



雾化吸入在咽喉科疾病药物治疗中应用专家共识

徐文^{1*}, 董频^{2*}, 谷庆隆^{3*}, 霍红^{4*}, 李进让^{5*}, 李兰^{6*}, 李湘平^{7*}, 李彦如^{1*}, 王成硕^{8*}, 文卫平^{8*}, 闫燕^{9*}, 叶京英^{10*}, 易红良^{11*}, 张杰^{12*}, 张立红^{13*}, 郑宏良^{14*}, 陆颖霞³, 刘菲¹⁴, 陈歆维², 李丽娟⁹, 王宇光¹³, 张丰珍¹², 张罗¹

1 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科,耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室(首都医科大学),北京 100730; 2 上海交通大学附属第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科,上海 200080; 3 首都儿科研究所附属儿童医院耳鼻咽喉头颈外科,北京 100020; 4 中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科,北京 100730; 5 解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科,北京 100048; 6 深圳市儿童医院耳鼻咽喉头颈外科,广东 深圳 518038; 7 南方医科大学南方医院耳鼻咽喉头颈外科,广东 广州 510515; 8 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科,广东 广州 510080; 9 北京大学第三医院耳鼻咽喉头颈外科,北京 100191; 10 清华大学临床医学院,北京清华长庚医院耳鼻咽喉头颈外科,北京 102218; 11 上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科,上海 200233; 12 首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科,北京 100045; 13 北京大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科,北京 100044; 14 海军军医大学附属长海医院耳鼻咽喉头颈外科,上海 200433

[关键词] 给药,吸入(Administration, Inhalation);咽(Pharynx);喉(Larynx);糖皮质激素类(Glucocorticoids);雾化吸入(aerosol inhalation therapy);咽喉疾病(pharyngeal and laryngeal diseases)

雾化吸入是一种药物输送方法,以吸入呼吸道的雾状气溶胶形态给药,广泛用于治疗上、下呼吸道疾病。当代雾化吸入疗法始于19世纪。1858年法国人Sales-Girons发明一种手动施压将药液泵成雾状用于经口吸入的装置。不久后利用文丘里(Venturi)效应的喷雾器问世,这一原理目前仍然广泛用于现代雾化吸入装置^[1,2]。20世纪50年代开始,随着超声雾化机及计量吸入喷剂的发明,吸入给药被广泛应用于临床,目前已经成为呼吸道疾病治疗领域重要手段。

2012年欧洲呼吸学会及美国胸科协会均在哮喘临床治疗指南中纳入雾化吸入的相关内容^[3],且前者在2001年就雾化吸入治疗给出单独指南^[4]。在国内,成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家组(2012年)^[5],中华医学会呼吸病学分会专家组(2016年)^[6],中国医师协会急诊医师分会联合中国人民解放军急救医学专业委员会和北京急诊医学学会(2018年)^[7],申昆玲等(2018年)^[8],发表雾化吸入疗法在相关呼吸道疾病中应用的专家共识。

用于雾化吸入的药物对呼吸道局部组织有较好的直接作用或药效,一定程度上减轻口服药物的全身副作用。如部分甾体激素具有高效的局部抗炎活性和较低的全身吸收活性^[9];部分药物在局部接触时可改变呼吸道分泌物的弹性和黏性模量等物理性质,有助于清除呼吸道内分泌物^[10]。因此,合理应用雾化吸入治疗,是许多咽喉科疾病治疗的重要措施。

用于咽喉雾化吸入的药物种类较多,目前临床应用多遵循既往经验,但临床循证研究及国内外相关指南较少。为了更好的指导我国医师的雾化吸入治疗临床实践,帮助和规范雾化吸入疗法在咽喉科疾病的临床应用,特制定本专家共识。共识将从雾化吸入疗法在疾病治疗体系中的作用、雾化吸入的药物、应用指证、具体方法及注意事项等方面进行讨论,并列相关已发表的临床研究证据供广大同仁参考。

雾化吸入疗法介绍

1 雾化吸入疗法的基本概念

雾化器使用氧气、压缩空气或超声波功率将溶液和悬浮液分解成小的气溶胶液滴,可以直接从装置的吹嘴吸入,可用于呼吸系统疾病的局部给药^[2]。一方面,与喷剂相比,雾化吸入的优势在于能以较快的速率传输更大剂量的药物颗粒。另一方面,和全身应用的药物相比,用于雾化吸入的药物往往对呼吸道局部组织有较强的直接作用或药效,甚至远优于口服同种药物的效能,全身副作用相对口服药较小。比如布地奈德的16,17-缩醛侧链赋予其高效的局部抗炎活性和较低的全身活性。已经证实,此类药物的主要作用机制不是循环吸收,可避免口服药物高比例的肝首过代谢^[9]。雾化吸入的缺点是给药的剂量存在一定不确定性。在治疗肺和支气管疾病的研究中,与允许计量喷雾的吸入喷剂相比,尚无循证医学证据表明雾化吸入的效果更好。

基金项目:教育部创新团队发展计划资助项目(IRT13082)

* 共同第一作者

通讯作者:张罗(Email:dr.luozhang@139.com)

1966年经典肺空气动力学研究显示,气溶胶(药物颗粒)沉积的部位与颗粒的大小有关^[1]。各种不同类型的雾化吸入装置产生的药物颗粒直径大小差异可以超过十倍以上,对药物传输的有效性造成较大的影响^[2]。因此,雾化给药技术选择必须结合治疗靶器官来进行。咽喉疾病的雾化吸入治疗从设备和药品应用方面均有其特殊性。

2 雾化吸入环境及设施的要求

2.1 环境。雾化治疗区域应保持通风良好、环境清洁、无污染源、布局合理、洁污分开,室内物体表面清洁后使用有效消毒剂进行消毒。每日通风不少于2次,每次30分钟或采用空气消毒机、紫外线灯进行空气消毒。建议雾化进行中保持室内排气系统正常运行,以减少雾化期间的交叉感染以及雾化产生的气溶胶导致区域内的空气污染。呼吸道疾病流行季节可增加空气消毒频次或延长消毒时间。

雾化中心属于Ⅱ类环境,建议定期进行环境卫生学与消毒灭菌效果监测并符合以下标准:空气培养平均菌落数 ≤ 4.0 CFU/皿(5分钟),物体表面平均菌落数 ≤ 10.0 CFU/cm²,卫生手消毒后医务人员手表面的菌落总数应 ≤ 10 CFU/cm²。

2.2 设施配备。耳鼻咽喉科雾化室应具备经口雾化吸入、经鼻雾化吸入、鼻冲洗等功能。根据科室床位数或门诊患者数配备合适数量的雾化器及洗鼻装置;雾化吸入区域规模建议按日雾化吸入治疗每150人次配备1个雾化吸入区域单元,每个雾化吸入区域单元面积在20 m²以上,同时进行治疗的患者数不超过10位,以减少人员集中和交叉感染。建议每个雾化吸入区域有分隔,呼吸道传染病患者不宜与其他患者同室进行雾化,同类型呼吸道疾病患者相对集中于同一区域。

根据医院情况及雾化给药的要求选择适宜的雾化装置:射流雾化器或中心供氧作氧气驱动(氧流量6~8 L/min)的雾化装置及相关配套耗材(非超声雾化装置)。有条件的医院可配备智能雾化设备和管理系统,如动画播放屏、智能患者互动及管理平台、雾化管理系统、雾化设备及哮喘监测设备租售一体机、雾化地图等,以提高患者配合度、提高医护人员的工作效率。

雾化吸入区域应配备空气净化消毒设备、药品柜、漱口台、手卫生设施,同时应配备抢救设备、药物,保留1~2个中心供氧吸入备急救用,同时配备吸引器或负压吸引系统为痰液多而无力咳出的患者吸痰用。

雾化耗材专人专用,一人一用一消毒;雾化装置定期保养、检修,确保功能正常。

3 雾化吸入给药技术

3.1 给药装置。包括喷射雾化器、超声雾化器及振动筛孔雾化器,其中喷射雾化器为临床最常用的雾化器,除氧气驱动的雾化装置外,其他雾化器都需要购置专用设备,但雾化吸入面罩是一次性的,可避免交叉感染^[12]。

3.1.1 喷射雾化器。为临床最常用的雾化器,也称射流雾化器,以压缩泵或氧气驱动。其原理是高速运动的压缩气体通过狭小开口后突然减压,在局部产生负压将药液吸出,并通过高速运动的持续气流形成药雾微粒,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。药雾微粒的大小与气流的压力和流速有关,气流速度越快,药雾粒径越小,可调节气流压力和流速来控制雾化颗粒直径大小和雾化量。

3.1.2 超声雾化器。通过压电晶片产生1~2 MHz的高频超声,从而在储药池顶层液面形成雾粒。但对于混悬液而言,药物并不能完全到达能够形成雾粒的药液顶层,大部分药物最终留存在残液中;其次超声雾化形成的气雾水粒密度大,有可能增加气道阻力;另外,超声雾化器的高频还可转化成热能,影响含蛋白质或肽类药物的活性,并影响混悬液(如糖皮质激素雾化吸入混悬液)这类热不稳定的液体制剂中的药物分布稳定性,影响该类药物的雾化释出。其雾化释放颗粒直径大小与超声频率呈负相关,释放量与超声波振幅(功率)呈正相关。一般超声雾化器可通过调节雾化器功率而改变雾化量。

3.1.3 振动筛孔雾化器。也称滤网式雾化器,通过振动方式使药液透过网孔进行雾化,网孔的大小决定雾化颗粒直径的大小。与喷射雾化器相比,振动筛孔雾化器装置体积小、重量轻、便于携带、噪音小,还可以倾斜使用是其优点。目前振动筛孔雾化器的种类有限,滤网耐久性能较低是其缺点。

3.2 影响雾化吸入效能的因素^[5,6]。

3.2.1 有效雾化颗粒的直径。指有治疗价值即能沉积于咽喉部及气道的雾化颗粒直径,一般来说,0.1~1 μm的粒子常通过布朗运动弥散及在撞击到气道壁后沉降,但90%的药物微粒随呼气排出体外;1~5 μm的气溶胶粒子是能在肺部沉积的最佳颗粒直径;4~5 μm的粒子多沉积在支气管或传导气道,而更小的粒子则沉积到周边气道和肺;>5 μm的粒子通常被嵌顿在口咽部或吞咽入消化道^[2,11]。

3.2.2 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吸入的药物剂量大,能更有效的发挥治疗效用。但也应注意药物短时间内大量进入体内带来的不良反应,需要综合评估。

3.2.3 患者因素。患者的认知和配合能力也决定是否能

有效运用雾化器;患者的基础疾病状态:如局部分泌物潴留等本身即影响药物的沉积和吸收;因喉部炎性肿胀行气管切开后,经口雾化或经气管切开雾化对喉部疾病的治疗作用有所降低。

因此,应根据咽喉疾病不同及患者本身情况,选择不同的雾化吸入器,调节吸入药物的颗粒大小及吸入量。

4 常用雾化吸入药物

4.1 吸入性糖皮质激素。吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)是目前最强的咽喉及气道局部抗炎药物,它通过对炎症反应所必需的细胞和分子产生影响而发挥作用,有效控制局部炎症、消除水肿、改善症状,广泛应用于多种咽喉科疾病。

ICS的抗炎机制可分为经典途径(基因途径)和非经典途径(非基因途径)。经典途径是指激素与胞质内的激素受体(简称胞质受体)结合,并转运进入细胞核后影响核酸的转录而发挥抗炎作用;非经典途径是指激素与细胞膜激素受体(简称膜受体)结合,在数分钟内生效。高剂量ICS能够有效启动数量少、亲和力弱的膜受体快速通道,从而更快发挥作用^[6,8]。ICS进入咽喉部起效时,需要先后透过水溶性的气道黏液层和脂溶性的细胞膜,因此要求ICS既有适度脂溶性又有适当水溶性^[13]。

国内已上市的雾化ICS包括布地奈德等。布地奈德在保留较高亲脂性的同时,具有高亲水性,更易透过气道黏液层,起效时间3小时,总清除率84 L/h,清除半衰期2.8小时,生物利用度经肺吸收28%、经口吸收11%^[14]。其独特的酯化作用更是增加药物的呼吸道和肺部选择性,大大延长布地奈德的局部抗炎作用时间。布地奈德已被纳入我国2018年版国家基本药物目录及世界卫生组织儿童基本用药目录(适用于12岁以下儿童),被美国食品药品监督管理局认定为妊娠安全级别为B类的糖皮质激素,也是目前美国食品药品监督管理局批准的可以用于≤4岁儿童的雾化ICS。布地奈德混悬液常用推荐剂量为1~2 mg/次,2次/d,疗程根据病情调整。

雾化吸入糖皮质激素潜在的不良反应和副作用包括口咽部念珠菌感染、口咽腔黏膜干燥以及发音障碍^[15~18];长期应用雾化吸入曲安奈德会导致腰椎和股骨骨密度降低^[19]。雾化吸入糖皮质激素联合抗抑郁药12周会导致医源性库欣综合征,但单独应用雾化吸入糖皮质激素的研究并未报道库欣综合征的发生^[20],此外研究结果也显示布地奈德混悬液短期雾化吸入治疗的安全性。

对于雾化吸入糖皮质激素不良反应和副作用的监控,可以通过检测血清皮质醇及相关激素水平,血清骨钙素水平和不良事件的发生^[21]。

4.2 祛痰药物。相较于全身给药,对于有痰液的咽喉部急性炎症,雾化吸入祛痰药,效果较快。首先,雾化吸入可增加呼吸道内水分,稀释痰液,利于排出。再有,雾化吸入祛痰药,可直接稀释痰液,同样利于咽喉部分泌物排出。

4.2.1 硫醇和硫醇衍生物类。咽喉作为上气道的一部分,存在大量黏液,覆盖在上皮层的表面液体包括至少两层:黏液层(凝胶)和包绕纤毛的纤周水样层(溶胶)^[22,23]。黏液是漏出液和表面上皮及黏膜下腺体的分泌物的混合物,其主要成分是水(95%)和糖蛋白(2%~3%),还有少量蛋白聚糖(0.1%~0.5%)、脂类(0.3%~0.5%)、蛋白质和DNA^[24]。黏液的液体样、黏性性质使其能被腺体排出,而黏液的固体样、弹性性质使其能将运动的纤毛给予的能量转移、储存并转化成运动。糖蛋白对于黏液的这种弹性是必要的。在黏液凝胶和纤周溶胶之间的表面活性物质层作为润滑剂,也会促进能量从摆动的纤毛传送到黏液^[25]。

N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)和2-巯基乙磺酸(美司钠)是该类药物中具有雾化剂型的两种药物(但在国内仅前者有雾化剂型上市)。其作用机制主要是使痰液黏蛋白的二硫键断裂,降低痰液黏度,局部给药可作为速效、强效的黏痰稀释剂。系统评价和临床指南中关于黏液溶解剂的推荐意见,主要是基于这类药物^[26~28]。

本类药品可液化支气管内的分泌物并增加分泌量(主要在用药初期)。如患者不能有效排痰,应通过体位引流或支气管抽吸方式将分泌物排出,以避免分泌物潴留阻塞气道。本类药品可与支气管扩张药或血管收缩药合用;不得与糜蛋白酶、胰蛋白酶、碘化油合用。总体上,硫醇和硫醇衍生物类药物的不良反应主要为消化道反应,恶心、呕吐,故不推荐口服;雾化吸入是较为推荐的局部给药方式。

4.2.2 注射用糜蛋白酶。注射用糜蛋白酶可使脓性或非脓性痰液液化,易于咳出,既往经验性应用于咽喉部炎症疾病,可制成0.05%溶液雾化吸入。

超声雾化后糜蛋白酶效价下降明显;可引起组胺释放,导致过敏反应,因此目前临床逐渐不再采用糜蛋白酶进行雾化吸入治疗。使用注射用糜蛋白酶超声雾化吸入时须注意:时间宜控制在5分钟内;如引起过敏反应,应立即停止使用,并用抗组胺类药物治。

4.3 其他药物。

4.3.1 碳酸氢钠溶液。碳酸氢钠溶液化学成分为碳酸氢钠的灭菌水溶液,是一种弱碱性溶液,pH值7.5~8.5,药典中有不同浓度及规格。文献报道可碱化局部黏膜环境,用于白色念珠菌感染的局部治疗、急性氯气吸入

的呼吸道损伤局部治疗^[29,30],但疗效无肯定循证证据;同时,碳酸氢钠的灭菌水溶液雾化吸入治疗利于急性喉炎、急性喉气管支气管炎、慢性萎缩性喉炎黏性分泌物、纤维素膜和干痂的稀释和排出^[31-33]。流变学研究表明,作为弱碱性溶液,碳酸氢钠在局部接触痰液时可降低其弹性和黏性模量,有助于黏液清除,减轻分泌物对干粉类药物扩散的抗性^[10],提高药物递送至下呼吸道的有效性。

药代动力学方面,缺乏雾化吸入给药后全身吸收率的数据。进入血液循环的碳酸氢钠可经肾小球滤过,进入尿液排出。血中碳酸氢根离子与血中氢离子结合生成碳酸,进而分解成CO₂和水,前者经肺呼出。碳酸氢钠临床常用的雾化吸入浓度1.25%~4.0%;可使用生理盐水或灭菌注射用水稀释。由于其弱碱性,通常雾化吸入时不与其他药品配伍。

4.3.2 肾上腺素。肾上腺素通过激活 α 、 β 受体,并遏制部分肥大细胞释放组胺,具有血管收缩作用,作为雾化吸入给药虽然有少量经验性使用的报道,但缺乏国内外循证医学证据。

雾化吸入疗法在咽喉疾病中的应用

1 咽喉部急性炎症

1.1 急性会厌炎。急性会厌炎是耳鼻咽喉科急诊常见的危险重症。急性会厌炎起病突然,进展迅速,很容易造成急性上呼吸道梗阻。如果处理及时,方法得当,多数能够治疗痊愈,但是因急性会厌炎而导致死亡的病例却屡见不鲜。

急性会厌炎起病后可发展迅速,治疗上应首先全身应用足量抗生素及糖皮质激素进行抗感染及抗炎治疗。另外,雾化吸入疗法在急性会厌炎的治疗中也有较为重要的作用。雾化吸入可以起到有效减轻局部黏膜充血水肿、抑制黏液高分泌、缓解咽喉肿痛和稀化黏液的作用。急性会厌炎可用的雾化吸入药物为:ICS、N-乙酰半胱氨酸等^[6,7]。

ICS雾化治疗用药后1~2小时即可起效。对于没有呼吸困难症状的急性会厌炎患者,密切观察患者生命体征,可雾化吸入布地奈德混悬液1~2 mg,2次/d。儿童起始剂量可为1~2 mg,此后每1 mg/12 h雾化吸入,也有研究采用2 mg/次,此后每12小时雾化一次,最多不超过4次/d^[8,34]。对于病情进展迅速,出现不同程度的呼吸困难时,布地奈德用量可增加至3~4 mg,每半小时重复一次,重复2~3次,若呼吸困难不能缓解,应密切监测患者生命体征,必要时做气管切开。

N-乙酰半胱氨酸可降低痰的黏滞性,并使之液化而易于排出。急性会厌炎患者如有喉内分泌物或痰液黏稠时,可雾化吸入N-乙酰半胱氨酸0.3 g,1次/d或2次/d,疗程5~10天。

1.2 急性喉炎。

1.2.1 小儿急性喉炎。急性喉炎是声门区为主的喉黏膜的急性卡他性炎症,儿童常累及声门下区黏膜和黏膜下组织。好发于6个月~3岁,多为病毒感染引起,可继发细菌感染。与成人相比,小儿急性喉炎更容易发生喉梗阻且进展迅速^[35]。治疗包括局部对症及病因治疗(抗生素或抗病毒治疗),如有重度喉梗阻,药物治疗无好转,则应及时行气管插管及/或气管切开术。雾化吸入作为辅助治疗,可使药物直接作用于气道黏膜,可显著减轻喉部水肿和炎症,解除气道痉挛、稀释痰液、改善通气。

雾化吸入的具体方法。糖皮质激素:如布地奈德混悬液(1 mg/2 ml)。儿童:0.5~1 mg/次,2次/d;疗程:视病情情况逐渐减量,整个雾化吸入治疗时间建议不超过10天^[5,8,36,37]。

1.2.2 成人急性喉炎。急性喉炎是指声门区为主的喉黏膜急性弥漫性卡他性炎症,可单独发生,也可继发于急性鼻炎和急性咽炎。病毒或细菌感染是急性喉炎的主要病因,发声不当或用声过度、吸入有害气体或过多粉尘也可引起急性喉炎^[30]。声嘶是急性喉炎的主要症状,多突然发病,严重时完全失声;常有咳嗽,初为干咳,后期分泌物增多;可伴喉部疼痛及异物感等;全身症状轻。成人急性喉炎以发音休息为最主要的治疗^[38,39],喉黏膜充血肿胀显著者可加用糖皮质激素雾化吸入治疗^[38]。临床上常雾化吸入布地奈德混悬液1~2 mg/次,1~2次/d,疗程7~10天^[6]。痰多、痰液黏稠患者可给予祛痰治疗,推荐雾化吸入N-乙酰半胱氨酸溶液0.3 g/次,2次/d,疗程5~10天。同时,保持室内空气流通,多饮水。

1.3 急性喉气管支气管炎。

1.3.1 小儿急性喉气管支气管炎。是喉、气管、支气管黏膜弥漫性炎症,多发生于5岁以下儿童,2岁左右更为多见,病理变化可分为急性阻塞性喉气管支气管炎和急性纤维蛋白性喉气管支气管炎。临床表现为急性喉炎和气管支气管炎的症状和体征。肺部体征是急性喉气管支气管炎鉴别小儿急性喉炎的要害。本病的治疗包括对症和病因治疗以及全身支持治疗。有明显喉梗阻症状,下呼吸道分泌物不易咳出者,及早行气管插管和/或气管切开术^[35]。

雾化吸入的具体方法。糖皮质激素。如吸入用布地奈德混悬液(1 mg/2 ml);儿童用法用量:0.5~1 mg/次,2次/d。黏液溶解剂。主要为N-乙酰半胱氨酸0.3 g/3 ml;

用法用量:0.3 g/次,1~2次/d;疗程:视病情情况逐渐减量,整个雾化吸入治疗时间建议一般不超过10天。合并喘息症状及支气管痉挛的患儿可酌情加用短效抗胆碱能药物如异丙托溴铵, β_2 受体激动剂如沙丁胺醇、特布他林^[5,8,37]。

1.3.2 成人急性喉气管支气管炎。急性气管支气管炎是发生在无慢性肺部疾病患者的一种急性病症,起病前常有上呼吸道症状,治疗包括:休息,保暖,多饮水;

对症治疗:镇咳、祛痰及解痉等。可给予雾化吸入糖皮质激素和支气管舒张剂抗炎解痉治疗,常用雾化吸入布地奈德2 mg联合特布他林5 mg/次,2~3次/d^[8],吸入直至症状缓解。可同时给予雾化吸入祛痰剂,降低痰液黏度,使痰容易咳出,常用雾化吸入N-乙酰半胱氨酸0.3 mg/次,1~2次/d,5~10天^[40,41]。

1.4 急性咽炎。急性咽炎是咽部黏膜、黏膜下组织及其淋巴组织的急性炎症,常为上呼吸道感染的一部分。此病可单独发生,亦可继发于急性鼻炎。常见原因包括病毒或细菌感染、理化因素等。一般起病较急,初起时咽部干燥、灼热、粗糙感,继之有明显咽痛,空咽时咽痛更加明显,疼痛可放射到耳部,严重影响患者的生活质量。全身症状一般较轻。治疗以局部对症治疗以及病因治疗为主^[39]。

雾化吸入ICS治疗急性咽炎目前仍为临床经验性使用。

雾化吸入的方法:推荐雾化吸入布地奈德混悬液1~2 mg/次,伴较多黏痰的患者可联合雾化N-乙酰半胱氨酸0.3 g/次,1~2次/d,每次雾化吸入20分钟,症状缓解后停药,疗程一般不超过7天^[6,42,43]。

2 咽喉部慢性炎症

咽喉部慢性炎症是指咽喉黏膜、黏膜下组织及淋巴组织发生的慢性弥漫性炎症。咽喉部慢性炎症临床常见,病程较长,但病因复杂。

用糖皮质激素雾化治疗咽喉慢性炎症缺少文献支持,国外文献很少,国内有多篇文章,但是杂志的质量及文章的科学性都不是很高。相反,有研究报道长时间的糖皮质激素雾化可能带来咽喉部副作用,如感染、声带黏膜波异常等^[44~47]。故不推荐糖皮质激素雾化治疗慢性咽喉部炎症。

建议采用生理盐水、祛痰剂、碳酸氢钠溶液等雾化吸入对症治疗慢性咽喉炎症。

3 喉部损伤及水肿

导致喉水肿常见的理化因素包括机械性损伤、放

射性损伤、化学性损伤、烫伤、冷冻伤等^[38]。患者有明确的各种理化因素损伤史,发病急,出现喉喘鸣、声嘶、呼吸困难,甚至窒息。治疗时首先去除病因,如有喉腔或咽喉异物时,应及时取出异物;化学性损伤时首先脱离毒性环境,清洗皮肤及黏膜;烫伤时,用高渗盐水减轻水肿或穿刺取液。密切监测患者生命体征、精神状态、氧分压、血氧饱和度等变化情况。同时予以预防感染及全身激素治疗联合雾化ICS,缓解喉部充血水肿,增大通气量。

推荐雾化吸入布地奈德2 mg/次联合特布他林5 mg/次,前1小时每20分钟雾化1次,症状明显缓解后改为2次/d,连用7天或至症状缓解^[7,48,49]。伴有较多气道分泌物的患者,可联用雾化吸入N-乙酰半胱氨酸0.3 g/次,1~2次/d,5~10天^[50]。

对于气管插管导致的喉水肿,拔管前后给予ICS可显著降低拔管后喉水肿发生风险,推荐拔管前0.5~1小时和拔管后给予雾化吸入布地奈德混悬液0.5~2.0 mg/次,拔管后每12小时1次,连续2天^[49,51,52]。

4 气管切开后雾化吸入的应用

气管切开术是临床抢救和治疗重症患者的重要措施之一,人工气道建立后,由于呼吸道对吸入气体的加温、加湿和过滤作用的消失,呼吸道分泌物可能干燥、黏稠,甚至黏附在人工气道内径表面,使患者对呼吸道分泌物清除能力下降。因此,充分而恰当的气道湿化对减少术后痰液潴留、痰痂形成和肺部感染等具有重要意义,也是促进患者术后早期恢复的重要环节。其中氧驱雾化的方法是目前临床常用的气道湿化方法^[53]。所选湿化液的渗透压必须适当、刺激性小,有利于降低黏膜的炎症反应。常用的湿化液有以下几种。

4.1 氯化钠溶液。目前多项研究已证实单用0.9%氯化钠溶液进行雾化时,由于水分蒸发快,形成高渗液沉积于肺泡及支气管内,导致支气管及肺水肿的发生风险增加,加重呼吸困难^[54]。因此,建议使用氯化钠溶液进行气道湿化时,应尽量选择浓度为0.45%的氯化钠溶液或0.9%氯化钠溶液联合使用其他碱性药物,以降低湿化液造成的不良影响的发生。

4.2 碳酸氢钠溶液。气管切开后患者上呼吸道防御能力较差,易造成呼吸道菌群失调。碱性环境可以抑制真菌的繁殖生长,促使黏蛋白降解,促进排痰。研究表明,气管切开患者如有干痂或血痂时用1.25%碳酸氢钠溶液稀释痰液效果最好,可使痰痂软化、痰液变稀薄,其湿化效果优于单用生理盐水^[55]。

4.3 灭菌注射用水。灭菌注射用水属于低渗液且不含杂质,被广泛应用在临床机械通气患者的气道湿化。其

稀释能力强,适用于分泌物多且较黏稠患者,或者作为其他湿化药物的溶媒将药物调节至最佳治疗浓度。但长期使用可能导致细小支气管黏膜表面黏液超过气道对液体的清除能力,阻碍气体与呼吸道黏膜的接触,过度湿化,降低氧分压。

4.4 其他药物湿化液。布地奈德混悬液:当术后合并呼吸道炎症、水肿时,可酌情使用局部激素雾化,可抑制免疫反应和降低减少炎性介质的释放,控制喘息、咳嗽、咯痰等症状,减轻支气管黏膜充血,有助于促进创面愈合、消肿及镇痛。 α -糜蛋白酶:可以迅速降低痰液的黏稠度,使痰液稀释,易于吸出或咳出。临床上联合多种不同效果的药物进行气道湿化也较常见,如等比例的 α -糜蛋白酶和氯化钠溶液。

对于气管切开后气道湿化效果的评估应综合痰液黏稠度和湿化效果满意度,必要时可监测痰液的pH值^[55,56]。

雾化吸入疗法的注意事项

1 气溶胶相关注意事项^[8]

相关不良反应主要包括感染、气道高反应等。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;气溶胶通常是冷制剂、浓度高,易诱发患者出现气道高反应。注意事项^[6,13]: 储存药液的雾化器及呼吸道、雾化面罩等应及时消毒,一人一套,专人专用; 尽量使用单一剂量药物,避免多剂量药物开瓶后的储存及使用存在的污染风险; 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; 治疗过程中需密切观察患者,防止气道痉挛的发生; 在雾化吸入的呼气端开口放置雾化过滤器,有助于保护空气环境避免受药物等污染。

2 雾化吸入过程中的注意事项

雾化吸入过程中部分患者可出现口干、恶心、胸闷、气促、呼吸困难、血氧饱和度下降及雾化器咬口的摩擦对口角等皮肤黏膜的损伤等不良反应。这些不良反应中,部分可能与药物的直接作用有关,部分可能与呼吸系统本身疾病、加之过度通气等有关,需甄别对待。故

需要注意以下事项^[6]: 教会患者正确的吸入方法,应作深吸气,使药液充分达到咽喉气管。吸入前要清洁口腔,清除口腔内分泌物及食物残渣。吸入后应漱口,防止药物在咽部聚积,用面罩者应洗脸,避免药物进入眼睛,吸药前不能抹油性面膏。吸入治疗时患者取舒适体位,雾化后痰液稀释刺激患者咳嗽,及时翻身拍背,协助排痰,保持呼吸道通畅。吸入药液的浓度不能过大,吸入速度由慢到快,雾化量由小到大,使患者逐渐适应。心肾功能不全及年老体弱者,要注意防止湿化或雾化量大造成肺水肿;对自身免疫功能减退的患者雾化吸入时,应重视诱发口腔真菌感染问题。

采用氧气为气源可因吸入的是氧气而导致吸入氧分压迅速提高,这对于部分哮喘患者因雾化吸入 β_2 受体激动剂后出现动脉血氧分压的下降可有预防作用;但另一方面,对于一些易出现 CO_2 潴留的患者如慢阻肺伴呼吸衰竭可能出现自主呼吸抑制和加重 CO_2 潴留,因这些患者呼吸兴奋主要依赖于低氧刺激,而缺氧的改善使低氧刺激减弱,需引起警惕。超声雾化方法不应用于含蛋白质或肽类药物的雾化治疗,也不应用于混悬液(如脂溶性糖皮质激素)的雾化治疗。临床中仍存在较多不规范的雾化药物使用,要尽量避免使用^[6,13]:传统的激素、抗生素、呼吸道促排剂,因无雾化剂型,呼吸道药物浓度往往过低,副反应大,疗效不稳定;以静脉制剂替代雾化制剂使用,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,另外非雾化制剂的药物无法达到雾化颗粒要求;中成药,也无雾化剂型的证据,无配伍相关数据,不推荐雾化使用。

总之,雾化吸入疗法是治疗咽喉疾病较为理想的常用给药方法,适应人群广泛。雾化吸入相关药物在咽喉疾病中的规范应用和相关雾化装置的规范使用,将有效改善临床治疗效果。部分雾化吸入药物缺乏高水平的临床循证证据,多来自于医师经验,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,丰富理论和实践,是今后咽喉疾病防治研究的重要方向。鼓励广大同仁开展前瞻性临床实验,为合理使用雾化吸入药物提供更多依据;充分认识规范的雾化吸入治疗给患者带来的益处,不断优化临床方案,为咽喉疾病防治探索临床新路径。

参考文献

- [1] Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J*, 2007, 16(2): 71-81.
- [2] O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery. *Thorax*, 1997, 52 Suppl 2: S31- S44.
- [3] Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(4): 435-452.

- [4] Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*, 2001, 18(1): 228-242.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会, 中国人民解放军急救医学专业委员会, 北京急诊医学学会, 等. 雾化吸入疗法急诊临床应用专家共识(2018). *中国急救医学*, 2018, 38(7): 565-574.
- [8] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识(2018年修订版). *临床儿科杂志*, 2018, 36(2): 95-107.
- [9] Szeffler SJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of budesonide: a new nebulized corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(4 Pt 2): 175-183.
- [10] Stigliani M, Manniello MD, Zegarra-Moran O, et al. Rheological Properties of Cystic Fibrosis Bronchial Secretion and in Vitro Drug Permeation Study: The Effect of Sodium Bicarbonate. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2016, 29(4): 337-345.
- [11] Bates DV, Fish BR, Hatch TF, et al. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Task group on lung dynamics. *Health Phys*, 1966, 12(2): 173-207.
- [12] Hess DR. Nebulizers: principles and performance. *Respir Care*, 2000, 45(6): 609-622.
- [13] Dalby C, Polanowski T, Larsson T, et al. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial. *Respir Res*, 2009, 10: 104.
- [14] 中华医学会临床药学分会《雾化吸入疗法合理用药专家共识》编写组. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019年版). *医药导报*, 2019, 38(2): 135-146.
- [15] Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*, 2000, 320(7245): 1297-1303.
- [16] Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 1999, 340(25): 1948-1953.
- [17] Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361(9356): 449-456.
- [18] Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, et al. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (2): CD002876.
- [19] Lung Health Study Research Group, Wise R, Connett J, et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2000, 343(26): 1902-1909.
- [20] Wang C, Lou H, Wang X, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(4): 922-929.
- [21] Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2011, 154(5): 293-302.
- [22] Randell SH, Boucher RC; University of North Carolina Virtual Lung Group. Effective mucus clearance is essential for respiratory health. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 35(1): 20-28.
- [23] Rubin BK. Physiology of airway mucus clearance. *Respir Care*, 2002, 47(7): 761-768.
- [24] Williams OW, Sharafkhaneh A, Kim V, et al. Airway mucus: From production to secretion. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 34(5): 527-536.
- [25] Morgenroth K, Bolz J. Morphological features of the interaction between mucus and surfactant on the bronchial mucosa. *Respiration*, 1985, 47(3): 225-231.
- [26] Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (7): CD001287.
- [27] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology*, 2017, 22(3): 575-601.
- [28] National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK), 2010.
- [29] Huynh Tuong A, Desprésaux T, Loeb T, et al. Emergency management of chlorine gas exposure - a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*, 2019, 57(2): 77-98.
- [30] 黄兆选, 汪吉宝, 孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈外科学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [31] 杨式麟. 嗓音医学基础与临床. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2001.
- [32] 刘兆华. 现代喉外科学. 北京: 军事医学科学出版社, 2001.
- [33] 王正敏, 陆书昌. 现代耳鼻咽喉科学. 北京: 人民军医出版社, 2001.
- [34] Roberts GW, Master VV, Staugas RE, et al. Repeated dose inhaled budesonide versus placebo in the treatment of croup. *J Paediatr Child Health*, 1999, 35(2): 170-174.
- [35] 张亚梅, 张天宇. 实用小儿耳鼻咽喉科学. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [36] Rodríguez JA, Von Dessauer B, Duffau G. [Non-invasive continuous positive airways pressure for post-extubation laryngitis in pediatric patients]. *Arch Bronconeumol*, 2002, 38(10): 463-467.
- [37] 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.

- [38] 孔维佳. 耳鼻咽喉头颈外科学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [39] Reiter R, Hoffmann TK, Pickhard A, et al. Hoarseness-causes and treatments. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112(19): 329-337.
- [40] Olina M, Aluffi Valletti P, Pia F, et al. [Hydrological indications in the therapy of pharyngitis]. *Recenti Prog Med*, 2008, 99(6): 314-321.
- [41] Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*, 2011, 377(9770): 1032-1045.
- [42] 王桂英, 陈淑敏, 黄树红, 等. 布地奈德联合薄荷水吸入治疗急性咽炎110例. *临床肺科杂志*, 2012, 17(4): 761-761.
- [43] 谢艳, 蒋路云, 刘洋, 等. 三味龙胆花片联合雾化吸入治疗急性咽炎94例临床观察. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2015, 23(2): 118-121, 127.
- [44] Molimard M, Le Gros V, Robinson P, et al. Prevalence and associated factors of oropharyngeal side effects in users of inhaled corticosteroids in a real-life setting. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23(2): 91-95.
- [45] Zhang L, Prietsch SO, Mendes AP, et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of oropharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in children with asthma. *Respirology*, 2013, 18(2): 272-277.
- [46] Kim HS, Moon JW, Chung SM, et al. A short-term investigation of dysphonia in asthmatic patients using inhaled budesonide. *J Voice*, 2011, 25(1): 88-93.
- [47] Bhalla RK, Taylor W, Jones AS, et al. The inflammation produced by corticosteroid inhalers in the pharynx in asthmatics. *Clin Otolaryngol*, 2008, 33(6): 581-586.
- [48] 郭永盛, 邹映雪, 沈阳. 布地奈德雾化佐治小儿气管插管拔管后的临床疗效观察. *天津医药*, 2017, 45(7): 719-722.
- [49] 吴海霞, 孔静. 雾化吸入布地奈德混悬液预防气管插管后咽喉部并发症疗效分析. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(8): 1798.
- [50] 宋宏玲. 布地奈德联合N-乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗小儿支气管肺炎的效果观察. *中外医学研究*, 2017, 15(12): 20-22.
- [51] 麦纪红. 布地奈德在新生儿气管插管术后喉头水肿的临床应用观察. *吉林医学*, 2016, 37(3): 623-624.
- [52] Kuriyama A, Umakoshi N, Sun R. Prophylactic Corticosteroids for Prevention of Postextubation Stridor and Reintubation in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*, 2017, 151(5): 1002-1010.
- [53] 李洁, 张煜, 詹庆元. 人工气道的湿化. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2006, 5(6): 473-477.
- [54] American Association for Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guidelines. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways 2010. *Respir Care*, 2010, 55(6): 758-764.
- [55] 黄玉英, 李湘. 喉癌术后气道湿化的临床研究. *微创医学*, 2018, 13(4): 490-493.
- [56] 姜超美, 白淑玲, 王辰. 人工气道后痰液粘稠度的判别方法及临床意义. *中华护理杂志*, 1994, 29(7): 434.

(收稿日期: 2019-03-20)

编辑 赵黎明