

吸入疗法在慢性呼吸系统疾病中的应用现状及展望

陈丹丹^{1,2}, 陈荣昌^{1,2*}

1. 深圳市人民医院 呼吸与危重症医学科, 深圳 518020; 2. 深圳市呼吸疾病研究所, 深圳 518020

【摘要】吸入疗法是呼吸系统相关疾病的重要治疗手段,具有起效快、全身不良反应小等特点。国内患者对吸入药物需求巨大。由于吸入制剂研发技术壁垒高,产业化难度大,审批标准严格,导致国内吸入制剂研发滞后。本文就国内吸入制剂的研发现状、慢性呼吸系统疾病药物选择及临床应用和进展等进行综述。

【关键词】吸入疗法;慢性呼吸系统疾病;吸入制剂研发;药物选择

【中图分类号】R563.1

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2021)01-0001-05

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.001

Application status and prospect of inhalation therapy in chronic respiratory diseases

CHEN Dan-dan^{1,2}, CHEN Rong-chang^{1,2*}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China; 2. Shenzhen Clinical Research Center for Respiratory Disease, Shenzhen 518020, China

【Abstract】Inhalation therapy is the important treatment for diseases related to the respiratory system. It has the characteristics of quick onset and low systemic adverse reactions. Chinese patients have a huge demand for inhaled drugs. Due to the high technical barriers in the research and development of inhalation preparations, the industrialization is difficult, and the approval standards are strict, resulting in the lag of domestic research and development of inhalation preparations. In this paper, the research and development status, drug selection, clinical application and progress of inhalation preparations in China were reviewed.

【Key words】inhalation therapy; chronic respiratory diseases; research and development of inhalation preparations; choice of drugs

慢性呼吸系统疾病是以慢性阻塞性肺疾病(以下简称慢阻肺)、支气管哮喘(以下简称哮喘)、支气管扩张症等为代表的一系列疾病。据中国成人肺部健康(China pulmonary health, CPH)研究显示,我国慢阻肺患者患病率为8.6%^[1],20岁以上成人哮喘患者患病率为4.2%^[2]。我国尚缺乏大型支气管扩张症流行病学研究结果。2013年的初步调查显示,我国40岁以上居民支气管扩张症患病率高达1.2%^[3]。健康中国行动规划(2019—2030年)指出,因慢性呼吸系统疾病、心脑血管疾病、癌症、糖尿病等慢性病导致死亡的患者占总死亡人数的88%,导致的负担占总疾病负担的70%以上^[4]。慢性呼吸系统疾病作为全球四大

慢性病之一,对我国人民健康造成重大危害,防治形势日趋严峻。吸入疗法凭借起效迅速、全身不良反应小等特点,已成为慢性呼吸系统疾病治疗的首选给药方法。本文就吸入制剂的研发现状、药物选择、临床应用和进展等进行综述。

1 吸入疗法在慢性呼吸系统疾病治疗中的地位

吸入疗法是一种以呼吸道和肺为靶器官的直接给药方法,具有起效快、局部药物浓度高、用药量少、应用方便及全身不良反应少等优点,已作为呼吸系统相关疾病的重要治疗手段^[5]。吸入制剂指将原料药

*通信作者:陈荣昌, E-mail: chenrc@vip.163.com

物溶解(液体)或分散(固体)于合适介质中,以蒸汽或气溶胶形式递送至肺部发挥局部或全身作用的制剂,主要包括吸入气雾剂、吸入粉雾剂和供雾化器使用的液体制剂等。无论是全球慢阻肺防治倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)、全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA),还是我国疾病诊治指南,均将吸入制剂作为慢性呼吸系统疾病治疗的首选药物剂型^[6-8]。

一项关于吸入疗法治疗呼吸系统疾病的文献可视化分析结果显示,1990—2019年,吸入疗法治疗呼吸系统疾病领域的研究数量持续上升,涉及吸入给药的剂型及工艺设计、吸入用药物作用机制、吸入疗法用于呼吸系统疾病的特殊人群等多个研究热点^[9]。在实际临床实践中,通过实施慢性呼吸系统疾病健康管理项目,临床医生对吸入制剂的认知程度及患者对吸入制剂的接受程度均有显著提高^[10]。与之同步的是,在管理规范医疗机构,患者正确使用各种吸入制剂的比例也从12%上升至86%。随着吸入制剂在中国临床应用水平的提高,在慢性呼吸系统疾病患者众多的基层社区,吸入制剂不能满足临床需要的问题日渐突出,促使我国吸入制剂研发进程进一步加快。

2 我国吸入制剂的研发现状

当前,我国慢性呼吸系统疾病患者使用的吸入药物仍以进口为主,国产吸入制剂的占比极低。在一份2020年1月公布的关于吸入制剂的市场调研显示,2018年我国医院慢性呼吸系统疾病患者使用国产吸入制剂的比例为6.61%,使用进口吸入制剂占比为93.39%^[11]。而导致这一现象的主要原因是吸入制剂研发技术壁垒高,产业化难度大,审批标准严格。

首先,吸入制剂研发过程需要多学科融合,包括药物制剂学、吸入动力学、颗粒动力学、流体力学、表面科学和模具设计制造学等,以实现药物通过递送装置后可形成1~5 μm的气溶胶颗粒,并在肺内广泛分布。其二,在吸入制剂产业化过程中,由于当前原料、辅料及包材设备主要依赖进口,同时涉及相关的原研专利,因此,在国内实现批量产业化的投入成本高。其三,由于吸入药物直接作用至肺部,制剂质量验证和相容性研究设计过程和环节复杂;国内关于吸入制

剂审评标准严格,相关指导原则征求意见稿严于欧美标准。综上因素,使得中国的吸入制剂研发困难重重。2017年,国务院发布《深化改革鼓励药品器械创新的意见》,坚持鼓励创新与促进药品仿制生产,降低中国患者用药负担。在国家对仿制药治疗和疗效一致性评价的不断推进下,国产吸入制剂研发生产已初现雏形。截至2020年9月,已通过一致性评价的国产吸入制剂仅包括布地奈德、左沙丁胺醇、复方异丙托溴铵和异丙托溴铵。

3 吸入制剂的药物选择和研究证据

临床常用吸入制剂包括糖皮质激素、支气管舒张剂、抗菌药物和黏液溶解剂等,主要应用于哮喘、慢阻肺和支气管扩张症等疾病。

3.1 吸入型糖皮质激素

3.1.1 哮喘的治疗 吸入型糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)是哮喘长期控制的首选药物,可有效减轻气道炎症和气道高反应性、控制哮喘症状、改善肺功能、改善生命质量、减少哮喘发作、降低哮喘死亡率^[12]。一项系统综述结果显示,5岁或5岁以下幼儿哮喘维持期,雾化吸入糖皮质激素,相比安慰剂、色甘酸钠和孟鲁司特可明显降低未来急性发作风险^[13]。临床常用的ICS有布地奈德、二丙酸倍氯米松和丙酸氟替卡松,其中布地奈德是第二代糖皮质激素,其抗炎作用强于第一代糖皮质激素二丙酸倍氯米松。Singh等^[14]研究显示,接受倍氯米松或布地奈德持续治疗2个月的轻度持续性哮喘患者,布地奈德组的1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)改善率显著高于倍氯米松组[(98.43%±4.63%) vs. (95.65%±5.66%), $P<0.05$]。在START研究的事后分析中^[15],4~66岁的轻度哮喘患者随机接受每日1次的吸入布地奈德400 μg(<11岁200 μg)或安慰剂,持续3年,每个月进行临床访视。结果显示,坚持规律使用布地奈德治疗可以有效减少需要使用全身激素的重度急性发作的发生($RR=0.48$, 95%CI: 0.38~0.61)。由此也提示,对于慢性呼吸系统疾病,坚持长期、规范、个体化的治疗原则,提高用药依从性,掌握正确的用药技术是确保临床疗效的关键。

早在2012年,我国已提出了“物联网医学”的概念^[16],通过互联网将物理装置连接,实现医院、患者和医疗设备之间的远距离互动,从而提高哮喘患者的自我管理能力。同时,移动医疗的发展也使多媒体教育模式更加丰富,有利于帮助患者掌握正确的吸入技术^[17]。一些新型带有提醒和反馈功能的吸入装置和设备,可通过关联手机应用记录患者服药时间,提醒患者按时服药^[18]。新型管理模式和技术的开发在临床实践中的应用正在逐步展开,为医生和患者提供助力。但总的来说,提高患者对疾病的认识和管理理念的认同才是实现呼吸慢病管理的关键。

3.1.2 慢阻肺的治疗 2020年GOLD指出,单独雾化吸入布地奈德在某些患者急性加重治疗中或可作为全身糖皮质激素的替代疗法,显示出与静脉注射甲基强的松龙相似的获益^[8]。Ding等^[19]将410例COPD急性加重患者,随机分成2组,布地奈德组雾化吸入布地奈德2 mg,每日3次;甲基强的松龙组静脉给药甲基强的松龙40 mg,每日1次。结果显示,相比给药前,2组患者在肺功能 $[FEV_1, FEV_1/\text{用力肺活量}(\text{forced vital capacity}, FVC)]$ 、慢阻肺患者自我评估测试(COPD assessment test, CAT)均有显著改善($P < 0.05$),2组间差异无统计学意义($P > 0.05$);布地奈德组不良反应发生率低于甲基强的松龙组($P < 0.05$)。另一项Meta分析结果显示,与全身糖皮质激素相比,雾化吸入糖皮质激素在24、48~72和120~168 h的 FEV_1 占预计值的百分比等指标上均非劣效^[20]。在血气分析方面,2组患者治疗后24、48~72、120~168 h的血氧分压(PaO_2)、血二氧化碳分压($PaCO_2$)以及在24 h、7~10 d的血氧饱和度(SaO_2)差异均无统计学意义。雾化吸入糖皮质激素的患者高血糖发生率低于使用全身糖皮质激素患者($OR=0.1, 95\% CI: 0.01 \sim 0.85, P=0.04$)。

3.2 支气管舒张剂

目前临床上广泛使用的支气管舒张剂是 β_2 受体激动剂和抗胆碱能药物。根据作用持续时间的不同,又有长效和短效之分。

3.2.1 短效 β_2 受体激动剂 短效 β_2 受体激动剂(short-acting β_2 -agonist, SABA)是治疗哮喘急性发作和慢阻肺急性加重的首选药物。2020年GINA指出,对于轻度哮喘患者,不建议单独使用SABA^[7]。临床

上尤其要避免长期使用或过度依赖SABA缓解症状。SABA的过度使用可能会掩盖症状的严重度,造成耐药和快速减敏现象,产生严重的药物不良反应,从而增加哮喘严重发作和哮喘死亡的风险^[21-22]。有研究者^[23]试图通过降低沙丁胺醇使用剂量并联合异丙托溴铵来降低SABA导致的不良反应发生率,但是并无显著效果。目前已在国内上市的新药左沙丁胺醇因剔除了有害成分右旋体^[24],相比沙丁胺醇,在提高安全性^[25](左沙丁胺醇组心动过速和手抖的患者比例低于沙丁胺醇组)和改善肺功能方面具有明显优势^[26] $[FEV_1$ 增加,左沙丁胺醇组为 $(0.50 \pm 0.43)L$,沙丁胺醇组为 $(0.43 \pm 0.37)L, P=0.02]$ 。尽管如此,该药物仍需要更多中国人群使用的临床经验和高质量研究,进一步证实其有效性和安全性。

3.2.2 长效支气管舒张剂 长效支气管舒张剂包括长效 β_2 受体激动剂(long-acting β_2 -agonist, LABA)和长效抗胆碱能药物(long-acting muscarinic antagonist, LAMA),具有舒张和协同抗炎的作用,此类药物在慢性持续性哮喘治疗和慢阻肺长期治疗中的地位已得到认可。一项多中心、双盲、随机对照研究纳入1071例中、重度慢阻肺患者,研究证实,与安慰剂相比,福莫特罗显著改善患者肺功能^[27]。在慢阻肺维持期治疗中,常将LABA、LAMA和ICS组成双联支气管舒张剂(LABA/LAMA)或三联药物(LABA/LAMA/ICS),通过单一给药装置递送,有效改善多装置联用导致的药物剂量和成分不均衡或递送不一致的问题,促进药物在肺部的有效沉积,显著提高吸入治疗的效率^[28]。此外,相比LABA/LAMA的联合疗法,LABA/LAMA/ICS的三联疗法在降低慢阻肺患者急性加重风险($RR=0.70, 95\% CI: 0.53 \sim 0.94$)和改善肺功能[平均差(MD)+37.94 mL, 95% CI: 18.83~53.89]方面具有显著优势,且未增加肺炎发生风险^[29]。

3.3 抗菌药物

支气管扩张症在我国并不是“罕见病”。英国胸科协会(British Thoracic Society, BTS)指南推荐的五步分级管理策略中,抗菌药物的使用占据重要地位^[30]。吸入性抗菌药物的优势在于可以将高浓度的药物直接递送至支气管感染部位,又可减少全身高浓度给药的需求和耐药性问题。在美国和欧盟,已有多款吸入剂型抗菌药物被批准用于临床^[31]。我国仅有

部分厂家的注射用两性霉素B被批准用于雾化吸入治疗严重的系统性真菌感染^[5]。尽管如此,应用注射液雾化吸入抗菌药物,存在剂量不适当,含有不宜吸入的辅料和防腐剂,超说明书用药等诸多问题^[5, 32]。针对我国支气管扩张症的高发病率和临床药物匮乏的现状,亟需研发抗菌药物的新型吸入制剂,解决中国支气管扩张症患者的用药需求。一项Meta分析显示^[33],稳定期支气管扩张症患者,吸入抗菌药物可显著降低痰中细菌负荷($SMD=-0.74$, $95\%CI: -1.16 \sim 0.32$, $P<0.001$, $I^2=68.1\%$),降低急性发作频率[相对发病率指数(IRR)= 0.74 , $95\%CI: 0.63 \sim 0.87$, $P<0.001$, $I^2=20.5\%$]。在中国,铜绿假单胞菌是支气管扩张症患者最常见的致病菌之一^[34]。Araújo等^[35]研究纳入了2596例支气管扩张症患者,通过5年随访发现,铜绿假单胞菌是支扩症患者急性加重频繁、住院次数增加及生活质量下降的独立危险因素。我国制定的共识也提出需根据铜绿假单胞菌高危因素合理选用抗菌药物^[36]。Barker等^[37]研究纳入了74例铜绿假单胞菌定植的支气管扩张症患者,给予4周治疗后,妥布霉素雾化治疗组患者痰液中的铜绿假单胞菌密度平均减少 $4.54\log_{10}cfu/g$,而安慰剂组患者平均增加 $0.02\log_{10}cfu/g$ ($P<0.01$)。Drobnic等^[38]的研究,对非囊性纤维化支气管扩张症患者间断应用妥布霉素后,妥布霉素组的住院频率(妥布霉素组均数为0.15次/年,对照组为0.75次/年)和住院天数(妥布霉素组均数为2.05 d,对照组为12.65 d)、加重频率(妥布霉素组均数为0.9次/年,对照组为1.3次/年)均少于安慰剂组。

目前,国内已有妥布霉素吸入溶液进入Ⅲ期临床(CTR20182034),用于治疗伴肺部铜绿假单胞菌感染的支气管扩张症,有望成为中国首个吸入抗菌药物。

3.4 黏液溶解剂

目前国内上市的黏液溶解剂有N-乙酰半胱氨酸(NAC)和氨溴索。NAC在呼吸系统疾病中临床应用广泛,具有祛痰、抗氧化、抗炎和抗生物膜等作用,对于改善呼吸系统疾病患者的临床症状和预后积极作用。乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗则可以改善慢阻肺和支气管扩张症患者急性加重的临床转归。氨溴索是一种新型的黏液溶解剂,能够促进黏痰溶解,减少黏液滞留,增强纤毛运动,保持呼吸道通畅。

4 国内吸入制剂的未来发展方向

中国慢性呼吸道疾病患者对吸入制剂需求巨大,这也给我国药企药品创新和仿制药发展提出了更高的要求。随着吸入制剂药械组合技术逐步革新,中国吸入制剂的研发能力需要进一步提升和增强。除了研发更多适用于中国慢性呼吸系统疾病的吸入药物外,同时也需关注吸入装置的优化设计,进一步简化使用方法、优化肺部沉积、增加吸入反馈以及智能化随访等新功能,为我国摆脱吸入药物研发落后状况作出贡献。

【参考文献】

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China [the China Pulmonary Health (CPH) study]: a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(10131):1706-1717.
- [2] 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.
- [3] 周玉民, 王辰, 姚婉贞, 等. 我国7省市城区40岁及以上居民支气管扩张症的患病情况及危险因素调查[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(5): 379-382.
- [4] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030)[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(36): 5905.
- [5] 杜光, 赵杰, 卜书红, 等. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019年版)[J]. 医药导报, 2019, 38(2): 135-146.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [7] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020[EB/OL]. (2020-04-06)[2020-12-04]. <http://www.ginasthma.org/>.
- [8] Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020[EB/OL]. (2019-11-05)[2020-12-04]. <https://goldcopd.org/>.
- [9] 刘冲, 乔高星, 楚尧娟, 等. 吸入疗法治疗呼吸系统疾病的文献可视化分析[J]. 中国药房, 2020, 31(13): 1622-1627.
- [10] 王雯, 黄克武, 刘秋云, 等. 健康呼吸中心对支气管哮喘患者管理和生活质量的影响[J]. 中华健康管理学杂志, 2011, 5(4): 199-203.
- [11] 中国报告网. 2019年中国吸入制剂药物逐渐替代进口国产药市场空间大[EB/OL]. (2020-01-02)[2020-12-04]. <http://tuozhi.chinabaogao.com/yiyao/0124HS62020.html>.
- [12] Szefer S, Weiss S, Tonascia J, et al. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma[J]. N Engl J Med, 2000, 343(15): 1054-1063.
- [13] Murphy K R, Hong J G, Wandalsen G, et al. Nebulized inhaled corticosteroids in asthma treatment in children 5 years or younger: a systematic review and global expert analysis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(6): 1815-1827.
- [14] Singh A, Nandan D, Dewan V, et al. Comparison of clinical

- effects of beclomethasone dipropionate & budesonide in treatment of children with mild persistent asthma: A double-blind, randomized, controlled study [J]. *Indian J Med Res*, 2016, 144(2): 250-257.
- [15] Reddel H K, Busse W W, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study [J]. *Lancet* (London, England), 2017, 389(10065): 157-166.
- [16] 杨达伟, 张静, 白春学. 物联网医学的研究现状和展望[J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(18): 1438-1441.
- [17] Chan Y Y, Wang P, Rogers L, et al. The asthma mobile health study, a large-scale clinical observational study using research kit[J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(4): 354-362.
- [18] Dumbill E. A revolution that will transform how we live, work, and think: An interview with the authors of big data[J]. *Big Data*, 2013, 1(2): 73-77.
- [19] Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2016, 121: 39-47.
- [20] Gu Y L, Pang J, Sun Z X, et al. Comparative efficacies of nebulized budesonide and systemic corticosteroids in the treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(3): 419-429.
- [21] O'byrne P M, Jenkins C, Bateman E D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3): 1701103.
- [22] Gildon B L, John B, Condren M, et al. Pharmacist-managed short-acting beta agonist refill service in a general pediatric clinic[J]. *J Am Pharm Assoc* (2003), 2018, 58(3): 296-302.
- [23] The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD[J]. *Chest*, 1997, 112(6): 1514-1521.
- [24] Yamaguchi H, McCullough J R. S-albuterol exacerbates calcium responses to carbachol in airway smooth muscle cells[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 1996, 14(1): 47-55.
- [25] Donohue J F, Hanania N A, Ciubotaru R L, et al. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol in hospitalized patients with acute asthma or COPD: a 2-week, multicenter, randomized, open-label study[J]. *Clin Ther*, 2008, 30: 989-1002.
- [26] Nowak R, Emerman C, Hanrahan J P, et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults [J]. *Am J Emerg Med*, 2006, 24(3): 259-267.
- [27] Hanania N A, Sethi S, Koltun A, et al. Long-term safety and efficacy of formoterol fumarate inhalation solution in patients with moderate-to-severe COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 27(14): 117-127.
- [28] 杨汀. 慢性阻塞性肺疾病吸入性三联药物治疗的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(8): 637-639.
- [29] Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(6): 1801586.
- [30] Hill A T, Sullivan A L, Chalmers J D, et al. British Thoracic Society Guideline For Bronchiectasis in Adults [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2018, 5(1): e000348.
- [31] Haworth C S, Foweraker J E, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(8): 975-982.
- [32] 唐荣国, 欧维琳. 雾化吸入抗生素的临床应用研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(30): 132-135.
- [33] Xu M J, Dai B. Inhaled antibiotics therapy for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a Meta-analysis [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2020, 14: 1753466620936866.
- [34] Lin J L, Xu J F. Bronchiectasis in China [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(5): 609-616.
- [35] Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(2): 1701953.
- [36] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(7): 485-492.
- [37] Barker A F, Couch L, Fiel S B, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(2): 481-485.
- [38] Drobnic M E, Suñé P, Montoro J B, et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(1): 39-44.

收稿日期: 2020-09-24

本文编辑: 杨昕