

· 诊疗方案 ·

雾化治疗专家共识(草案)

中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组

药物雾化治疗的目的是输送治疗剂量的药物到达靶向部位。对于肺部病变患者,雾化给药与其他给药方式相比,可达到较高的局部药物浓度,减少全身不良反应。近年来雾化吸入技术的不断创新和改进,提高了药物输出和吸入效率,使药物肺部浓度增加。然而,调查结果显示 28% ~ 68% 的患者不会正确使用加压定量吸入器 (pressure meter dose inhaler, pMDI) 和干粉吸入器 (dry power inhaler, DPI)^[1], 导致雾化治疗无效。不同雾化器产生气溶胶的机制不同,各有优缺点。因此,应根据各种雾化器的性能特点选择合适的患者、药物、治疗时间、给药途径和剂量,指导患者正确使用,才能达到雾化治疗的效果^[2-3]。

为规范我国雾化治疗的使用,中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组结合近年来的国内外进展,制定本共识。其中的推荐意见依据 2001 年国际感染论坛 (ISF) 提出的 Delphi 分级标准 (表 1), 将涉及的文献按照研究方法和结果分成 5 个层次,推荐意见的推荐级别按照 Delphi 分级分为 A ~ E 级,其中 A 级为最高。

一、雾化治疗影响因素

药物在呼吸道沉积的影响因素包括气溶胶大小、气溶胶的形成和运动方式,以及患者的气道结构和呼吸形式。

(一) 气溶胶大小和物理特性

气溶胶大小是决定雾化治疗作用的主要因素之一,通常用气体动力质量中位数直径 (MMAD) 来表示。气溶胶呈动态悬浮,由于蒸发或吸收水分子,气溶胶会互相结合和沉积。当吸水性的气溶胶处于潮湿环境中,易吸收水分而体积增大,从而影响气溶胶在呼吸道的沉积^[4]。

气溶胶在呼吸系统沉积的主要机制有 3 个:碰撞、重力沉降和弥散。直径较大的气溶胶 (MMAD > 10 μm) 由于惯性碰撞通常在上呼吸道或鼻咽部过滤;5 ~ 10 μm 的气溶胶可到达下呼吸道近端;1 ~ 5 μm 的气溶胶则经气道传输至周围气道及肺泡,其中 3 ~ 5 μm 的气溶胶易沉积于支气管或传

导性气道;<1 μm 的气溶胶则通过布朗运动弥散至气管壁或肺泡后沉积,但其中大部分会随呼出气呼出^[5-6]。

推荐意见 1: 肺内沉积的气溶胶大小最佳范围为 1 ~ 5 μm (推荐级别:A 级)。建议选择雾化器时,了解雾化装置产生的气溶胶大小。

(二) 与患者相关的因素

1. 年龄、解剖特点和认知能力:临床研究结果显示,无论使用何种雾化器,如小容量雾化器 (small volume nebulizer, SVN)、pMDI 或 DPI,如果患者正确使用该装置,则所达到的临床效果相似^[2]。患者的认知能力决定了是否能有效地运用雾化装置^[7],如果患者无法理解和配合雾化装置的正确使用,建议选择无需患者配合的雾化器,如 SVN 或 pMDI 结合储雾罐等装置^[8-10]。

推荐意见 2: 根据患者的特点选择雾化器。如患者无法配合雾化治疗,建议选择 SVN 或 pMDI 加储雾罐 (推荐级别:A 级)。

患者的呼吸系统特征可影响气溶胶在呼吸道的输送,如气道狭窄、分泌物较多或支气管痉挛等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^[11-14],因此雾化治疗前需充分清除气道分泌物,有利于气溶胶在下呼吸道和肺内沉积。

推荐意见 3: 雾化治疗前,应排除痰液阻塞和肺不张等因素,以提高药物肺内沉积 (推荐级别:B 级)。

2. 呼吸形式:影响气溶胶沉积的呼吸形式,包括吸气流速、气流形式、呼吸频率、吸气容积、吸呼比 (I:E) 和吸气保持。呼吸频率快且吸气容积小的患者,肺内沉积较少。吸气流速过快,局部易产生湍流,促使气溶胶因互相撞击沉积于鼻咽部,导致肺内沉积量明显下降^[4]。当吸气流速恒定时,随潮气量的增加、吸气时间延长,气溶胶沉积增加。因此,进行 SVN 时应指导患者间歇进行深吸气;pMDI 治疗时应缓慢

表 1 Delphi 分级标准

推荐级别	研究课题分级
A 至少有 2 项 I 级研究结果支持	I 大样本,随机研究,结论确定,假阳性或假阴性错误的风险较低
B 仅有 1 项 I 级研究结果支持	II 大样本,随机研究,结论不确定,假阳性或假阴性错误的风险较高
C 仅有 II 级研究结果支持	III 非随机,同期对照研究
D 至少有 1 项 III 级研究结果支持	IV 非随机,历史对照研究和专家意见
E 仅有 IV 级或 V 级研究结果支持	V 系列病例报道,非对照研究和专家意见

吸气(吸气时间 4~5 s),增加吸气后屏气时间(5~10 s),有利于气溶胶的肺内沉积^[12,15]。

推荐意见 4:pMDI 需要患者缓慢深吸气(4~5 s);吸气末屏气 5~10 s 可以增加气溶胶沉积(推荐级别:A 级)。

3. 连接装置:常用的雾化器连接装置包括咬嘴、面罩和头罩。通常根据患者年龄、是否配合以及患者喜好决定,但目前尚缺乏循证医学证据证明哪种连接装置更佳。使用 SVN 时,为减少气溶胶在鼻腔内的沉积,首选咬嘴^[16]。当患者无法配合使用咬嘴时,可选择面罩。无论选择哪种装置,指导患者经口吸入。持续雾化治疗时选用面罩可以改善患者的依从性,但使用面罩时需注意药物对面部及眼睛的刺激,选择密闭性较好的面罩可减少这种刺激,并增加气溶胶的输送量。

推荐意见 5:雾化器连接首选咬嘴。当无法配合咬嘴时,可选择面罩,指导患者经口吸入药物(推荐级别:A 级)。持续雾化治疗可选用面罩以改善患者的依从性。使用密闭性较好的面罩,可减少药物对面部及眼睛的刺激(推荐级别:D 级)。

二、雾化器的临床应用

1. SVN:SVN 是临床常用的雾化装置,主要用于危重症监护室和急诊科,现在更广泛用于临床和家庭治疗,特别适用于婴幼儿和无法进行呼吸配合的患者。SVN 主要包括喷射雾化器、超声雾化器和震动筛孔雾化器。

喷射雾化器驱动力为压缩空气或氧气,根据文丘里效应,高速气流通过细孔喷嘴时,在其周围产生负压而将雾化器内的液体卷入并粉碎成大小不等的气溶胶。影响其性能及药物输送的因素包括:(1)驱动的气流和压力,不同设计的喷射雾化器都有其特定的最佳气流,通常为 2~8 L/min;气源压力一般为 50 psi(1 psi=6.895 kpa);如果驱动气流或气源压力低,产生气溶胶的直径易较大。(2)罐内药量:SVN 罐内药液过满会减少药物输出,一般推荐 4~5 ml^[17]。建议根据装置说明加入合适药量。(3)驱动气体的密度:驱动气体的密度低,气流输送呈层流,易于气溶胶输送。氮氧混合气因其密度低,可用作危重症哮喘患者雾化治疗的驱动气源^[18]。(4)湿度和温度:随着雾化治疗时水分的蒸发,气溶胶温度下降,会增加溶液的黏滞度,从而减少药物输出。(5)呼吸形式:指导患者进行平静呼吸,间歇深呼吸。当患者呼吸浅快时,气溶胶的吸入量下降,建议增加药物剂量。(6)有的雾化器持续产生气溶胶,在呼气相容易丢失浪费,建议接上延长管或储雾袋;吸气驱动型或手动型喷射雾化器,可以有效减少甚至避免雾化药物在呼气相的丢失。

超声雾化器使用超声波换能器将电能转换为超声高速震荡波,并传导至溶液表面产生气溶胶。超声雾化产生的气溶胶大小与超声频率成反比。早期超声雾化器是大容量雾化器,用来稀释痰液或诱导刺激患者产生痰液。目前市场上已有小容量的超声雾化器,主要用于支气管舒张剂的输送。超声雾化器有加热药物的倾向,有可能破坏蛋白质,因此不能用于含蛋白质的药物,如激素等。

震动筛孔雾化器通过电流作为动力,震动液体穿过细小的筛孔产生气溶胶,筛孔的直径决定了气溶胶大小。震动筛孔雾化器雾化效能高,残余量少(0.1~0.5 ml)。震动筛孔雾化器每次使用后需及时清洗,以防阻塞。

推荐意见 6:持续产生气溶胶的雾化器在呼气相容易造成气溶胶的丢失浪费,建议连接延长管或储雾袋(推荐级别:C 级)。使用超声雾化器时避免应用含蛋白质类的药物(推荐级别:E 级)。

2. pMDI:pMDI 为便携式雾化器,通过按压阀门将一定量的药物与液态推进剂混合的气溶胶喷出。

pMDI 是否有效取决于患者的呼吸技术^[19]。pMDI 喷射出来的气溶胶由药物、推进剂、表面活性剂混合物组成,直径较大,随着喷射距离的增加,表面活性剂和推进剂挥发使气溶胶直径减小,气流速度降低,气溶胶在口腔内的撞击沉降减少。pMDI 的吸入技术通常包括 2 种:闭口技术和张口技术。闭口技术方法:患者将咬嘴放在嘴唇间,按压阀门的同时深吸气。张口技术方法:将 pMDI 放置在离口前方近 4 cm(约两指宽度)处,按压阀门的同时深吸气。研究结果显示,张口技术与闭口技术相比,更有利于气溶胶吸入至下呼吸道,药物沉积率从 7%~10% 增加到 14%~20%^[20];然而,如果患者配合不佳,张口技术会造成药物喷到眼睛等其他部位^[21]。因此,在 pMDI 治疗时,建议加用辅助装置,如腔体状储雾罐(spacer)、单向阀储雾罐(valved holding chamber, VHC),使气溶胶直径减小、速度减慢,可增加气溶胶肺内沉积量 2~4 倍;同时也可以解决患者手控按压装置和吸气的协调性问题^[22]。塑料材质的储雾罐易产生静电,吸附气溶胶,每次使用后用洗涤剂清洗可减少静电发生,金属材质的储雾罐则无此问题^[8,23]。

推荐意见 7:pMDI 加用储雾罐,可增加气溶胶的肺内沉积(推荐级别:A 级)。为减少塑料材质的储雾罐产生静电吸附气溶胶,建议使用后用洗涤剂清洗,或选择金属材质的储雾罐(推荐级别:B 级)。

pMDI 与带咬嘴的储雾罐联用的操作步骤:将瓶体在掌心温热一下后,再摇动 4、5 下。取掉 pMDI 的盖子,接于储雾罐尾部开口,使之密闭。患者缓慢呼气后,将储雾罐头端的咬嘴放于口中,并用唇密闭包裹住。按压 pMDI 至储雾罐的同时患者做深慢的吸气,吸气后屏气 5~10 s。当使用 VHC 时,可通过观察活瓣的活动监测患者是否经口呼吸。

影响 pMDI 性能及药物输送的其他因素包括:(1)喷嘴的清洁:pMDI 需要及时清洁、避免异物堵塞喷嘴口,避免将其浸入水中。(2)使用前充分混合药物:由于 pMDI 在静止时,有效药物成分和推进剂会分开,所以在静止后第一次使用前需要摇晃装置使药物混合,否则会减少输出剂量。(3)驱动间隔时间:频繁按压 pMDI 易导致气溶胶形成湍流而聚集,减少药物输送,因此在两次按压之间间隔 15~60 s^[24]。

推荐意见 8:pMDI 第一次使用前须充分摇晃使药物混合;两次按压之间间隔 15~60 s(推荐级别:B 级)。

3. DPI:DPI 不含推进剂,以干粉形式输送,由患者吸气

驱动,气溶胶的直径不会因为输送距离的变化而发生变化,因此较 pMDI 更稳定^[11]。大多数 DPI 需要使用载体(乳糖或葡萄糖),与药物混合,使干粉易于分散并从装置中涌出。DPI 主要用于支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病患者的治疗,目前也用于某些蛋白质、多肽类药物和疫苗的吸入。由于气流速度和气流方式不同,气溶胶在口腔的沉积会有差异。研究结果显示 DPI 治疗时,其肺内沉积率和药物治疗反应与 pMDI 相似^[11]。DPI 包括单剂量 DPI 和多剂量 DPI,其使用步骤请详细参阅不同药物说明书。

影响 DPI 性能及药物输送的因素包括:(1)内在阻力和吸气流量:不同装置的 DPI 内在阻力不同,患者经咬嘴用力吸气使粉末分解成细颗粒状。一定的吸气流量可促进药物分解以及细颗粒粉末的产生,但吸气流量过高则使药物在口腔的撞击沉降增多;反之,患者产生的吸气流量过低,如支气管哮喘急性发作、慢性阻塞性肺疾病急性加重时,药物产生减少,肺内输送量下降^[25-26]。(2)湿度:DPI 暴露于潮湿环境,易导致粉末结块,因此患者不宜将呼出的潮湿气体吹入^[27]。

推荐意见 9:选择 DPI 前,需检测患者的吸气流量。支气管哮喘急性发作、慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者,不建议使用 DPI 进行雾化治疗。指导患者呼气时将 DPI 移开以避免潮湿气体吹入(推荐级别:D 级)。

三、雾化治疗的不良反应

(一)药物的不良反应

某些药物可以产生肺部或全身不良反应,如肾上腺素类药物可能出现头痛、失眠、心动过速、颤抖、焦虑;抗胆碱能药物吸入易导致口干、皮肤干燥、尿潴留等;持续吸入皮质类固醇激素导致口腔白色念珠菌感染,肺部继发感染^[28]。乙酰半胱氨酸、抗生素、类固醇激素、色甘酸钠、病毒唑和蒸馏水,雾化治疗期间可能导致气道阻力增加,出现哮鸣音^[29]。抗胆碱能药物可加重眼部症状,如青光眼。如治疗期间发现任何不良反应,应立即停止治疗。

(二)气溶胶相关的不良反应

1. 感染: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^[30]。雾化器可通过空气传播细菌而导致院内感染^[31-32]。感染源包括患者气道分泌物、残存的溶液和治疗者的手。主要病原菌为革兰阴性菌,如绿脓杆菌、军团菌等^[33]。为减少感染的发生和传播,雾化器需要及时消毒、每位患者之间更换,建议每次使用后冲洗、干燥。多剂量药物开瓶后的储存及使用均存在污染的风险,因此建议使用单一剂量药物^[34]。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。

推荐意见 10:为减少感染的发生和传播,雾化器一人一用并及时消毒,使用后冲洗、干燥;建议选用单一剂量的药物;操作者在治疗前后需洗手以减少病原菌在患者间的传播(推荐级别:C 级)。

2. 气道高反应:SVN 产生的气溶胶通常是冷的或高浓度的,易导致反应性的气道痉挛,特别是有肺部疾病史的患

者^[35]。雾化治疗过程中,药物蒸发、加温以及残留药物浓度的增加,可能引起或加重药物不良反应^[36]。由于 pMDI 气溶胶含有的推进剂或表面活性物质,DPI 含有的药物载体(乳糖或葡萄糖),均易诱发患者出现气道高反应,因此治疗过程中需密切观察患者,防止气道痉挛的发生,如治疗前后听诊呼吸音、测定峰流量或一秒用力呼出容积、观察患者的呼吸形式是否改变等。

推荐意见 11:雾化过程中需密切观察患者是否出现气道高反应,必要时使用支气管舒张剂(推荐级别:E 级)。

3. 雾化药物的二次暴露:在旁观者和治疗师的血浆中可测出一定浓度的雾化药物^[37-38],即工作场所雾化药物二次暴露。旁观者因反复受支气管舒张剂二次暴露而增加了发生支气管哮喘的风险。因此,为减少治疗师及旁观者的药物二次暴露风险,治疗时需要采取一定的安全措施,如尽量选择 pMDI 加 VHC、DPI 等由呼吸驱动的雾化器等。机械通气的患者进行雾化治疗时,40% 气溶胶通过呼吸机呼气端排到外界环境中,建议雾化治疗时在呼吸机的呼气端连接过滤器。

推荐意见 12:为避免雾化药物的二次暴露,建议尽量选择 pMDI、DPI 等呼吸驱动的雾化器;机械通气患者进行雾化治疗时,建议在呼吸机的呼气端连接过滤器(推荐级别:B 级)。

四、展望

为利于患者使用和增加有效的吸入剂量,雾化装置进行了不断改进和创新。经改进的雾化装置,雾化药物的肺内沉积率(40%~50%)较传统技术(10%~15%)明显增加^[39],如吸气驱动的 pMDI 及喷射雾化器、适应性雾化输送装置(adaptive aerosol delivery, AAD)等。近来研究结果显示,呼气末正压(positive expiratory pressure, PEEP)装置可以促进气溶胶在肺部的重新分布^[40]。另外,肺部靶向雾化输送也是近年来的研究热点,如被动靶向是通过优化气溶胶大小,以利于气溶胶沉积于周围气道和肺泡;主动靶向则通过分子或生物识别将气溶胶直接作用于病灶部位;光纤支气管镜和纳米技术的应用,使药物局限于肺部病变处^[41]。

编写组成员:葛慧青,袁月华(浙江大学医学院附属邵逸夫医院呼吸治疗科);李洁(首都医科大学附属北京朝阳医院-北京呼吸疾病研究所);梁宗安(四川大学华西医院呼吸与危重症医学科);王辰(中日友好医院);段均(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);潘频华(湖南湘雅医学院附属医院呼吸与危重症医学科)

参 考 文 献

- [1] Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education[J]. Respir Care, 2005, 50:1360-1374.
- [2] 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, 127:335-371.
- [3] Song WS, Mullon J, Regan NA, et al. Instruction of hospitalized patients by respiratory therapists on metered-dose inhaler use leads to decrease in patient errors[J]. Respir Care, 2005, 50:1040-

- 1045.
- [4] Lange CF, Finlay WH. Overcoming the adverse effect of humidity in aerosol delivery via pressurized metered-dose inhalers during mechanical ventilation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161:1614-1618.
 - [5] Howarth PH. Why particle size should affect clinical response to inhaled therapy[J]. *J Aerosol Med*, 2001, 14 Suppl 1:S27-S34.
 - [6] Heijerman H, Westerman E, Conway S, et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus[J]. *J Cyst Fibros*, 2009, 8:295-315.
 - [7] Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use[J]. *The Lancet*, 2011, 377:1032-1045.
 - [8] Colacone A, Afilalo M, Wolkove N, et al. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma[J]. *Chest*, 1993, 104:835-841.
 - [9] Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, et al. Emergency department treatment of severe asthma: metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer[J]. *Chest* 1993, 103:665-672.
 - [10] Mandelberg A, Chen E, Noviski N, et al. Nebulized wet aerosol treatment in emergency department: is it essential? Comparison with large spacer device for metered-dose inhaler[J]. *Chest*, 1997, 112:1501-1505.
 - [11] Winfried M, Kathrin F, Knut S, et al. Deposition, Retention, and Translocation of Ultrafine Particles from the Central Airways and Lung Periphery[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177:426-432.
 - [12] 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, 118:1069-1076.
 - [13] Usmani OS, Biddiscombe MF, Nightingale JA, et al. Effects of bronchodilator particle size in asthmatic patients using monodisperse aerosols[J]. *J Appl Physiol*, 2003, 95:2106-1212.
 - [14] Dolovich M, Ryan G, Newhouse MT. Aerosol penetration into the lung; influence on airway responses[J]. *Chest*, 1981, 80 (6 suppl):834-836.
 - [15] Heyder J. Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1:315-320.
 - [16] Ari A, Restrepo RD. Aerosol delivery device selection for spontaneously breathing patients: 2012[J]. *Respir Care*, 2012, 57:613-626.
 - [17] Hess D, Fisher D, Williams P, et al. Medication nebulizer performance effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand[J]. *Chest*, 1996, 110:498-505.
 - [18] Peterson JB, Prisk GK, Darquenne C. Aerosol deposition in the human lung periphery is increased by reduced-density gas breathing[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2008, 21:159-168.
 - [19] Brand P, Hederer B, Austen G, et al. Higher lung deposition with respimat soft mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3:763-770.
 - [20] Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R, et al. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers[J]. *Chest*, 1981, 80:911-915.
 - [21] Chhabra SK. A comparison of "closed" and "open" mouth techniques of inhalation of a salbutamol metered-dose inhaler[J]. *J Asthma*, 1994, 31:123-125.
 - [22] Amirav I, Newhouse MT. Review of optimal characteristics of face-masks for valved-holding chambers (VHCs) [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2008, 43:268-274.
 - [23] Janssen R, Weda M, Ekkelenkamp MB, et al. Metal versus plastic spacers: an in vitro and in vivo comparison [J]. *Int J Pharm*, 2002, 245:93-98.
 - [24] Fink JB, Dhand R, Grychowski J, et al. Reconciling in vitro and in vivo measurements of aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation and defining efficiency-enhancing factors[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159:63-68.
 - [25] Atkins PJ. Dry powder inhalers: an overview [J]. *Respir Care*, 2005, 50:1304-1312.
 - [26] Tonnesen F, Laursen LC, Evald T, et al. Bronchodilating effect of terbutaline powder in acute severe bronchial obstruction [J]. *Chest*, 1994, 105:697-700.
 - [27] Rubin BK. Air and Soul: The science and application of aerosol therapy[J]. *Respir Care*, 2010, 55:911-921.
 - [28] Gardenhire DS. Airway pharmacology. In: 10th Egan's fundamentals of respiratory care [J]. St Louis MO: Mosby Elsevier, 2013:707-731.
 - [29] Babu KS, Marshall BG. Drug-induced airway disease[J]. *Clin Chest Med*, 2004, 25:113-122.
 - [30] AK Pierce, JP Sanford, GD Thomas, et al. Long-term evaluation of inhalation therapy equipment and the occurrence of necrotizing pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 1970, 282:528-531.
 - [31] 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, 28:347-351.
 - [32] 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, 33:114-121.
 - [33] Hamill RJ, Houston ED, Georgiou PR, et al. An outbreak of Burkholderia (formerly Pseudomonas) cepacia respiratory tract colonization and infection associated with nebulized albuterol therapy [J]. *Ann Intern Med*, 1995, 122:762-766.
 - [34] 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, 53:1-36.
 - [35] Wilkinson JR, Roberts JA, Bradding P, et al. Paradoxical bronchoconstriction in asthmatic patients after salmeterol by metered dose inhaler[J]. *BMJ*, 1992, 305:931-932.
 - [36] Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma[J]. *Respir Care*, 2008, 53:699-723.
 - [37] Dimich WH, Wymer ML, Chan YM. Respiratory health survey of respiratory therapists[J]. *Chest*, 2004, 126:1048-1053.
 - [38] Christiani DC, Kern DG. Asthma risk and occupation as a respiratory therapist[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148:671-674.
 - [39] Heyder J. Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1:315-320.
 - [40] Mesquita FO, Galindo-Filho VC, Neto JL, et al. Scintigraphic assessment of radio-aerosol pulmonary deposition with the acapella positive expiratory pressure device and various nebulizer configurations[J]. *Respir Care*, 2014, 59:328-333.
 - [41] Plank C. Nanomagnetosols: magnetism opens up new perspectives for targeted aerosol delivery to the lung[J]. *Trends Biotechnol*, 2008, 26:59-63.

(收稿日期:2014-03-12)

(本文编辑:吕小东)