

振动筛网雾化器雾化吸入治疗疾病的研究进展

李佳林¹, 王婧斯², 都暖², 刘艳艳², 李艳英², 龚莉^{1,2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 盈科瑞(天津)创新医药研究有限公司 天津市肺部给药关键技术企业重点实验室, 天津 300385

摘要: 雾化吸入给药是治疗呼吸道疾病的常用给药方式, 雾化吸入装置包括超声波雾化器、喷射雾化器和振动筛网雾化器。在治疗肺囊性纤维化、哮喘和慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压、肺炎、结核病和癌症时, 振动筛网雾化器可以显著缩短雾化时间, 提高雾化效率, 加快治疗进程。综述了振动筛网雾化器雾化吸入治疗各种疾病的研究进展, 以期振动筛网雾化器的临床使用提供参考。

关键词: 振动筛网雾化器; 肺囊性纤维化; 哮喘; 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 肺炎; 结核病; 癌症

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)09-2443-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.041

Research progress on vibrating mesh nebulizer in treatment of diseases by nebulization inhalation

LI Jialin¹, WANG Jingsi², DU Nuan², LIU Yanyan², LI Yanying², GONG Li^{1,2}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Key Laboratory of Pulmonary Drug Delivery, Increasepharm (Tianjin) Institute Co., Ltd., Tianjin 300385, China

Abstract: Nebulized inhalation is a commonly used method for treating respiratory diseases. The atomization inhalation device includes ultrasonic nebulizers, jet nebulizers, and vibrating mesh nebulizers. The vibrating mesh nebulizer can significantly shorten the atomization time, improve the atomization efficiency, and accelerate the treatment process in treatment of pulmonary cystic fibrosis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, pneumonia, tuberculosis and cancer. This article reviews the research progress of vibrating mesh nebulizer in treatment of various diseases by nebulization inhalation, in order to provide reference for the clinical use of vibrating screen nebulizers.

Key words: vibrating mesh nebulizer; pulmonary cystic fibrosis; asthma; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; pneumonia; tuberculosis; cancer

雾化吸入给药是指用雾化装置将药物分散成微小的雾滴, 使其悬浮于空气中, 通过吸入的方式将药物直接输送到呼吸道以治疗呼吸系统疾病^[1], 或通过肺部作为治疗系统性疾病的途径, 如癌症、糖尿病^[2-3]。吸入给药方法早在 1929 年吸入肾上腺素治疗哮喘时开始使用, 从那时起, 吸入性药物的研发受到广泛关注^[4]。雾化吸入装置主要分为 3 类: 超声波雾化器、喷射雾化器和振动筛网雾化器^[5]。振动筛网雾化器又叫网式雾化器、便携式网式雾化器、振动网式雾化器等。已有实验证实患者对振动筛网雾化器的满意度高于其他雾化器^[6]。在新型冠

状病毒感染大流行期间, 康希诺生物公司研发的吸入用重组新型冠状病毒疫苗(5 型腺病毒载体), 使用振动筛网雾化器 Aerogen 进行雾化给药, 雾化剂量是肌肉注射剂量的 1/5, 且与肌肉注射相比, Aerogen 提高了用药安全性和便利性^[7]。雾化吸入药物, 如格隆溴铵、妥布霉素、沙丁胺醇等均是应用振动筛网雾化器进行雾化。在治疗肺囊性纤维化、哮喘和慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压、肺炎、结核病和癌症时, 振动筛网雾化器相对于其他雾化器可以显著缩短雾化时间, 提高雾化效率, 加快治疗进程, 因此受到多数患者的欢迎。本文综述了振动

收稿日期: 2024-06-15

作者简介: 李佳林, 女, 硕士研究生, 主要从事药物制剂技术与新药品种的研发。E-mail: 3297364328@qq.com

*通信作者: 龚莉, 女, 硕士, 硕士生导师, 主要从事药物制剂技术与新药品种的研发。E-mail: 13502136589@139.com

筛网雾化器雾化吸入治疗各种疾病的研究进展, 以期振动筛网雾化器的临床使用提供参考。

1 肺囊性纤维化

肺囊性纤维化是一种常染色体隐性遗传性疾病, 可发生在多个器官, 包括肺部、肝脏、肾脏和胰腺等, 影响多个身体系统^[8]。肺囊性纤维化会引起支气管中黏液增多, 造成堵塞, 为某些细菌的大量繁殖提供条件, 进一步加快肺囊性纤维化的进程; 同时正常的组织被纤维化取代, 形成了纤维组织增生和结构紊乱的特征, 并可能引起器官的缩小和变形。振动筛网雾化器可以改善囊性纤维化患者的呼吸道症状, 减少黏液堆积, 缩短治疗时间^[9]。

Hubert 等^[10]比较了振动筛网雾化器 Pari eFlow rapid 和喷射雾化器 Pari LC PLUS 雾化吸入妥布霉素治疗肺囊性纤维化的效果和安全性, 发现在相同的给药剂量下, 虽然两种雾化器产生的妥布霉素平均血清浓度相似, 但使用 Pari eFlow rapid 雾化器的患者痰中妥布霉素浓度是使用 Pari LC PLUS 雾化器的近 2 倍, 这意味着支气管中黏液中妥布霉素含量更高, 能更好地抑制铜绿假单胞菌等细菌的繁殖, 防止支气管反复感染, 进而阻止肺囊性纤维化。不仅如此, 与 Pari LC PLUS 雾化器相比, Pari eFlow rapid 雾化器可以显著缩短雾化时间, 且未使患者产生严重不良反应。可见 Pari eFlow rapid 雾化器使该疾病的疗效更显著, 且雾化时间更短, 雾化效率更高, 患者的安全性得以保障。但痰中妥布霉素浓度可能会受到很多因素的影响, 如患者的吸入方式、气道堵塞等, 因此需要进行进一步的探索。

van Velzen 等^[11]比较了使用振动筛网雾化器 I-neb 和喷射雾化器 Pari LC PLUS 雾化吸入妥布霉素治疗囊性纤维化的效果, 为期 28 d, 发现患者使用 I-neb 吸入 75 mg 妥布霉素与使用 Pari LC PLUS 吸入 300 mg 妥布霉素的疗效相当, 且 I-neb 的雾化时间为 13 min, 而 Pari LC PLUS 为 19 min, I-neb 的第一秒用力呼气容积中位数为 99.7%, 而 Pari LC PLUS 为 68.8%。因此, I-neb 雾化器相比 Pari LC PLUS 雾化器雾化更少的妥布霉素就可以达到相同的疗效, 降低了治疗过程中药物剂量, 缓解了患者的经济压力, 减轻药物产生的不良反应, 从而提高了安全性。与此同时, 该雾化器显著缩短雾化时间, 可以提高患者的用药依从性, 患者满意度更高。

2 哮喘和慢性阻塞性肺疾病

哮喘和慢性阻塞性肺疾病都是常见的慢性炎

症性肺疾病。哮喘通常由遗传、环境、过敏等因素引起, 主要特征为喘息、胸闷和咳嗽等, 我国 20 岁及以上人群哮喘患病率高达 4.2%^[12]。慢性阻塞性肺疾病通常由长期吸烟引起, 但也可能是其他因素如空气污染、遗传等的综合作用, 其特征包括永久性的气流受限、呼吸困难、咳嗽、咳痰等, 未来慢性阻塞性肺疾病很可能成为中国的第 3 大疾病^[13]。雾化吸入器、定量吸入器和干粉吸入器是治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病的常见装置, 使用定量吸入器、干粉吸入器治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病时, 有较多的患者无法将药物有效地吸入到肺部^[14], 因此更多的患者偏向于使用雾化器进行雾化吸入, 其中振动筛网雾化器在雾化吸入治疗中因雾化效率高、方便携带等优点被大家关注。

Moody 等^[15]比较了振动筛网雾化器 Aerogen Solo 和喷射雾化器 AirLife 治疗儿童哮喘的效果, 发现 Aerogen Solo 组的中位(四分位距)基线哮喘评分高于 AirLife 组, 这表明 Aerogen Solo 组患者的哮喘严重程度高于 AirLife 组; 在带有面罩的受试者中, Aerogen Solo 组入院率比 AirLife 组降低了 48%, 且 Aerogen Solo 组从重度哮喘到轻度哮喘所需时间缩短了 28.4%, 患者的总体出院率更高, 且所需治疗次数明显减少。由此可见, 不同种类雾化器的治疗效果也不尽相同, 选择适宜的雾化器对于将药物有效地输送到患处是非常重要的, 相比于 AirLife 雾化器, 使用 Aerogen Solo 雾化器可以有效地控制患者的病情, 较快改善患者的临床症状, 治愈哮喘的效果更明显。

Dunne 等^[16]比较了喷射雾化器和振动筛网雾化器在急诊室雾化吸入沙丁胺醇治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病的效果, 发现在所有患者中, 喷射雾化器组用药量 2.5、5、7.5、400 mg 的患者比例分别为 47%、29%、23%、1%, 而振动筛网雾化器组用药量 2.5、5 mg 的患者比例分别为 85%、15%, 振动筛网雾化器组需要雾化吸入的沙丁胺醇总剂量显著低于喷射雾化器组; 此外, 振动筛网雾化器组的入院率为 28.1%, 喷射雾化器组的入院率为 41.4%, 且振动筛网雾化器组的出院率是喷射雾化器组的 1.5 倍。可知与喷射雾化器相比, 振动筛网雾化器仅需更少的沙丁胺醇就可以控制更多患者的病情, 药物在肺部的沉积量更高, 疗效更好; 显著降低了患者的入院率, 减少患者住院时间的同时提升了患者的出院率, 极大程度地降低了患者入院治疗成本。

李经猷等^[17]比较了使用振动筛网雾化器 MB05A03 (研究组) 和喷射雾化器 NE-C900 (对照组) 在治疗患者支气管哮喘急性发作中的效果, 发现研究组患者治疗的总有效率为 94.00%, 而对照组为 72.00%, 研究组的不良反应发生率仅为对照组的一半, 且研究组患者气喘、咳嗽消失时间更短。可见与 NE-C900 雾化器相比, MB05A03 雾化器可以更为有效地改善患者的肺通气功能, 减轻患者的肺损伤情况, 且未见有严重的不良反应, 安全性更高。

3 肺动脉高压

肺动脉高压是一种致残率、病死率均很高的肺阻力血管疾病, 其特征是肺小动脉血管收缩和重塑, 促使肺动脉压力持续升高, 最终可导致右心衰竭^[18]。鉴于该疾病的严重性, 一些学者尝试使用振动筛网雾化器治疗肺动脉高压, 研究发现振动筛网雾化器可有效提高药物输送能力, 其便携性、雾化高效性极大程度地改善了患者的用药依从性, 为该疾病的临床治疗提供了安全可靠的药物吸入途径。

Nguyen 等^[19]用振动筛网雾化器 Aerogen Solo 和喷射雾化器 AirLife 雾化吸入米力农治疗肺动脉高压, 结果 AirLife 组的平均体外雾化吸入剂量为 16.6%, 而 Aerogen Solo 组高达 46.4%, 且 Aerogen Solo 组的米力农血浆浓度是 AirLife 组的 2~3 倍。与使用另一种雾化器相比, 使用 Aerogen Solo 雾化器雾化吸入米力农可使平均肺动脉压显著降低 26.2%。不难发现, 使用 Aerogen Solo 雾化器使米力农在肺部沉积量更高, 能明显缓解肺动脉高压的临床症状, 减小右心系统泵需要克服的阻力, 降低右心衰竭风险, 对减少患者因病致死有重要意义。

Kleemann 等^[20]比较了振动筛网雾化器 Aerogen、喷射雾化器 Pari LC 和超声波雾化器 Optineb 雾化吸入伊洛前列素 DPPC/CH (70:30) 脂质体治疗肺动脉高压时的疗效, 发现 3 种雾化器所产生雾滴的质量中值空气动力学直径无统计学差异, Aerogen、Optineb 的药物输送剂量为 400 mg/min, 而 Pari LC 仅为 100 mg/min; Pari LC 雾化器使脂质体双层的破坏率高达 50%, 而另外两种雾化器仅为 30%; 但众所周知, 超声波雾化器具有体积大、电源依赖性强, 且不适用于热敏性药物的雾化等缺点。总体而言, Aerogen 雾化器对大多数药物的破坏程度在可接受范围内, 药物的利用率相对较高, 加之雾化时间更短、适用场景广泛, 使其在临床应用中扮演着越来越重要的角色。

4 肺炎

肺炎是一种呼吸道感染病症, 是肺部组织发生炎症反应, 主要引起咳嗽、发热、呼吸困难等症状, 常见的肺炎病原体包括细菌、病毒和真菌^[21]。通过雾化吸入药物的方式来改善肺部的通气功能并缓解患者呼吸困难的症状是治疗肺炎的主要方法^[22]。

Lu 等^[23]对使用振动筛网雾化器 Aeroneb Pro 雾化吸入和静脉注射多黏菌素 E 治疗肺炎, 发现雾化吸入组和静脉注射组在给药 24 h 后, 肺组织细菌负荷的中位数分别为 0 (0~500)、400 (0~2 000) CFU/g; Aeroneb Pro 组使肺段细菌计数在 0~100 CFU/g 的占 67%, 而静脉注射组仅为 28%, 且静脉注射多黏菌素 E 可能会产生毒性。虽然最近的研究表明, 静脉注射多黏菌素 E 的毒性比以前报道的要低^[24], 但依然存在争议。多黏菌素 E 作为一种高度依赖浓度高低来决定杀菌活性能力强弱的抗生素, 由上述结果不难推断出: 通过 Aeroneb Pro 雾化器吸入的方式使药物在肺部的沉积量更高, 可较好地消灭引起肺炎的病原体, 此外避免了全身暴露引起的诸多不良反应, 这进一步阐释了其在肺炎治疗领域具备不容忽略的优势。

Cpl-1 内毒素具有高抗肺炎链球菌活性, Wang 等^[25]对比了振动筛网雾化器 Pari eFlow rapid 和喷射雾化器 PARI LC Sprint 雾化吸入 Cpl-1 内毒素治疗肺炎链球菌的效果, 发现雾化吸入 Cpl-1 内毒素时, Pari eFlow rapid 组使 Cpl-1 的肺部沉积率为 49%~52%, 而 PARI LC Sprint 组仅为 38%~44%。不仅如此, PARI LC Sprint 组 Cpl-1 活性随时间增加而不断降低, 直至雾化 21 min 后其抗菌活性完全丧失; 而 Pari eFlow rapid 组 Cpl-1 活性始终保持不变, 蛋白质结构稳定。显而易见, Cpl-1 内毒素对肺炎链球菌的杀菌活性取决于雾化器类型, Pari eFlow rapid 雾化器对 Cpl-1 内毒素的构象没有显著影响, 而 PARI LC Sprint 雾化器会引起蛋白质二级结构构象变化, 导致蛋白质生物活性丧失, 同时 Pari eFlow rapid 雾化器能明显提高药物在患处组织的浓度。因此 Pari eFlow rapid 雾化器在保障 Cpl-1 更好且长效地治疗肺炎链球菌过程中发挥重要作用。

5 结核病

结核病的传播途径通常是通过空气中的飞沫传播, 并根据颗粒大小和空气动力学特性沉积在肺部, 与其他传染病相比, 结核病的治疗时间更长^[26]。目前临床主要采用口服或静脉注射抗生素类药物

治疗结核病,但研究表明 2022 年的结核病患者中约 73%的病例为耐多药结核病,对一线抗生素异烟肼、利福平具有耐药性^[27]。这意味着研究噬菌体、抗病毒类药物替代抗生素治疗结核病已经刻不容缓,但噬菌体、抗病毒类等大分子生物药物的临床应用主要取决于向肺部的有效递送,故对雾化吸入大分子生物药物治疗结核病开展了相应研究。

Carrigy 等^[28]比较了振动筛网雾化器 Aerogen Solo 和喷射雾化器 Pari LC Sprint 雾化吸入抗结核噬菌体 D29 治疗结核病的效果,结果显示 Aerogen Solo 组和 Pari LC Sprint 组 D29 效价降低幅度分别为 0.4、3.7 log₁₀ PFU/mL,且 Aerogen Solo 组 D29 递送速率是 Pari LC Sprint 组的 6 000 倍。综因此 Pari LC Sprint 雾化器的 D29 效价降低幅度较大,这可能是由挡板撞击初级液滴过程中的较大流体动力学应力引起的;而 Aerogen Solo 雾化器使 D29 效价降低幅度更小,且递送速率更高,表明振动筛网雾化器有效输送噬菌体类药物方面存在较大优势。

Sweeney 等^[29]比较振动筛网雾化器 Aerogen Solo 和 Aerogen PDAP 雾化吸入 γ -干扰素治疗结核病的效果,结果与未雾化的 γ -干扰素相比,雾化后的 γ -干扰素质量中值空气动力学直径显著降低,分别为 4.39、2.79 μm ,且 γ -干扰素的递送剂量 $\geq 93\%$,生物活性几乎保持不变,与 Aerogen Solo 相比,Aerogen PDAP 的 γ -干扰素平均体内肺沉积量更高。可见振动筛网雾化器为雾化吸入 γ -干扰素提供了一种有效的治疗手段,在保证药物生物活性和完整性的同时其药物递送效率亦远远超出预期值。

6 癌症

癌症是导致人类死亡的重要原因之一,化疗是肺癌的首选治疗方式,然而全身化疗使肿瘤部位的药物浓度较低,治疗效果差^[30]。吸入化疗为提高肿瘤部位的药物浓度提供了一种新的递送途径,其表现出较少的全身细胞毒性作用,具有多种潜在的优势^[31]。Maillet 等^[32]比较了使用喷射雾化器 Pari LC Plus、振动筛网雾化器 Aeroneb Pro 和超声波雾化器 SYST'AM LS290 雾化吸入西妥昔单抗对其空气动力学、蛋白质聚集等特性的影响,发现 3 种雾化器的空气动力学直径和微细粒子比例均在 1.6~2.7 μm 、58%~84%,使用 SYST'AM LS290 和 Pari LC Plus 进行雾化时会形成蛋白质聚集体,这类聚集体的出现会严重影响药物的雾化效果,而 Aeroneb Pro 雾化器不会出现上述现象。所以选择适宜的雾化器

对于抗癌抗体的稳定性是至关重要的,其中振动筛网雾化器可以保持抗癌抗体的免疫学和药理学特性,不会形成蛋白质聚集体,递送药物的效果较好,是将抗癌抗体输送到肺部的最佳设备。

7 结语

振动筛网雾化器因噪音小、雾化效率高、药液残留量少、方便携带和对稳定性差的药物几乎无影响等优点使其较适合蛋白质类、脂质体类等药物的雾化,因此在治疗肺囊性纤维化、哮喘和慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压、肺炎、结核病、癌症时更倾向于使用振动筛网雾化器进行雾化;但振动筛网雾化器也有不足的地方,如筛网易堵塞,需定期维护,所以生产出更低成本、更易清洁和维护的筛网是改进的方向。如今,智能型振动筛网雾化器已被设计出来,如 Yirdoc (Your Intelligent Respiratory Doctor),它利用数字化、物联网与智能科技技术,可以根据不同年龄、不同人群、不同疾病进行个性化治疗,并实时记录患者的雾化时间和雾化药量。振动筛网雾化器的发展前景良好,其市场占比正在逐年增加,临床使用率也在不断上升,未来可能成为雾化吸入治疗的首选装置。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] McCarthy S D, Gonz áez H E, Higgins B D. Future trends in nebulized therapies for pulmonary disease [J]. *J Pers Med*, 2020, 10(2): 37.
- [2] Wang X, Chen Q, Zhang X, et al. Matrix metalloproteinase 2/9-triggered-release micelles for inhaled drug delivery to treat lung cancer: Preparation and *in vitro/in vivo* studies [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 4641-4659.
- [3] Cunningham S M, Tanner D A. A review: The prospect of inhaled insulin therapy via vibratin- g mesh technology to treat diabetes [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(16): 5795.
- [4] Rau J L. The inhalation of drugs: Advantages and problems [J]. *Resp Care*, 2005, 50(3): 367-382.
- [5] Rubin B K, Williams R W. Emerging aerosol drug delivery strategies: From bench to clinic [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 75: 141-148.
- [6] Goodman N, Morgan M, Nikander K, et al. Evaluation of patient-reported outcomes and quality of life with the I-neb AAD system in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Aerosol Med Pulmd*, 2010, 23(S1): S61-S70.
- [7] Wu S, Huang J, Zhang Z, et al. Safety, tolerability, and

- immunogenicity of an aerosolised adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: Preliminary report of an open-label and randomised phase 1 clinical trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(12): 1654-1664.
- [8] Shteinberg M, Haq I J, Polineni D, *et al.* Cystic fibrosis [J]. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2195-2211.
- [9] Stanford G, Morrison L, Brown C. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 4: CD007639.
- [10] Hubert D, Leroy S, Nove-Josserand R, *et al.* Pharmacokinetics and safety of tobramycin administered by the PARI eFlow[®] rapid nebulizer in cystic fibrosis [J]. *J Cyst Fibros*, 2009, 8(5): 332-337.
- [11] van Velzen A J, Uges J W F, Heijerman H G M, *et al.* Pharmacokinetics and safety of tobramycin nebulization with the I-neb and PARI - LC Plus in children with cystic fibrosis: A randomized, crossover study [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2019, 85(9): 1984-1993.
- [12] Huang K, Yang T, Xu J, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: A national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.
- [13] Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Goldman-Cecil Med*, 2012, 379(9823): 1341-1351.
- [14] Darbà J, Ramírez G, Sicras A, *et al.* The importance of inhaler devices: The choice of inhaler device may lead to suboptimal adherence in COPD patients [J]. *Int J Chronic Obstr*, 2015, 10: 2335-2345.
- [15] Moody G B, Luckett P M, Shockley C M, *et al.* Clinical efficacy of vibrating mesh and jet nebulizers with different interfaces in pediatric subjects with asthma [J]. *Resp Care*, 2020, 65(10): 1451-1463.
- [16] Dunne R B, Shortt S. Comparison of bronchodilator administration with vibrating mesh nebulizer and standard jet nebulizer in the emergency department [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(4): 641-646.
- [17] 李经猷, 王琦, 何桂芬. 网式雾化器雾化在儿童支气管哮喘急性发作中的疗效研究 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(4): 66-68.
- [18] Gessler T. Inhalation of repurposed drugs to treat pulmonary hypertension [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 133: 34-44.
- [19] Nguyen A Q, Denault A Y, Th  ret Y, *et al.* Inhaled milrinone in cardiac surgical patients: A pilot randomized controlled trial of jet vs. mesh nebulization [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2069.
- [20] Kleemann E, Schmehl T, Gessler T, *et al.* Iloprost-containing liposomes for aerosol application in pulmonary arterial hypertension: Formulation aspects and stability [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(2): 277-287.
- [21] Stern A, Skalsky K, Avni T, *et al.* Corticosteroids for pneumonia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12(12): CD007720.
- [22] Montefusco-Pereira C V. Steps toward nebulization in-use studies to understand the stability of new biological entities [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(2): 103461.
- [23] Lu Q, Girardi C, Zhang M, *et al.* Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(7): 1147-1155.
- [24] Reina R, Estenssoro E, S  niz G, *et al.* Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: A prospective cohort study [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31: 1058-1065.
- [25] Wang Y, Khanal D, Chang R Y K, *et al.* Can bacteriophage endolysins be nebulised for inhalation delivery against *Streptococcus pneumoniae*? [J]. *Int J Pharm*, 2020, 591: 119982.
- [26] Singh V. Tuberculosis treatment-shortening [J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(5): 103955.
- [27] Wulandari D A, Hartati Y W, Ibrahim A U, *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 559: 119701.
- [28] Carrigy N B, Chang R Y, Leung S S Y, *et al.* Anti-tuberculosis bacteriophage D29 delivery with a vibrating mesh nebulizer, jet nebulizer, and soft mist inhaler [J]. *Pharm Res*, 2017, 34(10): 2084-2096.
- [29] Sweeney L, McCloskey A P, Higgins G, *et al.* Effective nebulization of interferon-   using a novel vibrating mesh [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 66.
- [30] Li Y, Yan B, He S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115891.
- [31] Zarogoulidis P, Chatzaki E, Porpodis K, *et al.* Inhaled chemotherapy in lung cancer: Future concept of nanomedicine [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 1551-1572.
- [32] Maillet A, Congy-Jolivet N, Le Guellec S, *et al.* Aerodynamical, immunological and pharmacological properties of the anticancer antibody cetuximab following nebulization [J]. *Pharmacol Res*, 2008, 25(6): 1318-1326.