

• 综 述 •

雾化器与雾化参数



周小建, 洪建国

上海交通大学附属第一人民医院儿内科(上海 200080)

在治疗哮喘等慢性呼吸道疾病中, 给药途径非常重要, 采用吸入疗法对气道进行局部给药是目前慢性呼吸道疾病的主要给药方式^[1]。吸入疗法已经被全球哮喘管理和预防策略倡议等指南广泛推广使用^[2]。我国《儿童支气管哮喘防治常规》和《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》也把吸入疗法作为防治哮喘的首选疗法^[3-4]。目前, 吸入疗法已广泛应用于解除平滑肌痉挛, 如支气管哮喘、细支气管炎, 治疗气道慢性变应性炎症, 如慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)、鼻炎, 稀释痰液, 以及抗呼吸道感染等方面。

现代雾化吸入疗法历经几十年的发展, 在我国已有广泛的使用。有数据显示, 我国医院主要采用喷射雾化器和超声雾化器。呼吸内科病房是使用雾化吸入最多的科室, 其次是儿科病房、急诊科、呼吸内科门诊和儿科门诊。99.4%的医生认为雾化吸入疗法适用于慢阻肺患者, 95.2%认为适用于哮喘患者, 所有医生均认为最适宜使用时期为急性发作期, 有29.0%的医生认为也适用于稳定期^[5]。

虽然雾化吸入疗法在临床实践中展现出疗效好、见效快、不良反应少、操作简单的优点, 但雾化吸入治疗的效果依赖于雾化器的性能、药物制剂特性、正确的使用以及患者的合作等。医生在雾化器使用过程中对雾化器型号及参数关注较少, 不理解雾化参数和不同雾化机器的使用特性, 一定程度上影响到雾化疗效。以江苏省为例, 各级医院重症加强护理病房雾化吸入基础知识掌握率刚刚过半, 对雾化技术认识不到位是雾化吸入治疗临床实施的主要问题之一^[6]。此外, 临床医生对雾化吸入疗法的药液的特殊要求了解不够深刻, 在目前临床实践中, 经常出现将静脉注射制剂用于雾化吸入的情况, 这可能存在一定医疗风险^[7]。

随着雾化设备不断推陈出新, 更好的设备能否

达到更理想的疗效, 除了取决于雾化器本身, 医生对雾化过程以及雾化设备的理解也至关重要。本文就雾化设备和影响雾化效果的因素进行阐述, 以期对雾化治疗的临床使用提供一些启示。

1 不同雾化器设备的优缺点和选择

目前临床上常用的雾化吸入装置有喷射雾化器(jet nebulizer)、超声雾化器(ultrasonic wave nebulizer, USN)和振动筛网雾化器(vibrating mesh technology, VMT)^[8]。喷射雾化器, 或称射流雾化器, 是呼吸系统疾病患者使用的主流雾化器, 主体部分由压缩气源和雾化器组成。依据文丘里(Venturi)喷射原理, 由压缩泵或者管道气源输送压缩气体作为驱动气源, 当压缩气体通过一个狭小的开口时在局部形成一个负压区域, 雾化药液被吸出, 并被持续运动的气流剪切成液体薄膜。由于表面张力的作用, 这部分薄膜很不稳定, 并分解成颗粒大小不一的气溶胶。气溶胶流在前进过程中, 大颗粒遇到挡板会回落到储药池中^[9]。喷射雾化器不需要冷却, 日常免维护; 操作简便, 可以使用原液雾化, 不需稀释。但是它需要交流电供能, 在治疗过程中会产生一定噪音, 使用结束后还需要仔细清洗药杯。此外, 由于喷射雾化器药杯的物理局限性, 使其有无法向下喷射的缺陷。喷射雾化器产生的雾滴会反复撞击挡板, 不适合不稳定的大分子和脂质体。

经典的超声雾化器是将高频电流转化为超声波, 使超声波直接作用于药液。当超声波到达药液表面时, 在液-气分界面形成张力波, 生成药物微颗粒输出。超声雾化器对不同液体配置成的混悬液的雾化液释出比例不同, 在超声雾化时可能导致溶液的浓缩, 因而对混悬液的雾化效果不如喷射雾化器^[8]。超声雾化器对雾粒无选择性, 产生的药物颗粒主要适用于上呼吸道^[10]。超声雾化时雾化液的容量大, 产生的雾粒大, 雾化时间长, 适合用于雾化吸入激发等需较大释雾量的治疗中, 但容易导致患者吸入过多水蒸气, 呼吸道湿化过度, 增大呼吸道

阻力。高黏液体、混悬液以及对热量敏感的药物不适合用于超声雾化器^[11]。雾化器优缺点详见表1。

2012年,便携式筛网雾化器正式在美国上市,它改变了雾化器的使用前景。筛网雾化器是将有孔的平板连接一个可产生高频振动的晶体管,对液体产生冲击的动作以制造气雾;另一种方式是液体被脉冲电流带动强制穿过筛孔而制造出喷雾。筛网雾化器具有高度的可移动性、安静、输送快速、雾化时间短以及残留体积低的优点^[12]。并且,筛网雾化器在雾化生物大分子等稳定性较差的药物时可以很好地保持药物的稳定,如质粒DNA和 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶等^[13-14]。因为筛网和驱动力的原因,筛网雾化器在雾化混悬液时容易造成筛网阻塞,新式的主动筛网雾化器可以克服这个问题。

Galindo-Filho等^[15]纳入13名健康受试者,使用放射标记的沙丁胺醇、异丙托溴铵混合液,比较了筛网雾化器和喷射雾化器在健康人肺和肺以外部分的雾化颗粒沉积效果。研究者使用 γ 相机拍摄患者胸部图片,对相机捕捉到的铊衰变的射线形成的像素点进行计数来表征各器官的沉积量。吸入的放射元素的总量用上呼吸道、肺部和胃的像素点的总和来计算。各器官的沉积率为各器官的像素点数量除以放射元素的总量。结果显示,筛网雾化器比传统喷射雾化器有更高的吸入沉积率[(23.1±5.8)%比(6.1±2.5)%, $P=0.005$],以及更高的肺部沉积百分比[(5.5±0.9)%比(1.5±0.6)%, $P=0.005$]。筛网雾化器的药液残留为(5.1±1.5)%,也远小于喷射雾化器的药液残留量[(41.3±4.2)%, $P=0.005$]。健康受试者气道条件良好,雾化输送效率较好,但慢阻肺患者气道发生改变,可能影响到药物输送与沉积。一项临床研究纳入了60例慢阻肺患者,使用三种筛网喷雾器和一种喷射雾化器雾化沙丁胺醇,收集给药后30min的患者尿液,使用高效液相色谱法检测尿液中的沙丁胺醇的浓度,并根据尿液体积计算沙丁胺醇的量,以此来表征肺部吸收的沙丁胺醇的量。研究发现,使用三种筛网喷雾器的患者的尿沙丁胺醇含量差异无统计学意

义。喷射雾化器的尿沙丁胺醇含量显著低于三种筛网喷射器^[16]。由此可见,在慢阻肺患者中,筛网喷雾器仍优于喷射雾化器。Elhissi等^[17]采用筛网雾化器和喷射雾化器雾化硫酸沙丁胺醇脂质体,发现筛网雾化器的雾化速率更高,达到525 mg/min,药物稳定性和患者耐受性更好;喷射雾化器产生的雾滴直径达到(3.20±0.09) μm ,筛网雾化器的雾滴直径为(4.87±0.27) μm 。

三种雾化器的优缺点各异,因此临床适用范围也不同。针对患者的特征、药物的特点、药物输送的特点和环境以及临床特点选择合适的雾化装置,既可以提高雾化药物疗效的发挥,又能增加患者的依从性,减少不良反应的发生。喷射雾化器对呼吸影响小,不良反应较少,尤其适用于下呼吸道病变或感染。对于呼吸道分泌物较多并伴有小气道痉挛倾向的患者以及有低氧血症严重气促的患者,选择以氧气作为驱动气源的喷射雾化器较为合适。超声雾化器产生的粒径较大,主要在大气道沉降,呼吸道感染伴黏液排除困难的患者可优先选择超声雾化器以湿化气道,有助于黏液的稀释。筛网雾化器易携带,雾化速度快,死腔容量小,多被选择用于雾化表面活性物质、DNA酶等贵重药品^[18]。

2 影响雾化效果的因素

药物雾化治疗的目的是输送治疗剂量的药物到达靶部位,输送的过程是通过雾化装置形成的气溶胶来完成。雾化吸入疗法的最终疗效取决于最终沉积到肺部的气溶胶所携带的有效药物量。气溶胶向肺部输送并沉积取决于若干因素,包括雾化参数、上呼吸道特征和呼吸模式、雾化制剂特性^[19]。

2.1 雾化参数

雾化颗粒的大小和粒径分布是雾化颗粒沉积的决定因素^[20]。但单纯的几何大小并不能表征其空气动力学特征,因此空气动力学直径被定义,用以表征粒子在空气中运动时的大小概念,具有相同空气动力学直径的粒子在自然沉降时具有相同的末端速度。通常,以质量中值空气动力学直径(mass

表1 雾化器分类及其优缺点^[8-9,11-12]

雾化器种类	原理	优点	缺点
喷射雾化器	通过气流剪切产生雾化颗粒	维护简单,操作便利,有效沉积鼻窦腔,雾化颗粒较细	体积大,噪音较大,无法向下喷雾,不方便携带
超声雾化器	超声波震荡,在气液交界面产生雾化颗粒	释雾量大,雾化治疗时安静	药物容易失活,水雾密度大,有效微颗粒少
筛网雾化器	药液穿过筛网产生气雾	颗粒小,便携安静,输送快速,雾化时间短,残留体积小	不适合长时间工作,使用寿命未经验证

median aerodynamic diameter, MMAD) 和几何标准差 (geometric standard deviation, GSD) 作为颗粒的空气动力学直径衡量标准。MMAD 是质量中值的气溶胶的颗粒直径, GSD 是气雾粒子大小的差异程度。MMAD 衡量的是颗粒大小的趋向, 而 GSD 表明 MMAD 值分散度的大小^[21]。支气管不断分支, 远端气道黏膜表面积远大于近端气道黏膜, 尤其是在第 8 分级后, 气道直径小于 2 mm, 较小的颗粒才能通过。在体外实验中, 小于 5 μm 的吸入颗粒能够到达 3 ~ 7 级支气管。而更小的颗粒 (<2 μm), 被称为超细粒级, 能够沉积在 5、6 和 7 级支气管^[22]。以往研究证实: 药物粒径范围在 1 ~ 5 μm 时, 主要沉积在细支气管及肺泡; 5 ~ 10 μm 时, 主要沉积于支气管等大气道; >10 μm 的药物沉积部位以鼻、咽、喉及上部支气管为主; 而 <1 μm 的药物颗粒少部分弥散至气管壁或肺泡沉积, 大部分被呼出^[23-24]。因此, 呼吸道疾病患病部位不同, 治疗药物的最适雾化粒径则不同, 可以此选择相应合适的雾化设备, 如上呼吸道疾病患者可选择雾化粒径较大的雾化设备; 慢阻肺作为多组分参与引发的疾病, 需要药物沉积在整个肺部发挥疗效, 一般临床所需雾滴 MMAD 以 1 ~ 5 μm 为宜^[25]。对于相同的 MMAD, GSD 越小代表颗粒的尺寸分布越集中^[26]。Geller 等^[27]在轻度囊性纤维化患者中使用不同大小的雾化颗粒进行治疗, 以改善患者的肺功能。结果显示, 使用较小雾粒的患者 (MMAD=2.1 μm) 相比使用更大雾粒 (MMAD=4.9 μm) 的患者得到了更多的肺功能改善。有 3 项研究评估了雾化颗粒大小对婴幼儿的治疗效果。Mallol 等^[28]指出 3.6 μm 的 MMAD 相比 7.7 μm 的 MMAD 能够更好地沉积在婴幼儿的下呼吸道。Schüepf 等^[29]评估了药物的肺部沉积, 发现 2.5 μm MMAD 的颗粒肺部沉积率达到 36% ~ 38%, 而 4.2 μm MMAD 的颗粒肺部沉积率只有 5% ~ 8%。对于早产儿, 小于 2 μm 的颗粒可以有更好的肺部沉积^[30]。这些结果表明, MMAD 在 1 ~ 4 μm 的范围内, 更小的颗粒比更大的颗粒有超过 10 倍的治疗潜力。此外, 对于婴幼儿来说, 较窄的 GSD 可以使药物更高效地向肺部输送^[31]。

在雾化器产生气溶胶颗粒的过程中, 颗粒并不完全均一, 药物输入入肺的效率取决于 MMAD < 5 μm 的颗粒, 因此小的雾化颗粒的剂量或百分数 (fine particle dose or fraction, FPD 或 FPF) 通常用于表征药物输送效率。FPD/FPF 是指具有 ≤5 μm 空气动力学直径的微粒的剂量/百分比^[32]。药物递送总量 (total delivered dose, TDD) 也是雾化器的重

要参数之一, 它表示雾化器雾化完全时, 喷出的所有雾化颗粒所包含的药物总量, 是表征雾化器药物输送能力的基础指标^[33-34]。Hussein 等^[35]对雾化颗粒的吸入过程进行了体外和体内研究, 使用人工神经网络构建吸入模型, 分析优化不同吸入参数下的生物利用度。在体外实验中, 面罩过滤器上收集的药物总量与 FPF 直接相关; 在体内试验中, FPF 和 TDD 升高使得 24 h 体内药量增加, 表明越高的 FPF 和 TDD 就会得到越高的肺部沉积量。表 2 描述了常用的雾化参数及其临床意义。

2.2 上呼吸道特征

上呼吸道是呼吸过滤系统的重要组成部分, 它的过滤作用会天然阻止气溶胶顺利地抵达肺部, 比如, 口腔吸气时舌头位置的变化, 以及气管在咽喉部的弯折, 都使得上气道成为一个潜在的气溶胶沉积位点。

咽部和喉部空间的大小和形状, 以及呼吸方式都会提高上呼吸道的药物沉积, 减少肺部的药物沉积^[19]。早在 1994 年, 就有研究探讨了咽部和喉部空间变化对颗粒沉积的影响。该研究根据沉积结果分为两个亚组, 口咽部沉积率为 9% ~ 34% 的患者以及口咽部沉积率为 70% 的患者。高的口咽部沉积率与咽部空间特征分类相关, 与喉部空间特征分类无关。咽部空间较宽广的患者, 口咽沉积率最低^[36]。随后, 这个研究小组观察了外部阻力对口腔、咽喉和肺部沉积的影响, 发现给雾化吸入器增加额外的阻力可以减少药物在口腔和咽喉的沉积^[37]。

有研究使用放射成像对呼吸方式的作用进行了研究。2010 年, Nikander 等^[38]在 12 名志愿者中研究了两种呼吸方式对药物肺部沉积的影响。其中潮气呼吸模式是在自主呼吸吸气相的最初 50% ~ 80% 时间提供吸入药物, 而目标呼吸模式是缓慢深吸气 (最长达 9 s), 在整个吸气相持续提供吸入药物, 直至吸气相的最后 2 s 停止供药, 以利药物在肺部的沉积, 结果显示目标呼吸模式有更好的肺部药物沉积。2015 年, van Velzen 等^[39]在囊性纤维化患者中研究了潮气呼吸模式和目标呼吸模式对使用吸入疗法的患者血药浓度的影响, 结果显

表 2 雾化参数及其临床意义

参数	临床意义
MMAD	MMAD 越小, 颗粒越容易输送到气道的远端分支, 肺部沉积越好
GSD	GSD 越小, 雾化颗粒大小越均一, 对婴幼儿的效果越好
FPD/FPF	FPD/FPF 越高, 药物的输送效率越高, 肺部沉积量越高
TDD	TDD 越高, 代表在相同的标定剂量下, 雾化器释放的药物量越高

示目标呼吸模式显著提高了患者的血药浓度-时间曲线下面积 (9.68 ± 1.01 比 7.24 ± 0.88 , $P=0.004$), 说明目标呼吸模式使药物更多地沉积到了肺部。

2.3 雾化药物

目前临床使用的雾化吸入药物类型包含糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物、抗菌药物以及黏液缓冲剂等。其中,吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)是目前最强的气道局部抗炎药物,可有效治疗支气管哮喘;ICS规律性吸入治疗对重度慢阻肺患者同样有效。国内已上市的ICS有布地奈德(budesonide, BUD)、氟替卡松(icasone propionate, FP)和丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate, BDP)^[24]。BUD有适度的脂溶性和水溶性,BUD混悬液雾化时形成的药物微粒为 $2 \sim 3 \mu\text{m}$ 的类圆形微粒,有较好的雾化效能。FP和BDP水溶性较低,在支气管黏膜层溶解缓慢。BDP混悬液的药物微粒为 $10 \mu\text{m}$ 的针状,雾化效能较低。

支气管舒张剂是哮喘和慢阻肺患者预防或缓解症状的必须药物,目前国内常用的支气管舒张剂有选择性速效 β_2 受体激动剂,包括特布他林和沙丁胺醇;以及短效抗胆碱能药物,如异丙托溴铵等。临床中还有使用吸入性复方异丙托溴铵制剂,需注意的是,此复方制剂不能与其他药物混在同一雾化器中使用。

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、两性霉素B、庆大霉素等^[8]。2012版《成人慢性气道疾病雾化吸收治疗专家共识》建议,因抗菌药物在皮肤黏膜局部应用很少被吸收,在感染部位不能达到有效浓度,且易于引起过敏反应或导致耐药菌产生,宜尽量避免抗菌药物的局部应用。国内也无专门的雾化吸入抗菌制剂,大部分使用静脉制剂进行雾化,因静脉制剂含有防腐剂等成分,有诱导哮喘发作的风险^[8,40],所产生的雾化颗粒参数也难以达到要求。传统的雾化吸入疗法,即地塞米松、庆大霉素和 α -糜蛋白酶联合雾化仍有应用,但这三种药物均无专门的雾化剂型,因此不推荐使用。其中,地塞米松水溶性高,肺内沉积率低,不适合雾化;庆大霉素气道药物浓度低,容易产生耐药,并加重上皮炎症反应; α -糜蛋白酶视网膜毒性较强,还可致炎症加重并诱发哮喘。

2.4 雾化治疗中不良反应

雾化器治疗中存在一定的不良反应,主要有感染和气道高反应等,其中与气溶胶相关的感染有雾化器和吸入药物的污染,以及病原菌在患者间传播

等。患者在使用中的气道分泌物、喷嘴或面罩上残存物以及操作者的手部污染物都有可能是雾化治疗过程中的感染源。受污染冷凝液的回流或使用受污染的水清洗,致使雾化器具有最大的感染传播风险,可能造成雾化器使用患者的院内感染。因此,为了减少感染的发生和传播,雾化治疗尽量使用单一剂量药物,使用后应及时消毒、干燥,且操作者使用前后需清洁手部^[24]。

气道高反应,通常是冷的或高浓度的药物、添加剂所导致的高反应性气道痉挛,有肺部病史的患者尤其高发。雾化治疗中,药物蒸发、温度改变以及气道局部药物残留浓度的升高,均可能引起或加重不良反应。因而雾化治疗过程中,应密切观察患者是否有气道高反应症状的发生,根据情况酌情加用支气管舒张剂^[24]。

3 展望

在我国,雾化器被列为II类医疗器械,根据《医用雾化器注册技术审查指导原则》,“雾化器制造商应公布雾化器产生的雾粒等效体积粒径分布曲线,应公布雾粒的中位粒径”。因此,在选用雾化器时,应选择能够提供MMAD及有关临床疗效和安全性数据的雾化器,以确保雾化吸入治疗的疗效和安全性。临床医生在使用雾化器前,应了解每种雾化器的特点、参数,正确合理地使用。此外,为避免感染不良反应的发生,雾化器的使用需定期消毒处理;如若不具备合格的消毒条件,不建议推广到家庭中使用。

对于婴幼儿来说,药物剂量、呼吸道的发育、哭闹和依从性等因素应该全面考虑。已有研究证实更小的雾化颗粒可以为婴幼儿患者带来更好的临床结局,但这并不能解决现实中由婴幼儿行为所带来的诸多问题,比如婴幼儿对面罩的接受度很低,严重地干扰了雾化药物的输送。鉴于婴幼儿的雾化吸入治疗的复杂性,对适合婴幼儿的雾化参数和雾化方式应该更多地探索。

雾化吸入疗法的临床疗效除了与雾化参数相关外,还取决于雾化器和雾化药物的组合。理想的雾化器应能够产生可以入肺部小气道的雾化颗粒($\text{MMAD} < 5 \mu\text{m}$),并高效地输出雾化颗粒。同一种药物使用不同雾化吸入装置时,雾化颗粒的输出量可相差30%~50%。并且,并非所有液体药物都适用于雾化治疗。因此,在进行雾化吸入治疗时,医生一定要综合考虑雾化器和雾化药物的组合。

参考文献

- 洪建国, 王乃礼. 哮喘的吸入治疗和吸入装置. *临床儿科杂志*, 2000, 18(3): 185-186.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, *et al.* Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*, 2008, 31(1): 143-178.
- 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘防治常规(试行). *中华儿科杂志*, 2004, 42(2): 100-106.
- 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版). *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181.
- 苏远力, 郑劲平, 高怡. 我国医院使用雾化吸入治疗状况的问卷调查和分析. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(2): 140-141.
- 孟海艳, 顾颖, 崔晓莉. ICU 雾化吸入技术应用现状调查及分析. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, 33(21): 2991-2993.
- 洪建国. 进一步规范儿童雾化吸入治疗. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(12): 881-883.
- 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. *中华医学杂志*, 2016, 96(34): 2696-2708.
- Gardenhire DS, Ari A, Hess D, *et al.* A Guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists, 4th Edition. American Association for Respiratory Care, 2017.
- 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. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(4): 265-269.
- Martin AR, Finlay WH. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, 12(6): 889-900.
- Pritchard JN. Nebulized drug delivery in respiratory medicine: what does the future hold?. *Ther Deliv*, 2017, 8(6): 391-399.
- Arulmuthu ER, Williams DJ, Baldascini H, *et al.* Studies on aerosol delivery of plasmid DNA using a mesh nebulizer. *Biotechnol Bioeng*, 2007, 98(5): 939-955.
- Griese M, Scheuch G. Delivery of alpha-1 antitrypsin to airways. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, (13 Suppl 4): S346-S351.
- Galindo-Filho VC, Ramos ME, Rattes CS, *et al.* Radioaerosol pulmonary deposition using mesh and jet nebulizers during noninvasive ventilation in healthy subjects. *Respir Care*, 2015, 60(9): 1238-1246.
- ElHansy MHE, Boules ME, El Essawy AFM, *et al.* Inhaled salbutamol dose delivered by jet nebulizer, vibrating mesh nebulizer and metered dose inhaler with spacer during invasive mechanical ventilation. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 45: 159-163.
- Elhissi AM, Faizi M, Naji WF, *et al.* Physical stability and aerosol properties of liposomes delivered using an air-jet nebulizer and a novel micropump device with large mesh apertures. *Int J Pharm*, 2007, 334(1-2): 62-70.
- 赵德育. 不同雾化吸入装置特点及使用要点. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(12): 895-898.
- Nikander K, von Hollen D, Larhrib H. The size and behavior of the human upper airway during inhalation of aerosols. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017, 14(5): 621-630.
- Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm*, 2010, 392(1-2): 1-19.
- Jaafar-Maalej C, Andrieu V, Elaissari A, *et al.* Assessment methods of inhaled aerosols: technical aspects and applications. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, 6(9): 941-959.
- Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(6): 497-506.
- Tsuda A, Henry FS, Butler JP. Particle transport and deposition: basic physics of particle kinetics. *Compr Physio*, 2013, 3(4): 1437-1471.
- 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组. 雾化治疗专家共识(草案). *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(11): 805-808.
- Demoly P, Hagedoorn P, de Boer AH, *et al.* The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respir Med*, 2014, 108(8): 1195-1203.
- Sheth P, Stein SW, Myrdal PB. The influence of initial atomized droplet size on residual particle size from pressurized metered dose inhalers. *Int J Pharm*, 2013, 455(1-2): 57-65.
- Geller DE, Eigen H, Fiel SB, *et al.* Effect of smaller droplet size of dornase alfa on lung function in mild cystic fibrosis. Dornase Alfa Nebulizer Group. *Pediatr Pulmonol*, 1998, 25(2): 83-87.
- Mallol J, Rattray S, Walker G, *et al.* Aerosol deposition in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 1996, 21(5): 276-281.
- Schüepf KG, Devadson S, Roller C, *et al.* A complementary combination of delivery device and drug formulation for inhalation therapy in preschool children. *Swiss Med Wkly*, 2004, 134(13-14): 198-200.
- Köhler E, Jilg G, Avenarius S, *et al.* Lung deposition after inhalation with various nebulisers in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008, 93(4): F275-F279.
- Janssens HM, De Jongste JC, Hop WC, *et al.* Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants: a study in an upper airway model. *Chest*, 2003, 123(6): 2083-2088.
- Myrdal PB, Sheth P, Stein SW. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15(2): 434-455.
- 朱俊, 陈保全, 卢嘉彤, 等. 不同喷射雾化器对吸入混悬液体外沉积性质的影响. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(6): 1140-1144.
- Carvalho TC, McConville JT. The function and performance of aqueous aerosol devices for inhalation therapy. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(5): 556-578.
- Hussein RRS, M A Ali A, Salem HF, *et al.* In vitro/in vivo correlation and modeling of emitted dose and lung deposition of inhaled salbutamol from metered dose inhalers with different types of spacers in noninvasively ventilated patients. *Pharm Dev Technol*, 2017, 22(7): 871-880.
- Svartengren K, Lindestad PA, Svartengren M, *et al.* Deposition of inhaled particles in the mouth and throat of asthmatic subjects. *Eur Respir J*, 1994, 7(8): 1467-1473.
- Svartengren K, Lindestad P, Svartengren M, *et al.* Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152(1): 32-37.
- Nikander K, Prince I, Coughlin S, *et al.* Mode of breathing-tidal or slow and deep-through the I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) system affects lung deposition of ^{99m}Tc-DTPA. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23 Suppl 1: S37-S43.
- van Velzen AJ, Uges JW, Le Brun PP, *et al.* The influence of breathing mode on tobramycin serum levels using the I-neb AAD system in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2015, 14(6): 748-754.
- 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. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(2): 105-110.

收稿日期: 2018-08-15 修回日期: 2018-09-11

本文编辑: 许扬