

呼吸系统疾病治疗用雾化吸入抗菌药物的研究进展

周利军¹, 磨国鑫^{2*}

1. 解放军总医院海南分院 药剂科, 海南 三亚 572013

2. 解放军总医院 呼吸内科, 北京 100853

摘要: 传统的抗菌药物给药方式(口服或静脉注射)由于药物的理化性质和宿主解剖学特点,感染部位往往达不到有效的抗菌浓度,导致了治疗的失败。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,成为治疗呼吸系统相关疾病较为理想的给药方法。目前抗菌药物吸入制剂只有妥布霉素、氨曲南和多黏菌素,正在研制的有环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、两性霉素 B、万古霉素等。国外在 20 世纪 40 年代开始对吸入抗菌药物进行研究,相对国外的研究,国内的相关报道还较少,因此,为给呼吸系统疾病的防治带来临床新路径,对近年来国内外雾化吸入抗菌药物的药效/药动学研究进展进行综述。

关键词: 雾化吸入; 抗菌药物; 药效/药动学; 呼吸系统疾病

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)07-1848-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.063

Research progress on inhalation of antibiotics for respiratory diseases

ZHOU Li-jun¹, MO Guo-xin²

1. Department of Pharmacy, Hainan Branch of PLA General Hospital, Sanya 572013, China

2. Department of Respiratory Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract: Traditional drug administration (orally or intravenously) of antibiotics often can not reach effective concentration at the site of infection due to the different physicochemical properties of the drug and different anatomical features of the host and leads to treatment failure. Nebulization makes medicine directly apply to target organs and has advantages of rapid onset, great effects, less adverse reaction, and no special cooperation. Therefore it became the ideal and important administration for the respiratory system related diseases. At present there are only tobramycin, aztreonam and colistin used as inhalation of antibiotics for respiratory diseases. The others including ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, amphotericin B, vancomycin and so on are developing. As early as 1940s, inhaled antibiotics began to be studied abroad, while domestic studies are seldom reported. The latest research progress on PK/PD inhalation of antibiotics aiming to provide new clinical pathway for the prevention and treatment of respiratory diseases is reviewed in this paper.

Key words: inhalation; antibiotics; PK/PD; respiratory diseases

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。传统的抗菌药物给药方式(口服或静脉注射)由于药物的理化性质和宿主解剖学特点,感染部位往往达不到有效的抗菌浓度,导致了治疗的失败^[1]。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,成为治疗呼吸系统相关疾病较为理想的给药方法^[2],被国内外广泛应用。在我国,通过对 27 个省市或自治区,1 328 家医院,进行了 6 449 份问卷调查^[3],发现有 91.1% 医院开展了雾化治疗,三级和二级医院雾化开展率明显高于初级医院,86.5%受访者认为雾化治疗适

收稿日期: 2018-04-26

作者简介: 周利军(1986—),女,药师,主要从事临床药学工作。E-mail: zhoulj2233@126.com

*通信作者 磨国鑫 E-mail: ted_momo@aliyun.com

用于疾病急性加重期, 27.5%受访者认为适用于稳定期。国外在 20 世纪 40 年代开始对吸入抗菌药物进行研究^[4], 首先用于肺囊性纤维化患者的治疗, 近年来吸入抗菌药物也逐渐用于治疗 and 预防严重的肺部感染和耐药病原菌引起的肺部感染。相对国外的研究, 国内的相关报道还较少。本文对近年来国内外雾化吸入抗菌药物药动学/药效学研究进展进行综合阐述, 以供临床研究参考。

雾化吸入疗法是通过使用雾化装置将药物(溶液或粉末)分散成微小的雾滴或微粒, 使其悬浮于气体中, 并进入呼吸道及肺内, 达到治疗目的^[5]。雾化吸入治疗中选择的药物多种多样, 包括糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物、黏液溶解剂、抗菌药物等^[6]。其中, 目前用于临床的吸入抗菌药物制剂只有妥布霉素、氨曲南和多黏菌素^[7]。正在研制的有环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、两性霉素 B、万古霉素、克拉霉素、磷霉素和伏立康唑等。

1 妥布霉素

妥布霉素是一种氨基糖苷类抗菌药物, 对 ICU 内常见的革兰阴性菌肺炎致病菌如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌均有较好的效果。但全身使用毒副作用大, 患者往往不能耐受^[8]。自 1997 年被 FDA 批准以来, 妥布霉素雾化吸入治疗已被广泛用于肺囊性纤维化患者, 特别是囊性纤维化基金会(CFF 指南)最高推荐后。妥布霉素吸入溶液在大型、多中心、双盲、安慰剂对照研究中被评估。妥布霉素吸入溶液一个剂量 300 mg, 一日两次, 药物进行特制, 所以无防腐剂并且有一个接近气道表面液体的渗透压。与肠外制剂相比, 这可以吸入高剂量药物以达到气道中的高浓度, 并具有更高的耐受性。与安慰剂组相比, 妥布霉素组的肺功能明显增加, 并且用力肺活量和用力呼气流量也有显著差异, 痰菌密度减少, 急性加重频率下降。治疗结束时, 微生物检测结果与安慰剂组相比, 治疗组表现出更好的疗效。第 1 次给药后妥布霉素平均痰浓度(695.6 ± 817) $\mu\text{g/mL}$ 与最后 1 次给药后测定的(716.9 ± 799) $\mu\text{g/mL}$ 相似, 均优于检测特定的最小抑菌浓度。妥布霉素组与药物相关的不良事件发生率更低, 没有观察到肾或耳毒性的迹象^[9-10]。

2 氨曲南

尽管使用妥布霉素有优势, 但对于药物不耐受后临床反应较差的肺囊性纤维化患者, 可吸入抗菌

药物的选择很少。此空白在 2010 年赖氨酸氨曲南吸入剂被 FDA 批准后得到改善^[10]。

氨曲南是一类对革兰阴性菌包括铜绿假单胞菌在内有抗菌活性的单环 β -内酰胺类抗菌药物。氨曲南静脉制剂含精氨酸, 可能会引起气道炎症。故赖氨酸氨曲南吸入剂在两个方面是新颖的: (1) 在使用前重构为干燥粉末; (2) 采用 eFlow 代替喷射雾化器。安慰剂对照研究显示, 与安慰剂组相比, 其可改善 1 秒用力呼气量, 减少呼吸系统症状, 降低铜绿假单胞菌密度^[10]。一个剂量为 75 mg, 3 次/d。在氨曲南吸入剂药动学方面研究显示, 吸入赖氨酸氨曲南后得到了高的痰液浓度, 而最低的全身吸收。药物被直接送到肺部, 并且在痰液浓度中显示出剂量相关性增加^[11]。在吸入 10 min 后痰液浓度达峰值^[11-14]。半衰期大约为 2.1 h, 这与标准静脉注射的水平相当^[11]。其在血清中的蛋白结合率约为 56%^[12]。研究数据还表明, 赖氨酸氨曲南不会在痰液或血浆中积累。在 28 d 的治疗方案中, 对痰液浓度峰值的分析显示, 平均浓度为 530 (第 0 天)、677 (第 14 天)、451 (第 28 天) g/g。赖氨酸氨曲南总剂量的大约 10% 在尿液中以原形药物被排泄出来, 相比之下, 胃肠外给药时这一比例为 60%~65%。在肾功能不全的患者中, 不会出现临床意义上的大量药物积累。目前研究显示, 对于轻度、中度和严重肾功能障碍的患者无需进行剂量调整。在患者的年龄方面, 数据表明在总体效果上没有临床相关的差异^[12-15]。

3 多黏菌素

多黏菌素是一类老药, 用于临床的主要包括多黏菌素 B 和 E。多黏菌素可与革兰阴性菌脂多糖上的脂质 A 特异性结合, 使细胞膜裂解而导致菌体死亡, 对大多数繁殖期和静止期的革兰阴性菌均有显著的杀菌作用。为了应对临床上多重耐药革兰阴性菌感染无药可用的局面, 多黏菌素再次受到关注并重新启用^[16]。此类药物的黏膜表面吸收率较差, 从而使其在气道内有较高浓度而较少有全身毒性, 出现多黏菌素耐药铜绿假单胞菌的危险性也较低^[17]。在欧美国家, 吸入用黏菌素甲磺酸钠被用来抑制肺囊性纤维化患者中的铜绿假单胞菌。一项对比静脉滴注多黏菌素与吸入两种方式在肺部和全身的药动学研究显示, 雾化给予吸入用黏菌素甲磺酸钠的痰标本中的多黏菌素浓度比静脉滴注相对较高。200、400 万单位的吸入用黏菌素甲磺酸钠雾化吸入后全

身利用度相对较低 (7.93% ± 4.26% 和 5.37% ± 1.36%), 而血浆药物浓度低于定量下限。吸入用黏菌素甲磺酸钠雾化吸入的治疗利用度和药物靶向指数均显著大于 1。在雾化吸入吸入用黏菌素甲磺酸钠 1.3~5.2 h 后, 痰中黏菌素浓度达高峰。总之, 吸入黏菌素甲磺酸钠是多黏菌素靶向输送至肺部的有效手段, 在肺囊性纤维化患者中的肺部能够获得较高的浓度, 而在全身的浓度最小^[18]。

4 环丙沙星、左氧氟沙星

用于肺囊性纤维化的新型吸入抗菌药物仍在发展。目前对吸入性抗菌药物的需求是对肺囊性纤维化患者中不断增加的细菌具有抗菌活性, 近期进行了大量吸入抗菌药物研究, 环丙沙星有 2 种剂型被评估, 分别为干粉和脂质体。早期阶段试验似乎是有前景的, 但干粉制剂在肺囊性纤维化患者 III 期临床研究中不符合其主要临床终点。环丙沙星脂质体在非肺囊性纤维化支气管扩张症中被评估^[9]。口服环丙沙星在人体的体液和组织有很好地吸收和分布, 生物利用度达 70%。它的半衰期在氟喹诺酮类中相对较短, 3~5 h 需要每 12 h 给药 1 次^[19]。而脂质体释放的吸入剂型可以使化合物的半衰期延长至 10.5 h, 从而支持每天给药 1 次^[20]。环丙沙星消除通过肾脏排泄, 因此, 对于肌酐清除率低于 50 mL/min 的患者需要调整给药剂量^[21]。有研究针对雾化吸入左氧氟沙星吸入溶液在肺囊性纤维化患者中耐受性和药效学的测定, 研究发现肺囊性纤维化患者接受左氧氟沙星吸入溶液单剂量为 180 mg 的两种制剂 (50、100 mg/mL) 和多剂量 240 mg (1 次/d, 使用 7 d)。测定血清及痰标本中左氧氟沙星的量, 结果显示雾化左氧氟沙星吸入溶液在痰标本中产生高浓度的左氧氟沙星: 单剂量 180 mg 的 50、100 mg/mL 两种制剂平均最大药物浓度 (C_{max}) 分别为 2 563、2 932 mg/L。240 mg 雾化 7 d 后, 平均 C_{max} 为 4 691 mg/L。而血浆中左氧氟沙星的平均 C_{max} 最大浓度在 180 mg 剂量的测定中是 0.95~1.28, 在 240 mg 剂量中为 1.71。雾化左氧氟沙星吸入溶液后在痰中的左氧氟沙星浓度较高, 在血清中的浓度较低。两种制剂 (50、100 mg/mL) 的药动学、安全性和耐受性相似。240 mg 左氧氟沙星吸入溶液已进入后期临床开发阶段^[22]。

5 阿米卡星

吸入抗菌药物治疗气道感染的优点已经在肺囊性纤维化患者中得到证实, 近年来一些研究者开始对

吸入抗菌药物治疗机械相关性肺炎进行评估^[23-24], 呼吸机相关性肺炎是机械通气过程中常见的并发症, 是院内感染的主要形式之一, 相关文献显示, 机械通气患者吸机相关性肺炎的发病率为 5%~28%, 病死率可达 24%, 甚至高达 57%^[25-26], 是延长住院日增加医药费用的主要原因之一^[27]。吸机相关性肺炎病原菌主要为多重耐药菌, 如铜绿假单胞菌、不动杆菌属、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等^[28], 往往对常规抗菌药物不敏感, 全身用药疗效往往欠佳。国外有研究报道, 对于铜绿假单胞菌感染的吸机相关性肺炎, 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^[29-30]。阿米卡星为半合成氨基糖苷类抗生素, 对氨基糖苷类钝化酶稳定, 目前对临床常见的革兰阴性菌尚保持较高的抗菌活性^[31], 但是阿米卡星的组织穿透力低, 全身用药后难以在病灶中达到有效的药物浓度, 提高全身用药剂量往往会增加肾毒性的发生率, 因此, 阿米卡星可能为一种理想的雾化用药。阿米卡星是浓度相关性抗菌药物, 其杀菌效能取决于抗菌药物 C_{max} 与细菌最低抑菌浓度 (MIC) 之比, 而雾化吸入抗菌药物通过提高肺组织病灶内药物浓度, 使 C_{max} 与 MIC 之比达到最大, 从而发挥阿米卡星的最大杀菌效能^[32]。研究发现, 阿米卡星吸入后迅速被吸收, 同时被快速清除, 主要经肾排泄。对于大多数患者用药后, 血浆中药物浓度水平在 24 h 内恢复到基线水平。在吸入阿米卡星的第 1 次测量时, 在快速清除的情况下, 达到了峰值浓度。最大血清浓度在第 3 天的第 1 次剂量定义为 C_{max} , 对应时间为 t_{max} 。曲线下面积是计算在第 3 天第 1 剂量后获得的实验数据点用梯形法得到的。第 3 天雾化结束后 15~30 min, 上皮内衬液中阿米卡星的中位浓度为 976.07 $\mu\text{g/mL}$ ^[33]。雾化吸入阿米卡星 (400 mg, 2 次/d) 可以在气道分泌物中达到很高的药物浓度, 其峰值可达到引起吸机相关性肺炎常见革兰阴性菌耐药折点的 10 倍以上, 同时血清中的阿米卡星浓度很低, 远低于引起肾毒性的浓度^[33-34]。

6 两性霉素 B

此外, 一篇关于雾化吸入两性霉素 B 预防肺移植曲霉感染的药动学和安全性的研究中写到, 将两性霉素 B 配制成混悬液, 雾化吸入后易附着在气道内, 在局部形成药膜, 药物浓度高, 在 14 d 内均能维持较高的浓度, 此浓度在曲霉感染的预防中也是适当的, 并且无明显全身吸收, 对呼吸功能无明

显影响。有利于药物作用的发挥,避免了静脉用药带来的副作用,同时气道湿化后,痰液也更易排出,有利于感染的控制^[35]。在注射用两性霉素 B 的药品说明书中对于雾化吸入这种给药方式已有了详细的使用说明,局部用药:气溶吸入时成人每次 5~10 mg,用灭菌注射用水溶解成 0.2%~0.3%溶液应用;超声雾化吸入时本品浓度为 0.01%~0.02%,每日吸入 2~3 次,每次吸入 5~10 mL。

7 万古霉素

根据抗菌药物不同的特性,针对革兰阳性菌的抗菌药物雾化吸入治疗主要集中在万古霉素,一项研究中将干粉万古霉素作为一个潜在的吸入治疗的气溶胶,使用一种新的气管插管静脉导管系统将万古霉素给予兔子,研究表明,经过口腔和喉咙,增加了药物进入肺部的量。气管插管的兔子吸入万古霉素 1 mg/kg,与给家兔单次静脉滴注万古霉素 1 mg/kg 相比,曲线下面积相似,然而,吸入的万古霉素峰浓度 (C_{max}) 减少,达峰时间 (t_{max}) 增加,说明万古霉素吸入后可以使药物在肺部维持一定的浓度。当吸入用万古霉素被局部传送到肺部感染区域,这种方式可以减少疗效所需的总剂量,同时,通过消除药物在全身高水平的暴露而降低肾毒性^[36]。目前, aerovant 是万古霉素的干粉制剂,已经完成了在肺囊性纤维化患者中对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌定植疗效评估的 II 期临床研究^[10]。

8 存在问题

目前,对于抗菌药物雾化治疗的药效/药动研究结果显示,雾化吸入抗菌药物在肺中的浓度、疗效、全身不良反应等均较对照组有显著性差异,雾化抗菌药物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无统计学意义^[36]。因此,对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。除此之外,目前已研发用于临床的吸入用抗菌药物制剂仍是个别,在临床用药过程中,常将非雾化制剂当作雾化制剂使用,即药品使用的适应症、剂量、患者群体和给药途径等不在国家食品药品监督管理总局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”^[37]。而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。所以研发可用于临床使用的抗菌药物吸入剂型无疑是今后研究的重要方向。Jones 等^[39]最近研究证明,虽然吸入抗菌药物通过雾化器送达到肺,但同时抗菌药物亦被散播到局部环境中,而静脉或口服的抗菌药物不会导致这种情况的发生。局部环境污染是雾化器使用时本身的问题,而不是特殊剂型抗菌药物的功能,故这种情况可以通过改进吸入装置而减少发生。此外,因为呼吸疾病本身和雾化装置的使用不同会使雾化药物在靶部位的沉积浓度不同,因此对于不同呼吸系统疾病,如何寻找合适的方式来控制靶部位更佳的药物浓度,仍需要大量的随机对照研究来进一步明确。

9 结语

吸入抗菌药物给临床提供了一种治疗肺部感染新的给药途径,虽然存在一些问题,但近年来各项临床研究治疗肺部感染的初步尝试看到了这一给药方式的优越性。相信随着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,不断优化临床方案,规范雾化吸入抗菌药物在呼吸疾病中的应用和相关雾化装置的使用,优化药物剂型,雾化吸入治疗无疑将给患者带来许多益处,为呼吸疾病的防治带来临床新路径,吸入抗菌药物治疗会有很好的前景。

参考文献

- [1] 李军梅,刘刚,邓永红.吸入抗生素治疗肺部感染的研究进展[J].重庆医学,2008,37(4):432-434.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》制定专家组.雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识[J].中华医学杂志,2016,96(34):2696-2708.
- [3] Zhu Z, Zheng J, 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.
- [4] Di Sant'Agnese P E, Andersen D H. Celiac syndrome; chemotherapy in infections of the respiratory tract associated with cystic fibrosis of the pancreas; observations with penicillin and drugs of the sulfonamide group, with special reference to penicillin aerosol [J]. *Am J Dis Child*, 1946, 72: 17-61.
- [5] 王建华.重视慢性气道疾病雾化治疗的矛盾现象[J].中华肺部疾病杂志:电子版,2016,9(1):95-96.
- [6] 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.
- [7] Assael B M, Pressler T, Bilton D, *et al.* Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial [J]. *J Cystic Fibros*, 2013, 12(2): 130-140.
- [8] 刘易林, 许浩, 罗运山. 雾化吸入妥布霉素联合静脉使用抗生素治疗多重耐药菌肺炎的研究 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(10): 85-86.
- [9] Lenoir G, Antypkin Y G, Miano A, *et al.* Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Pediatric Drugs*, 2007, 9(Suppl1): 11-20.
- [10] Biller J A. Inhaled antibiotics: the new era of personalized medicine [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(6): 596-601.
- [11] Gibson R L, Retschbogat G Z, Oermann C, *et al.* Microbiology, safety, and pharmacokinetics of aztreonam lysinate for inhalation in patients with cystic fibrosis [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41(7): 656-665.
- [12] Gilead Sciences, Inc. Product Informtion. Cayston (aztreonam for inhalation solution) [OL]. <https://www.cayston.com/dosing-and-cleaning/cleaning-and-disinfecting>.
- [13] McCoy K S, Quittner A L, Oermann C M, *et al.* Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(9): 921-928.
- [14] Retsch-Bogart G Z, Quittner A L, Gibson R L, *et al.* Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis [J]. *Chest*, 2009, 135(5): 1223-1232.
- [15] Hutchinson D, Barclay M, Prescott W A, *et al.* Inhaled aztreonam lysine: an evidence-based review [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(15): 2115-2124.
- [16] 沈绍清, 任浩洋, 蔡芸. 多黏菌素联合用药研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(3): 166-172.
- [17] 施毅. 雾化吸入抗生素在支气管扩张症中的应用 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2007, 6(3): 163-165.
- [18] Yapa S W S, Li J, Patel K, *et al.* Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational administration [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(5): 2570-2579.
- [19] Katzung B G, Trevor A J. Basic and clinical pharmacology [M]. 13th ed. New York: McGraw Hill Education, 2012.
- [20] Bruinenberg P, Serisien D, Cipolla D, *et al.* 113 Safety, tolerability and pharmacokinetics of novel liposomal ciprofloxacin formulations for inhalation in healthy volunteers (HV) and non-cystic fibrosis bronchiectasis (BE) patients [J]. *J Cystic Fibros*, 2010, 10(11): S29.
- [21] Cartledge M K, Hill A T. Inhaled or nebulised ciprofloxacin for the maintenance treatment of bronchiectasis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(9): 1091-1097.
- [22] Geller D E, Flume P A, Griffith D C, *et al.* Pharmacokinetics and safety of MP-376 (levofloxacin inhalation solution) in cystic fibrosis subjects [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 2636-2640.
- [23] Wood G C, Boucher B A. Aerosolized antimicrobial therapy in acutely ill patients [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(2): 166-181.
- [24] Cole P J. The role of nebulized antibiotics in treating serious respiratory infections [J]. *J Chemother*, 2001, 13(4): 354-362.
- [25] Melsen W G, Rovers M M, Bonten M J. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(12): 1015.
- [26] Melsen W G, Rovers M M, Groenwold R H, *et al.* Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(8): 665-671.
- [27] Kollef M H, Hamilton C W, Ernst F R. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012, 33(3): 250-256.
- [28] Sandiumenge A, Rello J. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2012, 18(3): 187-193.
- [29] Hallal A, Cohn S M, 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.
- [30] Arnold H M, Sawyer A M, Kollef M H. 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.
- [31] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410.
- [32] 李虎, 杨春辉, 薛杨勇, 等. 雾化吸入抗生素治疗呼吸机相关性肺炎的临床疗效观察 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(3): 273-277.
- [33] Luyt C E, Clavel M, Guntupalli K, *et al.* Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-

- 061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia [J]. *Crit Care*, 2009, 13(6): R200.
- [34] Weers J. Inhaled antimicrobial therapy-barriers to effective treatment [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2015, 85(7):24-43.
- [35] Monforte V, Ussetti P, L, Pez R, *et al.* Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(2): 170-175.
- [36] Sullivan B P, El-Gendy N, Kuehl C, *et al.* Pulmonary delivery of vancomycin dry powder aerosol to intubated rabbits [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(8): 2665-2674.
- [37] Zampieri F G, Nassar A P Jr, Gusmao-Flores D, *et al.* Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 150.
- [38] 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.
- [39] Jones, J, Walson W, Cox, S. An assessment of the environmental contamination by aerosolized tobramycin in a pediatric pulmonary unit [J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 1999, 21(4): 455.