

吸入抗菌药物用于非囊性纤维化支气管扩张的临床研究进展[△]

袁菱^{1*}, 童德银^{1#}, 杨青¹, 胡琴²(1.宿迁市第一人民医院药学部, 江苏宿迁 223800; 2.广州康臣药物研究有限公司, 广州 510530)

中图分类号 R978;R562.2*2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5180-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.38

摘要 目的:探讨吸入抗菌药物治疗非囊性纤维化支气管扩张(NCFB)的有效性和安全性,为促进其进一步合理使用提供参考。方法:通过查阅国内外文献,就吸入抗菌药物治疗NCFB的临床疗效及不良反应相关研究进行归纳和综述。结果:用于NCFB的抗菌药物吸入制剂尚处在临床研究阶段。大量研究表明,NCFB患者长期予以吸入抗菌药物(包括注射剂雾化吸入和使用吸入制剂)治疗,如庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星、氨曲南及多粘菌素E,可以显著减少患者急性加重的次数和延长急性加重的间歇期,降低痰菌负荷量。同时,相比抗菌药物注射剂注射或雾化吸入给药,使用抗菌药物吸入制剂如环丙沙星干粉吸入剂、环丙沙星脂质体吸入剂、多粘菌素E干粉吸入剂有很好的耐受性,较少引起喘息、胸闷或咳嗽等支气管痉挛的表现。结论:吸入抗菌药物治疗NCFB是一种不错的选择,但应进一步探索其合适的吸入剂型、制剂工艺等,并加强相关安全性和可行性评价。

关键词 吸入给药;抗菌药物;非囊性纤维化支气管扩张

支气管扩张是由各种原因引起的支气管树的病理性、永久性扩张,导致反复发作化脓性感染的气道慢性炎症,主要分为囊性纤维化(Cystic fibrosis, CF)支气管扩张(Cystic fibrosis bronchiectasis, CFB)和非囊性纤维化支气管扩张(Non-cystic fibrosis bronchiectasis, NCFB)。其中,CF是一种在欧洲和北美高加索人种中高发常染色体隐性遗传性疾病,而在非洲及亚裔人种中CF被认为极为“罕见”^[1]。由于支气管扩张的高细菌负荷与局部和全身炎症以及更大的恶化风险相关^[2],且慢性铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)支气管感染与生活质量、支气管扩张的严重程度、肺功能和死亡率相关,如同CFB一样,NCFB如果不进行有效治疗,其慢性支气管感染可能导致肺功能受损及其他严重后果。

将吸入抗菌药物用于治疗肺部感染,较低的剂量即可直接作用于肺部,达到高的局部抗菌药物浓度,同时减少全身暴露,从而降低副作用^[3]。而相比之下,使用口服或静脉注射抗菌药物的传统给药方法需要更高的全身剂量,否则肺内无法提供足够的药物浓度以对抗感染。有研究在支气管扩张急性加重期使用妥布霉素、庆大霉素、氨曲南或多粘菌素E雾化吸入,获得了较好的临床疗效^[4]。近年来国外文献还报道,在支气管扩张患者稳定期长期给予雾化吸入上述抗菌药物,疗程为4周至12周不等,多数为间歇给药或周期性给药,可以显著减少急性加重的次数和延长急性加重的间歇期,降低痰菌负荷量^[5]。迄今为止,多种吸入抗菌药物已被用于CFB治疗^[4],已批准的吸入制剂包括美国的妥布霉素吸入溶液和氨曲南吸入溶液以及欧洲的多粘菌素E吸入

- lon-targeted system of theophylline for chronotherapy of nocturnal asthma[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100 (5) : 1760-1772.
- [28] Sangalli ME, Maroni A, Zema L, et al. In vitro and in vivo evaluation of an oral system for time and/or site-specific drug delivery[J]. *J Control Release*, 2001, 73 (1) : 103-110.
- [29] McConnell EL, Short MD, Basit AW. An in vivo comparison of intestinal pH and bacteria as physiological trigger mechanisms for colonic targeting in man[J]. *J Control Release*, 2008, 130(2) : 154-160.
- [30] Mladenovska K, Raicki RS, Janevik EI, et al. Colon-specific delivery of 5-aminosalicylic acid from chitosan-Ca-alginate microparticles[J]. *Int J Pharmaceut*, 2007, 342(1/2) : 124-136.
- [31] 刘晓华,张钧寿,李纯球,等.中药结肠靶向给药研究[J]. *中成药*, 2001, 23(12) : 859-862.
- [32] 谢兴亮,杨明,韩丽,等.pH敏感双层型苦参结肠靶向微丸的体内外释药性能评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(10) : 7-10.
- [33] Ma Y, Fuchs AV, Boase NRB, et al. The in vivo fate of nanoparticles and nanoparticle-loaded microcapsules after oral administration in mice: evaluation of their potential for colon-specific delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015(94) : 393-403.

[△] 基金项目:江苏省青年医学重点人才培养项目(No.QNRC2016483)
* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: yuanyl.china@sina.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: tongdy1971@163.com

(收稿日期:2017-06-01 修回日期:2017-11-17)
(编辑:周 箐)

溶液。而在我国CFB临床上不常见^[1],支气管扩张患者主要类型为NCFB,但对于NCFB,吸入抗菌药物的安全性均未获得确认^[6],尚未有批准上市的吸入制剂,仍处在临床研究阶段。因此,笔者通过查阅国内外文献,就吸入抗菌药物治疗NCFB的临床疗效及不良反应相关研究结果进行归纳和综述,旨在探讨吸入抗菌药物治疗NCFB的有效性和安全性,为促进其进一步合理使用提供参考。

1 吸入抗菌药物治疗NCFB的有效性和安全性

1.1 氨基糖苷类

1.1.1 庆大霉素 早在1984年就有研究表明,每天2次雾化吸入庆大霉素注射液对患有CFB的儿童和青少年是有益的,可以改善PA感染患者的肺功能,而长期预防性雾化吸入庆大霉素注射液还可有效预防儿童患者PA感染^[7]。目前庆大霉素注射液雾化吸入用于NCFB患者,一般都是长期用药,长期吸入治疗可以根除感染或降低细菌负荷量,降低后续感染的风险,并改善NCFB患者的生活质量^[8]。在一项雾化吸入庆大霉素注射液治疗NCFB的研究中^[9]共纳入58例NCFB患者,一组雾化吸入庆大霉素注射液80 mg,一组雾化吸入0.9%氯化钠注射液,12个月后庆大霉素雾化组痰中PA密度降低了30.8%,其他病原体减少了92.8%。结果表明,长期规范雾化吸入庆大霉素注射液能降低痰液细菌密度。通过分析莱塞斯特咳嗽生命质量问卷和圣乔治呼吸问卷调查结果发现,长期规范雾化吸入庆大霉素注射液能减少急性发作次数和改善患者的预后,提高患者生活质量。因此,鉴于PA感染在NCFB患者中最为常见,也是慢性肺部感染的NCFB患者发病和死亡的主要原因,且容易定植呼吸道,而雾化吸入庆大霉素注射液可以有效杀灭肺部PA,减少呼吸道病原菌的定植,推荐该方案临床用于定植菌感染的NCFB患者治疗。

庆大霉素注射液雾化吸入在国外的临床应用范围较窄,主要用于NCFB,一些小型的临床对照试验肯定了此用法的有效性和安全性^[8-10]。尽管目前没有专门的庆大霉素吸入制剂,国内也没有相关的循证医学证据,同时存在较多的潜在不良影响(急性支气管痉挛、耳肾毒性和耐药菌产生),尤其是对于儿童和老人等高危群体,但庆大霉素注射液雾化吸入在我国临床中的应用非常广泛^[7,11-12],为了避免产生严重的不良反应后果,对庆大霉素注射液雾化吸入的应用需更加谨慎。据报道,目前已有更适合吸入的庆大霉素吸入制剂如庆大霉素亮氨酸干粉吸入剂正在研发中^[13]。亮氨酸作为分散性增强

剂可以提高粉末的流动性,喷雾干燥法制备的庆大霉素亮氨酸干粉吸入剂稳定性好,抗菌试验显示,即使在气道内黏液存在的情况下也能够保留抗假单胞菌活性,但其安全性及疗效需仍进一步研究。

1.1.2 妥布霉素 氨基糖苷类抗菌药物的抗菌活性呈浓度依赖性,蛋白结合率低,水溶性高,难以穿过细胞膜,因此在肺部感染时静脉或口服给予氨基糖苷类抗菌药物的疗效有限,且有肾毒性和耳毒性风险。为克服上述缺点,诞生了可吸入妥布霉素雾化溶液(Tobramycin Solution for Inhalation, TSI)。TSI含有高剂量的妥布霉素(300 mg),且无防腐剂,具有可调节的pH和渗透压,于1998年被美国食品与药品管理局(FDA)批准用于治疗CFB患者的慢性PA支气管感染^[14]。目前,有部分临床研究表明TSI用于NCFB患者可以减少PA定植并能降低住院风险。Barker AF等^[15]对NCFB患者进行TSI雾化吸入(300 mg, bid)治疗4周后,与安慰剂组(硫酸奎宁1.25 mg雾化吸入)相比,TSI雾化吸入可明显降低PA菌落数($-4.45\log_{10}$ CFU/g)($P<0.01$),35%的患者在第6周根除了PA。表明TSI雾化吸入增加了药物在肺部的浓度,可以有效对抗PA,减少定植。Drobnic ME等^[16]研究也证实,患者痰中的PA密度的降低与TSI雾化吸入相关($P=0.038$),同时发现NCFB患者给予TSI雾化吸入(300 mg)6个月,患者的入院次数和天数显著低于对照组($P<0.05$)。然而,另一项TSI雾化吸入安全性研究中TSI雾化吸入患者的咳嗽、呼吸困难、喘息和非心源性胸痛症状发生较多,虽未影响治疗进行,但对相关不良反应仍需予以重视^[17]。

2013年3月,FDA批准了妥布霉素干粉吸入剂(Tobramycin Inhalation Powder, TIP)用于6岁及以上的CFB患者,其治疗PA引起的CF、改善1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1%)、减少菌落计数方面的疗效与TSI雾化吸入相当^[18]。与TSI雾化吸入相比,TIP的主要优点为:①吸入过程很快,患者可以容易地使用4个胶囊于5 min内吸入^[19],而TSI需19.7 min;②在使用后不需要大量清洁;③容易携带;④胶囊以密封的水泡包装,不需要冷藏。干粉吸入剂最主要的缺点是吸入药物的气溶胶特性,药物肺沉积必须高度依赖于患者产生的吸入曲线,当患者强力吸气时可以获得非常高的吸气流量,也可导致较高的口咽和中央气道药物沉积。因此,有文献报道,与TSI雾化(4.3%)相比,TIP的临床研究受试者咳嗽频率(25.3%)更高,导致了更高的停药率;但后期研究中对受试者进行的长达1年的观察中发现,TIP相关

咳嗽频率有所降低(13.6%),与前期研究相比有进一步改善,可能是制造工艺改进的原因^[19-20]。但迄今为止尚未有关于NCFB患者的临床试验,该新型的妥布霉素干粉吸入剂是否适用于NCFB患者,是否能改善NCFB患者的感染及PA定植,有待进一步研究。

1.2 氟喹诺酮类

环丙沙星等氟喹诺酮类抗菌药物具有很强的组织渗透性^[21],与口服或静脉给药相比,吸入给药具有在肺中实现较高药物浓度和较低的全身药物浓度的优点。目前,研究中主要有两种环丙沙星吸入制剂用于气道感染,分别为环丙沙星干粉吸入剂与环丙沙星脂质体吸入剂。环丙沙星干粉吸入剂以乳剂为基础,经喷雾干燥而成,所得颗粒均一^[22]。临床Ⅱ期试验对环丙沙星干粉吸入剂用于NCFB患者的安全性和有效性进行了研究^[23],受试者均存在潜在的呼吸道病原体(包括PA和流感嗜血杆菌),结果接受环丙沙星干粉吸入剂(32.5 mg, bid)治疗的40名受试者中14名(35%)报告病原体根除,而安慰剂组49名受试者中仅有4名(8%)报告病原体根除($P=0.001$)。显然,环丙沙星干粉吸入剂具有显著降低细菌总负荷量的作用。并且,研究中没有报告异常安全性结果,支气管痉挛发生率低,表明环丙沙星干粉吸入剂具有很好的耐受性。

新型制剂环丙沙星脂质体吸入剂为双重释放^[24],含速释和缓释部分,以实现保持目标部位的环丙沙星有效浓度。该制剂可以进一步改善环丙沙星耐受性,抗菌药物从脂质体中缓慢释放入肺局部持续保持高浓度,可增强生物膜的渗透,并且具有较长的抗菌后效应(通常为24 h或更长),从而可减少给药频率,增加依从性。对NCFB患者的Ⅱ期临床研究^[25]中发现,每日吸入环丙沙星脂质体吸入剂在NCFB患者中具有更强的抗PA疗效及良好的耐受性,与安慰剂组有相似的全身不良事件发生率,肺不良事件发生较少,且延迟了每个方案群体中第一次肺部症状加重的时间。尽管静脉注射及口服的喹诺酮类抗菌药物已广泛用于临床肺部感染,但吸入制剂能够在支气管扩张感染部位达到较高的抗菌浓度,同时减少药物的全身副作用,因此值得深入研究。

1.3 单环 β -内酰胺类

氨曲南是单环 β -内酰胺类抗菌药物,有良好的对抗需氧革兰氏阴性菌活性,其中包括PA。由于雾化吸入氨曲南精氨酸静脉制剂可诱导气道炎症,因此通过主动振动筛孔雾化器(eFlow)吸入的氨曲南赖氨酸盐溶液(Aztreonam lysine for inhalation, AZLI)被成功开发^[26]。

该雾化溶液给药时间2~3 min,而使用常规喷雾器递送其他吸入抗菌药物需15~20 min。2010年2月,FDA批准AZLI(Cayston[®])用于治疗CFB^[27]。对CFB患者,临床研究证实了长期吸入AZLI耐受性良好,可以改善肺功能,且痰中PA密度在治疗期间明显降低^[28-30]。而在NCFB患者治疗中AZLI的临床获益尚未确立。Ocermann CM等^[29]和Barker AF等^[31]评估了AZLI对NCFB和革兰氏阴性菌定植患者的安全性和有效性,发现AZLI治疗患者的相关不良事件比安慰剂组更常见,因不良事件中止治疗也更常见。其最常见的不良反应是呼吸困难,咳嗽和咳痰。试验表明,AZLI在NCFB患者治疗中没有提供显著的临床益处,表明需要进一步对照研究来确定其在NCFB患者中的临床益处。另外,FDA批准的包装说明书规定^[27],使用AZLI雾化须使用eFlow雾化器,给患者的使用带来局限性,且因必须每天3次给药,为了保持eFlow雾化器的工作效率,患者每次使用后必须小心地清洁雾化器,这增加了额外的时间耗费。虽然氨曲南已有吸入制剂上市,但鉴于其用于NCFB临床获益尚未确认,临床应用需谨慎,仍需进一步研究。

1.4 多粘菌素类

多粘菌素类通过增加细胞膜通透性使胞内重要物质外漏而起杀菌作用,对于革兰氏阴性菌有效,在欧洲,多粘菌素E雾化吸入已经用于气道慢性PA感染患者多年,通常与妥布霉素交替(即使用28 d多粘菌素E,然后使用28 d妥布霉素)。欧洲药品管理局(EMA)已批准多粘菌素E雾化吸入溶液用于治疗慢性PA感染^[32],尽管给药持续时间很长,但PA对多粘菌素E的耐药性却非常低。Tabernero HE等^[33]评估了雾化吸入多粘菌素E用于老年NCFB患者的有效性,结果治疗组(常规药物+雾化吸入多粘菌素E)中9名(45%)患者实现PA根除,对照组(常规药物)只有1名(5.26%)患者实现PA根除,但由于不良反应治疗组中5名(25%)患者停止了雾化治疗。Haworth CS等^[34]评估了多粘菌素E的疗效,发现与安慰剂组相比,治疗组在4周($P=0.001$)和12周($P=0.008$)后PA密度降低,圣乔治呼吸问卷调查总分在26周后改善($P=0.006$)。两项研究表明,吸入多粘菌素E是支气管扩张和慢性PA感染患者的一种安全、有效的治疗方法,但在安全性方面还需进一步研究验证。最近在多粘菌素E干粉吸入剂(125 mg, bid)对CFB患者的有效性和安全性研究中^[35]发现,与妥布霉素雾化吸入相比,24周治疗后肺功能比较没有太大差异,没有出现PA对多粘菌素E的耐药,具有良好的耐受性,但其是否能够应用

于NCFB患者还需临床研究。

2 相关安全性问题总结及注意事项

吸入抗菌药物的优势^[21]:(1)抗菌药物可以达到感染的目标区域而不涉及全身循环,不良反应轻微、耐受性好;(2)气道中的药物浓度可以达到超过最低抑菌浓度(MIC)的水平,从而提高临床疗效;(3)给药方便,患者痛苦小,用药时患者依从性好。但吸入抗菌药物也是一把双刃剑^[36],吸入抗菌药物相关的常见副作用包括喘息、胸闷或咳嗽等支气管痉挛的表现以及咽喉不适和嘶哑,其可能与患者特异性和敏感性、药物制剂特性(pH、化学性质、所用赋形剂、美学质量)和药物递送方法(颗粒尺寸、雾化装置)等有关。而相比抗菌药物注射剂注射或雾化吸入给药,使用抗菌药物吸入制剂如环丙沙星干粉吸入剂、环丙沙星脂质体吸入剂、多粘菌素E干粉吸入剂有很好的耐受性,较少引起喘息、胸闷或咳嗽等支气管痉挛的表现。值得注意的是,在临床中将非雾化吸入制剂作为雾化吸入制剂使用,即药品的适应证、剂量、适用人群和给药途径等不在药品说明书规定范围内时,属于超说明书用药,此时往往不良反应较多,如庆大霉素注射液雾化吸入,建议临床应该更加谨慎对待类似情况。另外,抗菌药物吸入制剂属于特殊剂型,且各种雾化装置各有其优缺点,临床医师应根据患者的具体情况选择合适的雾化装置,如对于机械通气的患者,若需抗菌药物吸入治疗,可选用传统的超声、喷射和震动筛孔雾化器,亦可选用定量吸入器,但干粉吸入器在该类患者中的应用受限。

3 结论

综上所述,对于NCFB患者,吸入抗菌药物主要针对的是革兰氏阴性菌^[3],特别是PA,其在对抗肺部感染、提高生活质量及耐受性等方面都有独特的优势。吸入抗菌药物后可能会引起咳嗽、喘息(支气管痉挛)、呼吸困难、痰量增多、胸闷、胸痛、喉痉挛等副作用,但这些反应往往较轻,只要及时处理并不影响治疗。此外,一些正开展临床试验的专门的抗菌药物吸入制剂包括环丙沙星干粉吸入剂、环丙沙星脂质体吸入剂和妥布霉素干粉吸入剂等为NCFB患者的治疗提供了新的手段,但目前的临床报道中尚缺乏大规模多中心临床试验的验证,需通过进一步研究来评价其安全性和可行性。吸入抗菌药物治疗NCFB是一种不错的选择,但应进一步探索其合适的吸入剂型、制剂工艺等。当前,持续释放的聚丙交酯-乙交酯(PLGA)纳米颗粒已被用于制备抗菌药物吸入制剂的载体,虽然PLGA抗菌药物吸入制剂的试验仅限于动物实验,缺乏临床安全性研究数据,但代表

了一种新的发展方向^[37]。今后,随着更多的抗菌药物通过雾化吸入给药方式应用于临床,医师对肺部感染性疾病将有更多的防治方案可以选择。

参考文献

- [1] 郎莹莹,黄海茵,杨佩兰,等.支气管扩张治疗进展[J].现代中西医结合杂志,2012,21(1):100-103.
- [2] Fjaellegaard K, Sin MD, Browatzki A, et al. Antibiotic therapy for stable non-CF bronchiectasis in adults: a systematic review[J]. *Chron Respir Dis*, 2017, 14(2): 174-186.
- [3] Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, et al. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29(3):581-632.
- [4] Bodnár R, Mészáros Á, Oláh M, et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients: challenges to treatment adherence and strategies to improve outcomes[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2016(10):183-193.
- [5] Tay GT, Reid DW, Bell SC. Inhaled antibiotics in Cystic Fibrosis (CF) and non-CF bronchiectasis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(2):267-286.
- [6] Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(2):382-393.
- [7] 李飞娥,杜光.雾化吸入庆大霉素注射液的临床应用综述[J].中国药房,2016,27(3):430-432.
- [8] Antoniu SA, Trofor AC. Inhaled gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis: effects of long-term therapy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(7):1191-1194.
- [9] Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(4):491-499.
- [10] Serisier DJ, Bowler SD. Randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis...without patient blinding[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(5):461-462.
- [11] 王霞,岳凤枢,陈熙.庆大霉素雾化吸入出现不良反应2例[J].药物流行病学杂志,2010,19(10):593-594.
- [12] 鞠秀君.庆大霉素致过敏1例[J].中国实用护理杂志,1993(9):24.
- [13] Aquino RP, Prota L, Auriemma G, et al. Dry powder inhalers of gentamicin and leucine: formulation parameters, aerosol performance and in vitro toxicity on CuFil cells[J]. *Int J Pharm*, 2012, 426(1/2):100-107.

- [14] Singh MP. Tobramycin: Cystic Fibrosis Foundation/Pathogenesis[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2001, 2(6): 755-765.
- [15] Barker AF, Couch L, Fiel SB, *et al.* Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(2 Pt 1): 481-485.
- [16] Drobnic ME, Suñé P, Montoro JB, *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.
- [17] Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis[J]. *Chest*, 2005, 127(4): 1420-1426.
- [18] Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, *et al.* A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis[J]. *J Cyst Fibros*, 2012, 11(5): 419-426.
- [19] Konstan MW, Flume PA, Kappler M, *et al.* Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial[J]. *J Cyst Fibros*, 2011, 10(1): 54-61.
- [20] Konstan MW, Flume PA, Galeva I, *et al.* One-year safety and efficacy of tobramycin powder for inhalation in patients with cystic fibrosis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51(4): 372-378.
- [21] Cipolla D, Chan HK. Inhaled antibiotics to treat lung infection[J]. *Pharm Pat Anal*, 2013, 2(5): 647-663.
- [22] Tiddens HA, Bos AC, Mouton JW, *et al.* Inhaled antibiotics: dry or wet[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(5): 1308-1318.
- [23] Wilson R, Welte T, Polverino E, *et al.* Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(5): 1107-1115.
- [24] Wong JP, Yang H, Blasetti KL, *et al.* Liposome delivery of ciprofloxacin against intracellular *Francisella tularensis* infection[J]. *J Control Release*, 2003, 92(3): 265-273.
- [25] Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, *et al.* Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Thorax*, 2013, 68(9): 812-817.
- [26] Kirkby S, Novak K, McCoy K. Aztreonam (for inhalation solution) for the treatment of chronic lung infections in patients with cystic fibrosis: an evidence-based review [J]. *Core Evid*, 2011(6): 59-66.
- [27] Belavic JM. Aztreonam for inhalation (Cayston) for cystic fibrosis[J]. *Nurse Pract*, 2011, 36(6): 8-9.
- [28] Wainwright CE, Quittner AL, Geller DE, *et al.* Aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with cystic fibrosis, mild lung impairment, and *P. aeruginosa*[J]. *J Cyst Fibros*, 2011, 10(4): 234-242.
- [29] Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, *et al.* An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2010, 45(11): 1121-1134.
- [30] Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, *et al.* Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis[J]. *Chest*, 2009, 135(5): 1223-1232.
- [31] Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, *et al.* Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(9): 738-749.
- [32] Döring G, Flume P, Heijerman H, *et al.* Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies[J]. *J Cyst Fibros*, 2012, 11(6): 461-479.
- [33] Taberero HE, Gil AP, Alkiza BR, *et al.* Inhaled colistin in elderly patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infection [J]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2015, 50(3): 111-115.
- [34] Haworth CS, Foweraker JE, 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.
- [35] Schuster A, Haliburn C, Döring G, *et al.* Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study[J]. *Thorax*, 2013, 68(4): 344-350.
- [36] Hurley JC. Inhaled antibiotics or inhaled hazard?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(4): 480.
- [37] Ungaro F, d, Angelo I, Coletta C, *et al.* Dry powders based on PLGA nanoparticles for pulmonary delivery of antibiotics: modulation of encapsulation efficiency, release rate and lung deposition pattern by hydrophilic polymers [J]. *J Control Release*, 2012, 157(1): 149-159.

(收稿日期:2017-04-19 修回日期:2017-11-16)

(编辑:周 箫)