、沙丁胺醇 ( $250 \mu\text{g}$ )，观察 $\text{FEV}_1$ 、血压心率等指标的变化
- 结果：沙丁胺醇的心悸发生率比特布他林明显升高 ( $P < 0.05$ )



# 特布他林 VS 沙丁胺醇对PaO<sub>2</sub>影响小

用药30分钟后特布他林与沙丁胺醇血氧分压比较

药物	观察内容	FEV1 (L)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	V <sub>D</sub> /V <sub>E</sub> (%)
沙丁胺醇	用药前	0.98 (±0.06)	71.86 (±2.52)	32 (±2.20)
	用药后	1.34 (±0.09)	68.75 (±3.01)	36.9 (±1.93)
	改变	0.36* (±0.05)	-3.11* (±1.33)	4.9* (±2.33)
特布他林	用药前	0.98 (±0.05)	70.69 (±2.44)	38.1 (±2.71)
	用药后	1.34 (±0.09)	69.39 (±1.70)	36.4 (±1.98)
	改变	0.36* (±0.05)	-1.30 (±1.77)	-1.7 (±1.71)

同一组内用药前后\*P<0.05

V<sub>E</sub>: 每分呼气量 (L)

V<sub>D</sub>/V<sub>E</sub>: 生理死腔通气量比率

- 14例可逆性气道阻塞患者(n=14) (男性, 平均年龄55.5岁) 的随机自身比较研究, 随机吸入特布他林气雾剂500 μg和沙丁胺醇气雾剂200 μg, 检测FEV1、血气分析、心率血压、通气功能等
- 两组间FEV1均有增加; 用药前后PaO<sub>2</sub>, 特布他林无明显差异, 沙丁胺醇有明显降低



# 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

### $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 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



## 支气管舒张剂

### 选择性 $\beta_2$ 受体激动剂



目前临床雾化吸入所用制剂主要为**短效 $\beta_2$ 受体激动剂 (SABA)**

- SABA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 $\beta_2$ 受体选择性及对肥大细胞膜的稳定作用均强于沙丁胺醇<sup>1</sup>**
- **SABA与ICS具有协同作用，是治疗急性喘息的主要药物<sup>1</sup>**

### 胆碱受体拮抗剂



目前临床雾化吸入所用制剂主要为**短效胆碱受体拮抗剂 (SAMA)**

- 异丙托溴铵为常用的SAMA吸入制剂，为**非选择性胆碱M受体拮抗剂**
- 临床有吸入性复发异丙托溴铵制剂（异丙托溴铵+硫酸沙丁胺醇），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**



# 小 结

- 布地奈德比地塞米松局部抗炎作用**强**、起效更**快**，作用**持久**、反复使用在全身组织中**无明显蓄积**，全身**安全性佳**
- 在短效支气管舒张剂中，**SABA**比**SAMA****起效快**、**作用强**；在**SABA**中，特布他林比沙丁胺醇**维持作用强**、**心血管副作用少**
- **SABA**与**BUD**联合使用，在抗炎的同时解除支气管痉挛，具有协同作用
- 对于哮喘患者，布地奈德可有效改善**FEV<sub>1</sub>**，特布他林可有效改善**FEV<sub>1</sub>**，布地奈德联合特布他林雾化吸入可以增加肺功能的改善



# 常用雾化吸入药物种类

## 吸入性糖皮质激素ICS

最强的气道局部抗炎药物，国内已上市雾化剂型ICS包括布地奈德（BUD）和丙酸倍氯米松（BDP）

## 支气管舒张剂

- 短效选择性 $\beta_2$ 受体激动剂（SABA），包括特布他林和沙丁胺醇
- 短效胆碱受体拮抗剂（SAMA），包括异丙托溴铵

雾化吸入  
药物

## 抗菌药物

我国目前尚无专供雾化吸入的抗菌药物制剂，不推荐以静脉制剂代替雾化制剂使用

## 祛痰药

包括N-乙酰半胱氨酸和盐酸氨溴索，但盐酸氨溴索雾化剂型国内尚未上市



# 抗菌药物无雾化剂型不推荐雾化吸入、 祛痰药雾化剂型我国暂未上市

## 抗菌药物



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
- 由于我国目前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

## 祛痰药



N-乙酰半胱氨酸：可降低痰的粘滞性，并使之液化而易于排出

- 盐酸氨溴索：可降低痰液粘稠度，增强支气管上皮纤毛运动，增加肺泡表面活性物质分泌，使痰容易咳出。
- 盐酸氨溴索雾化剂型在国内未上市



# 目录

1

吸入疗法的发展历程

2

雾化吸入的现状和优势

3

雾化吸入药物的药理特性

4

非雾化剂型的使用原则

5

雾化治疗药物的合理使用



## 注射剂可以用于雾化治疗吗

# 非雾化制剂的使用原则： 遵循“超说明书用药”



## 床上将非雾化制剂权作雾化制剂使用应遵循“超说明书用药”原则

中国药理学治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组

·指南与共识·

### 超说明书用药专家共识

中国药理学治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组

超说明书用药英文称“超说明书用法”、“超说明书适应症”、泛指药物使用的适应症、剂型、剂量、途径或人群等未在药品说明书载明的非说明书适应症记载范围内的用途。临床实践中，超说明书用药普遍存在。在美国，有24%的处方药和35%的注射剂存在超说明书用途，其中成人用药中占7.2%~42%，儿童用药中占30%~90%<sup>[1]</sup>。通过对欧洲4个儿科常用药的调查发现，40%的处方药存在超说明书用途用途的情况<sup>[2]</sup>。另一项针对美国阿片类药物使用情况的回顾性研究显示，美国阿片类药物中有84%的药物适应症55%的用途存在超说明书用途情况，28%的药品品种和55%的处方药存在超说明书用途情况，其中超说明书用途分别有16%的药物适应症和30%的受试用药适应症药品管理指南（FDA）及药品目录中“超说明书”超说明书用途在各个治疗领域广泛存在，由此引发了药品安全性、有效性、医疗责任等一系列问题，有必要对其进行评估。

#### 1 国内外超说明书用药相关文献概述

##### 1.1 国外超说明书用药相关文献概述

美国、德国、意大利、瑞士、墨西哥、日本已有超说明书用药相关立法。欧洲国家超说明书用药指南，其余5个国家均有合理的超说明书用药指南。美国、英国、德国、意大利、荷兰、澳大利亚、新西兰、日本和加拿大等21个国家政府颁布了超说明书用药指南。在美国，FDA 颁布表示：“不能证实不能完全符合官方标准的药品说明书用途”<sup>[3]</sup>。美国政府颁布超说明书用药指南（American Medical Association Drug Evaluation & Research Committee Drug Administration, American Medical Association Drug Administration），规定了超说明书用药委员会可以如何对超说明书用途用于临床的药品进行“超说明书用途”和“超说明书用途”<sup>[4]</sup>。此外，美国

100, 15 (2016) | doi:10.1177/1096378116661014  
通信作者：黄建，中国药理学治疗药物监测研究专业委员会

### 超说明书用药专家共识推荐意见

- ✓ 超说明书用药目的只能是为了患者利益
- ✓ 权衡利弊，保障患者利益最大化
- ✓ 有合理的医学证据支持
- ✓ 须经医院相关部门批准并备案
- ✓ 须保护患者知情权并尊重其自主决定权
- ✓ 定期评估，防控风险



# 注射剂不宜超说明书使用

## PH值

药液pH 值过低会引起咳嗽，  
甚至导致气道痉挛

## 渗透压

药液渗透压过高会引起咳嗽  
和气道痉挛

## 辅料

注射液中辅料可能  
会对气道有刺激

## 颗粒数量

吸入过多的颗粒会引起支气管痉挛，出  
现呼吸困难，或刺激膈肌，引起呃逆。



# 非雾化制剂的使用原则

## 传统“呼三联”药物（地塞米松、庆大霉素、 $\alpha$ -糜蛋白酶）

### ——不适合雾化使用

- **地塞米松**：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，疗效相对较差。
- **庆大霉素**：药物本身碱性，水溶性较好，脂溶性较差，组织穿透性不强；浓度依赖型抗菌药物，气道药物浓度过低，易产生耐药；脓痰的酸性和厌氧环境常影响抗菌活性；同时可刺激气道上皮，降低巨噬细胞的吞噬功能。
- **$\alpha$ -糜蛋白酶**：视网膜毒性，遇血液迅速失活，不能用于咽部、肺部手术患者；可致肺组织损伤，吸入气道内可加重炎症并诱发哮喘



## 脉制剂（如氨溴索）——不推荐雾化使用

- 含有防腐剂，
- 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，增加肺部感染的发生率



## 成药——不推荐雾化使用

- 无雾化剂型无证据，无配伍相关数据



## ➤ 氨溴索（沐舒坦）无雾化剂型

- 非雾化剂型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。

**CFDA** 国家食品药品监督管理总局  
China Food and Drug Administration

国家食品药品监督管理总局关于修订盐酸氨溴索注射剂说明书的通知

国食药监注[2012]316号

2012年11月14日 发布

.....  
(1) **禁止**本品与其他药物在同一容器内混合，注意配伍用药，应特别注意避免与头孢类抗生素、中药注射剂等配伍应用。

(2) **禁止**本品（pH5.0）与pH大于6.3的其他偏碱性溶液混合，因为pH值增加会导致产生本品游离碱**沉淀**。

**结论：氨溴索（沐舒坦）不推荐雾化使用**

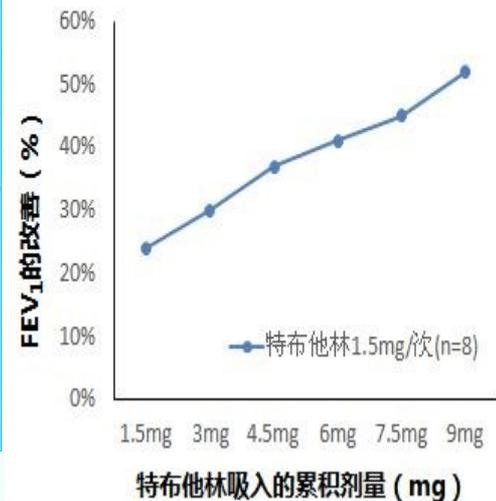


## ➤ 特布他林注射液雾化是不规范治疗

特布他林的支气管舒张作用与所使用的剂量呈线性关系<sup>1</sup>，雾化吸入起效剂量为1.5mg，博雾的规格为5mg/支。

硫酸特布他林注射液为静脉制剂，规格为0.25mg/1ml/支<sup>2</sup>，常规剂量下苏顺中所含特布他林只有博利康尼的5%，无法有效缓解喘息症状。

特布他林雾化治疗的累积剂量与FEV<sub>1</sub>改善的关系



气管弛张药<sup>[11]</sup>。并且特布他林注射液雾化肺部给药的药动学和药效学参数、不良反应等情况并不清楚。因此，没

1 Weber RW, et al. J Allergy Clin Immunol. 1979 Feb;63(2):116-21

2 苏顺说明书

3 刘辽等. .中国药物警戒.2013;10(3):178-181



# 小 结

- 雾化吸入常用药物包括ICS，支气管舒张剂，抗菌药物和祛痰药
  - 雾化ICS中，布地奈德起效更快，作用更持久，全身安全性更佳
  - 雾化支气管舒张剂中，特布他林支扩作用更强，疗效更持久，不良反应更少
  - 抗菌药物无雾化剂型不推荐雾化吸入、祛痰药雾化剂型我国暂未上市
  
- 使用非雾化剂型药物需严格遵循“超说明书用药原则”，传统三联药物、静脉制剂及中成药不推荐雾化使用



# 目 录

1

吸入疗法的发展历程

2

雾化吸入的现状和优势

3

雾化吸入药物的药理特性

4

非雾化剂型的使用原则

5

雾化治疗药物的合理使用

# 呼吸系统疾病是中国最为严重的疾病负担之一



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

## 呼吸疾病在我国

2008年  
2周就诊率最高<sup>[1]</sup>

### 呼吸系统疾病



### 循环系统疾病



### 消化系统疾病



数据来源：中国卫生和计划生育统计年鉴2013

2012年，除恶性肿瘤外  
城市居民死亡率最高<sup>[1]</sup>

### 呼吸系统疾病



### 脑血管疾病



### 心脏病



数据来源：中国卫生和计划生育统计年鉴2013

2010年，除恶性肿瘤外  
总伤残调整生命年最多<sup>[2]</sup>

### 呼吸系统疾病



### 脑血管疾病



### 心血管疾病



数据来源：世界银行2010年全球疾病负担研究

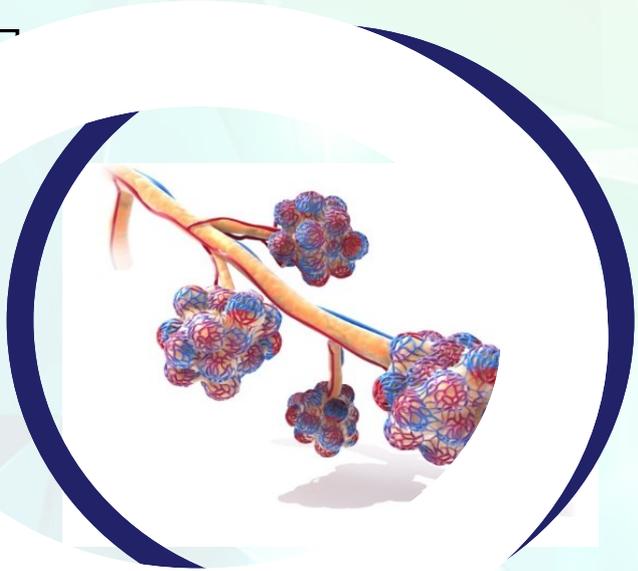
[1] 《中国卫生和计划生育统计年鉴2013》  
[2] Lancet. 2013 Jun 8;381(9882):1987-2015

# 由于肺组织本身的特性 吸入疗法尤其适合呼吸疾病的治疗



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

## 肺本身的特点

- 巨大的肺泡表面积
  - 丰富的毛细血管网
  - 肺深处较慢的清除
  - 肺泡细胞膜较薄
  - 狭小的气血通路
  - 低酶活性
- 

由于肺组织本身的特性，吸入疗法尤其适合呼吸疾病的治疗

# 在此背景下，中华医学会呼吸病学分会携手 湖南省人民医院 耳鼻喉科、胸外科和药理学专家，共同制定本共识

Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

## 《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》专家组成员

### 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**

南方医院/南方医科大学第一附属医院呼吸内科

**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

**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**

历时8个月

# 《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》正式出台



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University



2016/1/15 · 哈尔滨  
项目启动会



2016/3/25 · 北京  
初稿讨论会



2016/7/15 · 重庆  
定稿评审会

2016年9月  
共识发表于  
《中华医学杂志》



# 《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》 覆盖十大呼吸系统疾病领域



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

· 2096 ·

中华医学杂志 2016 年 9 月 13 日第 96 卷第 34 期 Natl Med J China, September 13, 2016, Vol. 96, No. 34

· 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2,3]</sup>。

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,产生震动并透过雾化罐底部的透声膜,将容器内的液体震动传导至溶液表面,而使药液剧烈震动,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震动,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<sup>[4,5]</sup>:(1)有效雾化颗粒的直径<sup>[1]</sup>,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大,药物剂量也增大,能更有效发挥治疗效果。但也应注意药物短時間內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,如果短時間內大量液体经雾化吸入到体内,也有可能致肺积液过多(肺水肿),或气道内附着的干分泌物经长时间释释后体积膨胀,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<sup>[1,3]</sup>。

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成正比,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

## 雾化吸入疗法

支气管哮喘

慢性阻塞性肺疾病

支气管扩张症

慢性支气管炎

激素敏感性咳嗽

感染后咳嗽

呼吸机相关性肺炎 (VAP)

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

通信作者:文景强,610041 成都,四川大学华西医院呼吸与危重症医学科,Email:wenjiaqiang@126.com;王晨,100029 北京,中日友好医院呼吸与危重症医学科,Email:wangchen6366@163.com

# 主要内容



前言概述



雾化吸入装置



常用雾化吸入药物的药理学特性和安全性



**雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用**



雾化吸入注意事项和非雾化剂型使用原则

- 支气管哮喘
- 慢性阻塞性肺疾病
- 支气管扩张
- 慢性支气管炎
- 激素敏感性咳嗽
- 感染后咳嗽
- 呼吸机相关性肺炎 (VAP)
- 耳鼻咽喉头颈外科相关疾病
- 儿科相关呼吸系统疾病
- 围手术期气道管理

## 定义

- 哮喘是一种特异性疾病，常见以慢性气道炎症为特征表现，通过病史、喘息、气短、胸闷、咳嗽等呼吸症状发作的持续时间及频率进行定义，伴有可逆的呼气气流受限<sup>[1]</sup>。

## 雾化治疗原则

- 稳定期：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<sup>[2]</sup>。
- 急性发作期：初始治疗包括重复吸入短效支气管舒张剂、吸入或全身糖皮质激素等<sup>[1]</sup>。在哮喘发作或进行加重初期，联合雾化吸入支气管舒张剂和大剂量ICS（2~4倍基础剂量），可替代或部分替代全身应用激素<sup>[2]</sup>。

## 常用雾化吸入药物推荐

- 支气管舒张剂，如硫酸特布他林雾化液等
- 吸入性糖皮质激素（ICS），如布地奈德混悬液等

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2017.  
2. 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): 2696-27081.

# 药物推荐



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

- 支气管舒张剂：是哮喘患者预防或缓解症状所必需。对于轻中度急性发作，重复使用短效B2受体激动剂（SABA），通常是最有效的办法，可快速逆转气流受限（推荐在初始治疗1小时，间断（每20min）或连续雾化给药，随后根据需要间断给药（1次/4小时）；在治疗效果不佳时，再考虑添加短效胆碱受体拮抗剂（SAMA）联合雾化吸入治疗。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。

# 药物推荐



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

- 吸入性糖皮质激素（ICS）：是目前治疗哮喘最有效的抗炎药物。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。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，且耐受性良好。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。含ICS的治疗方案可显著降低哮喘相关性死亡和住院。如布地奈德混悬液是临床应用最早和最广泛的ICS。



## ICS/LABA联合治疗哮喘的适应证

(1)中至重度哮喘患者。(2)正在应用吸入性糖皮质激素治疗的但仍有症状者。(3)定期使用支气管扩张剂治疗并需要增加吸入性糖皮质激素的患者。(4)已在使  
用有效剂量吸入性糖皮质激素和LABA哮喘控制良好的患者。(5)对轻度持续哮喘者,必要时也可采用联合治疗方法加强对症状的控制,最终达到减少吸入激素剂量的目的(患者合并有心血管疾病时,应用LABA需谨慎,必要时应与心血管内科医师共同制订有效治疗方案)。



## Cochrane Library发表的Meta分析表明：无论是否使用全身激素，在哮喘急性发作时给予ICS均可显著降低住院率



- 关于哮喘急性发作早期使用ICS疗效和安全性的Meta分析，共纳入32项随机对照研究。其中关于ICS和住院率关系的分析共纳入12项研究，960例患者。
- \*结果表明，哮喘发作早期使用ICS，和对照组相比（包括全身激素和安慰剂）可显著降低患者住院率（OR=0.44，95%CI [0.31,0.62]）
- 亚组分析表明，无论患者是否使用了全身激素，早期使用ICS均可降低住院率：安慰剂组OR = 0.27, 95%CI[0.14,0.52], 全身激素组OR= 0.54 95%CI [0.36,0.81]

# 慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）



## 定义

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的以持续的呼吸道症状和气流受限为特征的可预防和治疗的疾病，呼吸道症状和气流受限是由有毒颗粒或气体导致的气道和/或肺泡异常引起的<sup>[1]</sup>。

## 雾化治疗原则

- 稳定期：雾化吸入给药对于一部分年老体弱、吸气流速较低、疾病严重程度较重、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：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<sup>[2]</sup>。

## 常用雾化吸入药物推荐

- 支气管舒张剂，如硫酸特布他林雾化液等
- 吸入性糖皮质激素（ICS），如布地奈德混悬液等
- 祛痰药物：如N-乙酰半胱氨酸



# 雾化吸入治疗 适用于慢阻肺急性加重及部分稳定期患者

## 急性加重期慢阻肺患者

病情较轻的慢阻肺门诊患者

病情较重的慢阻肺住院患者

## 稳定期慢阻肺患者

吸气流速较低

年老体弱

适合雾化吸入

干粉吸入存在困难

**慢阻肺急性加重期：**病情较轻患者门诊患者及病情较重需住院患者均可采用雾化吸入治疗

**慢阻肺稳定期：**雾化吸入对于部分年老体弱、吸气流速较低、疾病严重程度较重、使用干粉吸入器存在困难的患者可能是更佳选择

# 药物推荐

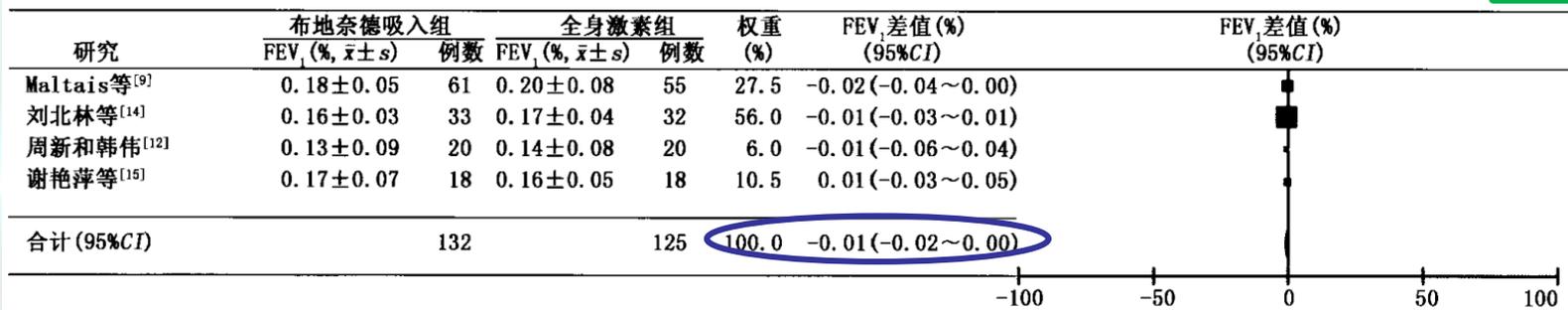


湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

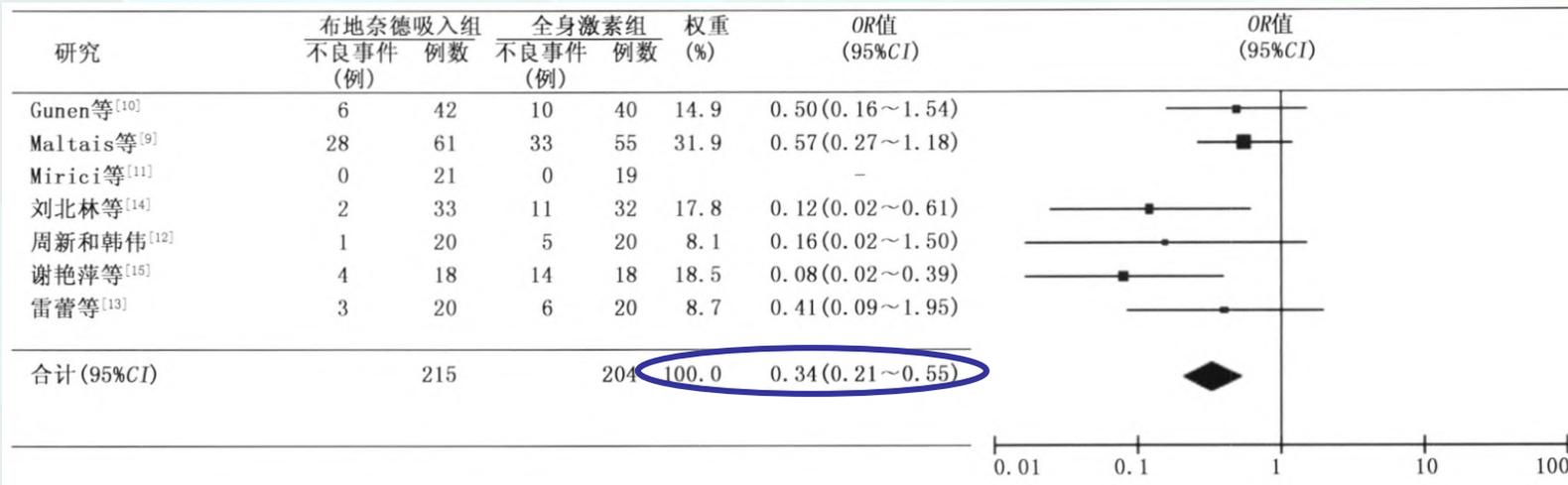
- 支气管舒张剂：反复给予雾化吸入短效支气管舒张剂是慢阻肺急性加重的有效治疗方法。通常**SABA**较适用于慢阻肺急性加重的治疗，若效果不显著，建议家用**SAMA**。
- **ICS**:雾化吸入高剂量**ICS**可降低慢阻肺急性加重炎症水平，缓解急性加重症状，改善肺功能。单独使用雾化吸入**BUD**，可替代口服糖皮质激素治疗慢阻肺急性加重。每天雾化**6-8mg**的**BUD**（**3mg,2次/天**或**2mg, 1次/6小时**），能达到与静脉注射甲泼尼龙（**40mg**）相当的疗效。疗程通常为**10-14天**。
- 祛痰药：对于痰多粘稠不易咳出的慢阻肺急性加重患者，联合**SABA**与祛痰药雾化吸入可协同排痰。但未被推荐为常规用药。

# Meta分析显示，雾化吸入布地奈德改善慢阻肺急性加重患者呼吸功能与全身激素相当，药物相关不良事件发生率更低

核心



不良事件更少



- 一项Meta分析，比较雾化吸入糖皮质激素和全身激素对于慢阻肺急性加重患者的疗效及安全性观察
- 结果显示：雾化吸入布地奈德在改善慢阻肺急性加重患者呼吸困难评分、FEV<sub>1</sub>、PaO<sub>2</sub>及PaCO<sub>2</sub>方面均与全身激素无显著性差异，且药物相关不良事件发生率低于全身激素。

# 儿科呼吸系统相关疾病



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

治疗策略：**ICS**是目前治疗慢性气道炎症常用、有效的药物，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。临床上广泛使用的支气管舒张剂是**SABA**和**SAMA**，而**SABA**是治疗任何年龄儿童喘息发作的首要选择，但要注意安全性。**BUD**混悬液是目前**FDA**批准的唯一可用于小于4岁儿童的**ICS**雾化剂型。

# 新型药物介绍



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

- 短效选择性 $\beta_2$ 受体激动剂 (SABA) , 和长效选择性 $\beta_2$ 受体激动剂 (LABA) , 前者药效作用维持时间较短 (一般4-6小时) , 后者较长 (一般12小时及以上) 。 SABA主要用于哮喘急性发作时的缓解, 代表药物有沙丁胺醇。 LABA一般作为吸入性糖皮质激素后用于控制哮喘的一种辅助治疗, 代表药物有沙美特罗, 福莫特罗和茚达特罗等。 但单独使用LABA可增加与哮喘有关的死亡风险, 所以建议一旦哮喘得以控制可停止LABA的单独使用, 采取降级治疗。
- 胆碱受体拮抗剂其舒张支气管的作用比 $\beta_2$ 受体激动剂弱, 起效也慢, 但长期应用不易产生耐药, 协同 $\beta_2$ 受体激动剂用药疗效显著, 能明显改善患者的肺功能, 抗胆碱能药物目前是慢阻肺的一线治疗药物, 但仅作为哮喘治疗的二线用药。 抗胆碱能药物也分为短效抗胆碱能药物 (SAMA) , 最早用于的临床的是异丙托溴铵, 该药15-30min起效, 药效持续4-6H。 长效抗胆碱能药物 (LAMA)如噻托溴铵, 还有新研发的阿地溴铵、格隆溴铵作为一线药物广泛用于中、重度慢阻肺患者的维持治疗。

# 新型药物介绍



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University

LAMA与LABA联合，与单药治疗相比能够显著提高肺功能，其强大的协同作用使此类药物有望成为慢阻肺治疗的一线用药。

诺华公司生产的茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂胶囊**2015**年在美国获**FDA**批准，**2017**年**12**月正式获中国**CFDA**进口批准，成为中国首个获批的双支扩药物。



谢谢

THANK YOU

地址：湖南省长沙市古汉路89号

邮编：410016 电话：0731—84762738



湖南省人民医院  
Hunan Provincial People's Hospital  
湖南师范大学附属第一医院  
First Affiliated Hospital of Hunan Normal University