

· 疫情防控专题 ·

雾化吸入药物疗法在COVID-19治疗中的应用及药学监护

朱愿超, 吕俊玲, 李可欣, 齐文渊, 胡欣* (北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

摘要: 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情在全世界蔓延, 针对COVID-19 的临床诊治与药物治疗研究成为热点。目前, 尚没有针对 COVID-19 的特效药物或疫苗, 而多项相关的药物临床试验迅速开展, 也引起广泛的关注。截至 2020年3月18日, 共有 8 项雾化吸入疗法治疗COVID-19 的临床试验在国家临床试验中心注册, 涉及7 种药物。本文介绍了这7种药物的应用研究进展和雾化吸入药学监护, 以加强药品使用的风险管理, 减少药品使用的不良事件。

关键词: 雾化吸入; 临床试验; 新型冠状病毒肺炎; COVID-19; α -干扰素; 氯喹; 药学监护

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)05-0520-10

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.05.004

Application and Pharmaceutical Care of Nebulized Inhaled Medication in the Treatment of COVID-19

Zhu Yuanchao, Lv Junling, Li Kexin, Qi Wenyuan, Hu Xin* (Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China.)

Abstract: Corona virus disease 2019 (COVID-19) outbreaks have been spreading around the world, and researches on COVID-19 have quickly become the hot topic. There is no specific drug or vaccine against COVID-19 so far. A number of related drug clinical trials have been carried out rapidly and have attracted much attention. Until Mar. 18th, 2020, a total of 8 clinical trials of aerosol inhalation therapy for COVID-19 have been registered in National Clinical Trial Center, involving seven drugs. This article describes the application research of these drugs and pharmaceutical care of aerosol inhalation therapy, to strengthen the risk management of drug use and reduce the adverse events of drug use.

Keywords: aerosol inhalation; clinical trial; new coronavirus pneumonia; COVID-19; α -interferon; chloroquine; pharmaceutical care

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情在全世界蔓延, 目前, 临床尚无COVID-19 的特效治疗药物, 也未发现有明确疗效的预防性药物, 临床主要

根据既往其他病毒感染的治疗经验开展对症治疗, 可选择的药物成为聚焦点。2020年1月23日, 武汉市金银潭医院申请首个COVID-19治疗相关的临床

基金项目: “国家重大新药创制”科技重大专项 (编号 2017zx09101001002002)

作者简介: 朱愿超, 副主任药师; 研究方向: 老年药学和药物相互作用; E-mail: yc4155@163.com

通信作者: 胡欣, 主任药师; 研究方向: 医院药学、药品使用风险管理; E-mail: huxinbjyy@126.com

试验, 之后多种可能有效药物的临床试验也迅速注册与相继开展。截至 2020年3月17日, 共有 487 项 COVID-19 相关的临床试验在国家临床试验注册中心注册, 包括治疗相关的临床试验和非治疗相关的临床试验。其中雾化吸入疗法治疗COVID-19 的临床试验共 8 项, 涉及 7 种药物。本文综合介绍这些药物的应用研究进展和药学监护注意事项, 期望为同行提供参考与借鉴。

1 雾化吸入疗法治疗COVID-19 的应用现状

雾化吸入疗法是呼吸系统相关疾病的重要治疗手段。与口服、肌肉注射和静脉给药等方式相比, 雾化吸入疗法直接作用于靶部位, 具有起效快、疗效佳、全身不良反应少的特点。使用时, 应用雾化吸入装置使药液形成粒径0.01~10 μm 的

气溶胶雾粒被吸入并沉积于气道和肺部发挥治疗作用^[1]。理想的雾化吸入药物主要在肺部和气道产生作用, 而全身的副反应少, 在理化特性上具有“两短一长”的特点, 即在气道黏膜表面停留时间短、血浆半衰期短, 而局部组织滞留时间长。这也是临床筛选安全有效雾化吸入制剂的指标。

本次新冠抗疫期间, 雾化吸入治疗也得到了应用。其中 α-干扰素雾化吸入疗法被列入国家卫生健康委员会(以下简称卫健委)发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》试行第一版至第七版。已注册的8 项临床试验具体情况见表 1, 其中, 除国家药品监督管理局(NMPA)已经批准的“吸入用乙酰半胱氨酸溶液”可用于雾化吸入治疗外, 其他药品的雾化用药途径均为超说明书用药。

表1 雾化吸入药物疗法的8项临床试验信息汇总

注册号	注册日期	研究者单位	注册题目	研究设计类型	预计入组人数
ChiCTR2000029636	2020年2月8日	华中科技大学同济医学院附属协和医院	雾化吸入注射用重组病毒巨噬细胞炎性蛋白(vMIP)治疗新型冠状病毒肺炎有效性和安全性的单臂临床试验	单臂	40
ChiCTR2000029756	2020年2月12日	武汉大学人民医院	雾化吸入喜炎平注射液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床研究	随机平行对照	238
ChiCTR2000029975#	2020年2月18日	吉林大学第一医院	磷酸氯喹雾化吸入治疗新冠病毒感染肺炎(COVID-19)的单臂探索性研究	单臂	10
ChiCTR2000030016	2020年2月20日	北海市人民医院/广西医科大学第一附属医院	雾化吸入灭活分枝杆菌疫苗治疗新冠病毒感染性肺炎(COVID-19)的基础与临床研究	随机平行对照	60
ChiCTR2000030328	2020年2月28日	华中科技大学同济医学院附属协和医院	吸入用乙酰半胱氨酸溶液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床应用研究	连续入组	60
ChiCTR2000030417*	2020年3月1日	哈尔滨市传染病医院	磷酸氯喹雾化吸入溶液联合标准疗法治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的探索性临床研究	随机平行对照	30
ChiCTR2000030261	2020年3月1日	无锡市第五人民医院	间充质干细胞外泌体雾化吸入治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的关键技术研究	随机平行对照	26
ChiCTR2000030480	2020年3月3日	华中科技大学同济医学院同济医院	重组人干扰素 α1β 治疗武汉新型冠状病毒感染患者的疗效和安全性随机、开放、空白对照的研究	随机平行对照	328

注: * ChiCTR2000030417 于 2020-3-13 被研究者撤销; # ChiCTR2000029975 尚未获得伦理批件, 获得批件后方可入组患者。

2 注册临床试验中雾化吸入药物的研究进展

2.1 α -干扰素

α -干扰素为传统的抗病毒药物,其抗病毒作用主要是通过与被病毒感染细胞的细胞膜上的干扰素受体结合,然后激活受感染细胞内抗病毒蛋白基因,生成抗病毒蛋白mRNA,从而诱导生成多种抗病毒蛋白,最终抑制病毒的复制。干扰素还具有多重免疫调节作用,可提高巨噬细胞的吞噬活性和增强淋巴细胞对靶细胞的特异性细胞毒活性,促进和维护机体的免疫监视、免疫防护和免疫自稳功能。 α -干扰素根据个别氨基酸的不同可分为干扰素 $\alpha 1\beta$ 、干扰素 $\alpha 2a$ 、干扰素 $\alpha 2\beta$ 。干扰素在抗肝炎病毒、疱疹病毒等方面有着较好的效果,而在之前的严重急性呼吸综合征(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)、中东呼吸综合征(Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS)治疗中,也有一些临床研究显示其有效^[2-3]。陈岷等对皮下注射 α -干扰素治疗COVID-19的可能性进行了循证快速评估,结果显示皮下注射 α -干扰素在治疗SARS和MERS中,14天内有效率和对临床症状的改善高于对照组,但是28天有效率与对照组无显著性差异。同时需要警惕药物不良反应,包括注射部位瘙痒、头痛、肌肉痛、中性粒细胞减少、血红蛋白下降、转氨酶升高和淀粉酶升高等^[4]。

为了促进临床用药的安全性,考虑大剂量注射 α -干扰素会造成较多的不良反应,利用 α -干扰素易溶于水的特点,临床可以通过雾化吸入的方式进入口腔或鼻腔,有利于氧疗及分泌物排出,减轻喘憋,缓解缺氧症状^[5]。 α -干扰素的雾化治疗在我国比较常见,国内主要应用的是重组人干扰素 $\alpha 1\beta$,其基因是我国侯云德院士由健康中国人脐血中获得,更适合中国人应用^[6]。 α -干扰素浓度超过10 U/mL,约5 min可使细胞处于抗病毒状态^[7]。目前,国外尚无针对 α -干扰素雾化吸入试验的循证医学研究。而国内对 α -干扰素雾化吸入在儿童中的应用有一些观察性研究,这些研究结果显示,在小儿毛细支气管炎和疱疹性咽峡炎方面, α -干扰素雾化吸入疗法有较好的疗效和安全性^[8-9]。虽然 α -干扰素雾化吸入疗法可有效增加患儿的治愈率,缩短治愈时长与住院时间,且安全性方面与常规治疗相比无差异,并未观察到

严重不良反应的发生;但其在成人及重症肺炎方面的应用尚缺乏临床经验。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》^[10](试行第七版)推荐“可试用 α -干扰素(成人患者每次500万U或相当剂量,加入灭菌注射用水2 mL,每日2次雾化吸入)”。华中科技大学同济医学院同济医院已于2020年3月3日启动了重组人干扰素 $\alpha 1\beta$ 治疗COVID-19的随机平行对照试验,期待能有确切的效果。

2.2 注射用重组病毒巨噬细胞炎性蛋白

病毒巨噬细胞炎性蛋白(viral macrophage inflammatory protein, vMIP)是由人疱疹病毒8(human herpesvirus 8, HHV 8)基因组编码的CC类趋化因子,HHV8的K4、K6基因分别编码vMIP-I和vMIP-II,它们与人体自身的MIP-1 α 在氨基酸序列上具有高度同源性^[11]。这些vMIP可与一些趋化因子受体结合(如CCR1、CCR2、CCR5、CXCR4),通过钙介导途径,发挥趋化、吞噬以及调节炎症因子合成和分泌的生物学功能^[12]。研究显示vMIP-II能有效封闭HIV的共受体CCR5和CXCR4,阻断病毒进入靶细胞,干扰HIV的包膜糖蛋白120(gp120)与辅助受体的结合从而抑制HIV的感染^[13]。还有体外研究显示vMIP-II可以促进影响T细胞的功能,可能干扰慢性炎症疾病的因子^[14]。目前,vMIP尚未在国内外上市,也没有搜索到vMIP应用于临床研究的报道。华中科技大学同济医学院附属协和医院计划入组40例患者进行vMIP治疗新型冠状病毒肺炎有效性和安全性的单臂临床试验,该试验的vMIP的提供者广州溯原生物科技股份有限公司,我们期待结果的进一步报道。

2.3 喜炎平注射液

喜炎平注射液为水溶性穿心莲总内酯磺化物,穿心莲内酯能抑制白细胞游走、刺激肾上腺皮质功能兴奋及提高外周白血细胞对病原菌吞噬能力,具有广谱抗炎作用^[15]。还有研究^[16]发现,穿心莲内酯可有效抑制促炎因子和抗炎因子的过度释放,使 α -TNF、IL-6和IL-8因子在机体内达到平衡状态,从而有效避免过度的抗炎反应。说明书中的功能主治为清热解毒、止咳止痢。用于支气管炎、扁桃体炎、细菌性痢疾等。目前,我国使用喜炎平雾化吸入疗法治疗呼吸系统疾病的研究^[17-20]报道主要包括肺炎、毛细支气管炎、过敏性哮喘和病毒性咽峡炎等。虽然这些研究总体显示喜炎平注射液雾化

使用安全有效,可提高治愈率缩短疗程,甚至优于静脉给药疗法;但需要注意的是,这些研究存在入组人数较少,质量偏低情况,尚需大样本、高质量的随机对照双盲试验进一步验证。此外,系统评价^[21]显示喜炎平注射液雾化吸入治疗尚无最佳推荐用药剂量,临床研究的用药剂量范围较大,其安全性也有待进一步研究。有研究^[22]发现喜炎平注射液中的不溶微粒随放置时间延长而增加,为确保临床安全用药,建议配置后放置时间不宜超过4 h,药液使用量不宜大于20 mL。武汉大学人民医院进行的雾化吸入喜炎平注射液治疗 COVID-19 的临床试验将患者以1:1的比例随机分配到喜炎平雾化吸入组、 α -干扰素雾化对照组,两组共238例。但到目前为止,该注册临床试验在真实世界的应用不仅未见雾化吸入 α -干扰素治疗COVID-19疗效的报道,而且喜炎平和 α -干扰素的疗效对比的意义尚不明确。

2.4 磷酸氯喹

氯喹是首个大规模生产用于防治疟疾感染的药物,目前主要用于风湿免疫性疾病的治疗,既往研究^[23]还发现氯喹具有抗血栓、抗纤维化、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、调节血脂血糖的作用。还有研究结果显示,氯喹通过不同机制发挥抗病毒效应。由于氯喹可以改变内吞体的pH值,对通过内吞体途径侵入细胞的病毒感染具有显著的抑制作用,如博尔纳病病毒^[24]、寨卡病毒^[25]等。Keyaerts E等^[26]研究结果显示磷酸氯喹能够抑制严重急性呼吸综合征病毒(SARS-CoV)诱导的VeroE6细胞系中病毒复制,50%的抑制浓度为 $(8.8 \pm 1.2) \mu\text{M}$,明显低于50%细胞抑制浓度 $(261.3 \pm 14.5) \mu\text{M}$,其50%抑制浓度接近急性疟疾治疗期间所达到的氯喹血浆浓度,这一数值提示氯喹可能可以用于SARS的治疗。中国科学院武汉病毒研究所的联合研究结果表明,氯喹能够在细胞水平有效抑制SARS-CoV-2引起的感染^[27]。

2020年2月18日卫健委发布了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第六版)^[28],磷酸氯喹作为抗病毒药物首次出现在诊疗方案中。推荐用法:成人500 mg,每日2次,疗程不超过10 d。自第六版发布后,氯喹开始应用到COVID-19的临床治疗中^[29]。截至2020年3月13日,共有22项氯喹/羟氯喹治疗COVID-19的临床试验已注册,包括2项雾

化吸入疗法,其中哈尔滨市传染病医院申请的“磷酸氯喹雾化吸入溶液联合标准疗法治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的探索性临床研究”于2020年3月13日被撤销。氯喹为小分子水溶性物质,理论上具有雾化吸入的可能性,但在Pubmed上搜索未发现氯喹雾化疗法的相关文献。我国曾有学者使用氯喹雾化吸入疗法治疗哮喘,结果显示患者症状、体征好转,肺通气功能也有改善;而该研究仅纳入7例患者,尚需进一步临床验证^[30]。鉴于目前吉林大学第一医院申请的“磷酸氯喹雾化吸入治疗新冠病毒感染肺炎(COVID-19)的单臂探索性研究”尚未获得临床伦理批件,有待获得批件后方可入组患者。由于该研究仅计划入组10名患者,给与常规治疗+磷酸氯喹150 mg溶于5 mL生理盐水,Q12 h,雾化吸入,连用1周观察疗效。即使该研究可启动开展,但因样本数较少,也可能无法得到高质量的研究数据。

2.5 灭活分枝杆菌疫苗

灭活分枝杆菌疫苗主要用于结核分枝杆菌感染人群的免疫干预,包括卡介苗、牛分枝杆菌疫苗等^[31]。2001年,我国自主研发的注射用母牛分枝杆菌疫苗(商品名:微卡),正式应用于临床结核病化疗的辅助治疗^[32]。本次抗疫治疗中,广西北海市人民医院的注册临床研究拟用于雾化治疗COVID-19的是牛分枝杆菌疫苗。动物药效学试验显示,分枝杆菌疫苗具有双向免疫调节功能,能提高正常小鼠腹腔巨噬细胞产生过氧化氢和一氧化氮的水平,增强吞噬功能,可以诱导Th1型T淋巴细胞分泌细胞因子,抑制Th2型细胞因子分泌,调节Th1/Th2平衡^[33]。还有报道分枝杆菌疫苗还可以促进淋巴细胞分泌高水平的IFN- γ 、IL-2等细胞因子^[34]。毒理学试验表明,受试动物接受相当于临床应用的4倍和100倍剂量的情况下,试验犬和大鼠在一般行为、血液学、生化学和病理学等指标方面均未出现毒性反应,具有较好的安全性。有研究表明,分枝杆菌疫苗可抑制气道高反应性,减少气道上皮中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润,调节IL-17介导的炎症反应,在哮喘等呼吸系统疾病治疗中具有一定的前景^[35]。已有动物试验显示,粘膜吸收途径应用分枝杆菌疫苗能够引起中和血清抗体和细胞介导的免疫反应以及粘膜分泌IgA抗体,且雾化吸入给药可能会介导更强烈的细胞免疫^[36]。

临床试验也肯定了雾化吸入分枝杆菌疫苗的有效性和安全性。目前国内外已有多篇雾化吸入分枝杆菌疫苗治疗哮喘的临床研究,结论显示分枝杆菌疫苗可以改善哮喘症状,减轻气道高反应性,同时可避免局部注射造成的不良反应,可用于成人和儿童^[37-38]。但至今尚无分枝杆菌疫苗治疗病毒性肺炎的报告。最新研究发现COVID-19患者存在免疫系统失衡,表现为T细胞减少且衰竭。分析其原因可能是IL-10、IL-6和 α -TNF等细胞因子导致^[39]。多种免疫制剂有效也佐证了这一点。这些研究都为灭活分枝杆菌疫苗治疗COVID-19提供了可能性。

2020年2月20日,广西北海市人民医院申请注册了“雾化吸入注射用母牛分枝杆菌治疗新冠病毒(COVID-19)感染性肺炎的疗效评估及防治呼吸道病毒感染的机制研究”。计划入组60例患者进行随机平行对照试验,30例试验组雾化吸入灭活分枝杆菌疫苗,30例对照组雾化吸入生理盐水。虽然入组病例数较少,仍然期待该试验能有好的结果。

2.6 间充质干细胞外泌体

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是具有向成骨和成脂肪等多向分化能力的成体干细胞,MSC被主要通过产生外泌体来发挥组织修复作用^[40]。MSC外泌体(MSC-sEV)直径约40~100 nm,含有多种细胞膜成分以及miRNA等调控物质,与间充质干细胞的作用特点类似,具有促进组织修复、免疫抑制、神经保护等多项生物学功能^[41]。体外试验表明其可能应用于免疫性疾病、组织损伤、心血管疾病、呼吸系统疾病等的治疗^[42-43]。在呼吸系统疾病方面,有动物实验表明,MSC-sEV在注入体内后,定植于肺部,通过定向分化为肺部细胞,可以起到修复损伤的作用,还可以改善哮喘气道炎性反应、减缓气道重塑并减少气道炎性浸润^[44-45]。此外,骨髓间充质干细胞能够减轻高压氧、放疗治疗、内毒素等多种体内外原因导致的慢性肺损伤,其机制与干细胞入驻肺部更新细胞有关^[45-46]。MSC-sEV为水溶性小分子物质,雾化吸入给药可能有助于药物直接作用于靶部位,目前已有MSC-sEV雾化吸入疗法治疗肺纤维化的动物实验,结果显示治疗后可以重建正常肺泡结构,减少胶原积累和成纤维细胞增殖,帮助肺组织再生^[47]。

目前,我国共有6种间充质干细胞新药已获得临床新药研究申请,涉及疾病包括膝骨关节炎、移植物抗宿主病、慢性创面(糖尿病溃疡等)、溃疡性结肠炎和缺血性脑卒中^[48]。最新的研究表明MSC-sEV可以通过多种机制治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS),国外已经开展相关临床试验。美国5个医学中心招募的60位中度到重度ARDS患者接受单次静脉注射间充质干细胞后,未发生严重副作用,有效性试验正在进一步开展中^[49]。我们知道SARS的致病病毒(SARS-CoV)和MERS的致病病毒(MERS-CoV)引起的重症肺炎通常与病毒快速复制而引起的ARDS相关。而SARS-CoV-2是和SARS-CoV及MERS-CoV高度同源的冠状病毒,这为MSC-sEV治疗COVID-19提供了可能性。

《军队支援湖北医疗队新型冠状病毒病诊疗方案》(试行第二版)中提到“间充质干细胞过继转移”可应用于COVID-19治疗,人脐带血或宫血来源的间充质干细胞过继转移正在临床试用,个别患者见到明显疗效,但还有待进一步证实^[50]。截至2020年3月15日,共有14项MSC治疗COVID-19的临床试验在国家临床试验中心注册,其中雾化吸入疗法1项。

目前尚未发现MSC-sEV用于临床的雾化研究。2020年2月28日,上海大学、首都医科大学等多家机构联合招募了7名COVID-19患者接受MSC移植治疗,14天后7名患者的肺功能得到显著改善,且没有明显的不良反应^[51]。期望无锡市第五人民医院应用MSC-sEV雾化吸入疗法治疗COVID-19的研究也能得到理想的结果。

2.7 吸入用乙酰半胱氨酸溶液

目前,表1已注册的7种使用雾化吸入疗法治疗COVID-19的临床试验中,只有吸入用乙酰半胱氨酸溶液有雾化吸入使用的剂型。乙酰半胱氨酸为黏痰溶解药,其作用机制为乙酰半胱氨酸分子结构中的巯基基团使粘蛋白分子复合物间的双硫键断裂,降低痰液黏度,使痰容易咳出。研究^[52]表明,乙酰半胱氨酸雾化吸入疗法在治疗慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病和特发性肺间质纤维化方面具有良好的有效性和安全性,可有效提高临床症状改善率和降低急性加重频率,长期使用可减少慢性支气管炎发作人数和医疗成本,且经济性良好。乙酰半胱氨酸也广泛应用于COVID-19的经验治疗,但到

目前为止,已注册临床试验的华中科技大学同济医学院附属协和医院对计划入组60例患者观察雾化吸入乙酰半胱氨酸的疗效尚未发表相关报道。

2.8 其他与COVID-19相关的治疗药物

据了解,除前述进入临床试验的7种药物外,还有一些雾化吸入制剂也应用于COVID-19的临床治疗中,如硫酸沙丁胺醇雾化吸入剂、布地奈德雾化吸入剂等,主要用于经验性的对症治疗。鉴于这些制剂的研究较为全面且临床较为常用,在此不详细介绍。

3 雾化吸入疗法的药学监护

雾化装置有小容量雾化器(Small Volume Nebulizer, SVN)、定量吸入器(Metered Dose Inhaler, MDI)和干粉吸入器(Dry Powder Inhaler, DPI)。其中,临床最常用的是SVN,主要包括喷射雾化器、超声雾化器和振动筛孔雾化器^[53]。理论上,无论使用何种雾化器,只要正确使用,所达到的临床效果近似。但由于COVID-19相关疾病和药物特点,为了保障临床用药的安全性和有效性,特梳理需要重点监护的环节。

3.1 COVID-19患者雾化吸入装置的选择及气溶胶污染的防范

COVID-19为传染性较强的疾病,雾化吸入疗法的雾粒可形成气溶胶,使用时还需要考虑气溶胶污染的风险。气溶胶污染包括雾化器和吸入药物的污染以及病原体在人群中的传播。COVID-19疫情期间可能造成SARS-CoV-2的传播^[54]。为了减少气溶胶污染,综合中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组发布的《成人重症新型冠状病毒肺炎患者气道管理推荐意见(试行)》^[55]和中华医学会临床药学分会发布的《雾化吸入疗法合理用药专家共识》^[56],对于疑似或确诊COVID-19的患者,笔者建议:①应尽量避免使用SVN雾化治疗,选择DPI或者MDI+储雾罐。储存药液的雾化罐及呼吸管道、雾化面罩等应及时消毒,专人专用,用后按医疗废物处理;②如果确实需要使用SVN时,首选咬嘴接口,以减少气溶胶在鼻腔内的沉积;③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;④治疗过程中需密切观察患者,防止气道痉挛的发生;⑤尽量使用单剂量药物,避免多剂量药物开瓶后的储存及使用存在的污染风险;⑥对于机械通气的患者,宜首选振动筛孔雾化

器,使用带雾化功能的呼吸机,呼气端加用过滤器;⑦实施雾化治疗是一项高风险操作,操作者需要严格佩戴个人防护设备。

3.2 雾化吸入注射剂的风险评估

雾化吸入疗法对雾化药物颗粒的直径有严格要求,因为雾化颗粒直径对药物沉积部位有直接影响,实现治疗效果的关键是希望尽可能多的雾粒可以到达肺部。一般来说,有效雾化颗粒直径应在0.5~10 μm 。其中粒径5~10 μm 的雾粒主要沉积在口咽部,粒径3~5 μm 的雾粒主要沉积在肺部,粒径<3 μm 的雾粒约50%~60%沉积在肺泡^[57]。本文介绍的7种药物只有乙酰半胱氨酸有雾化吸入剂型,其余6种药物均使用静脉制剂进行雾化,会存在一定的风险。首先,静脉制剂中常含有酚、亚硝酸盐等添加剂,吸入后可诱发哮喘发作。其次,非雾化吸入制剂的药物可能无法达到有效雾化颗粒的要求,不能经呼吸道清除而沉积在肺部,增加肺部感染的发生率。因此,建议临床应用之前应详细咨询药品生产商,了解药物制剂的各项参数,评估其用于雾化吸入的风险。此外需要注意的是,超声雾化方法不宜选择含蛋白质或肽类药物的雾化治疗,也不应用于混悬液的雾化治疗。因此,从药物类别来说, α -干扰素、灭活分枝杆菌疫苗、注射用重组病毒巨噬细胞炎性蛋白、MEC-sEV均不宜应用超声雾化方法,同时还需考虑气溶胶污染的风险。为了保障临床用药安全,建议蛋白质或肽类药物尽量避免使用SVN雾化治疗,可以使用DPI或者MDI+储雾罐,如果确实需要使用SVN雾化治疗,应选择喷射雾化器、振动筛孔雾化器^[58]。

3.3 严密观察雾化吸入治疗的不良反应

雾化吸入过程中,患者可出现口干、恶心、气促、心悸、呼吸困难、胸闷、血氧饱和度下降及雾化器咬口的摩擦对皮肤黏膜的损伤等不良反应。这些不良反应可能与药物有关,也可能与呼吸过度通气等有关。临床药师应注意甄别是否为药物引起,如果因药物引起,应根据严重程度进行相应对症处理。

3.4 雾化吸入治疗后注意事项

针对雾化吸入疗法,应提前对患者进行相关用药教育,培训患者在雾化吸入治疗完成后,重点进行如下处理,主要包括:①吸入后应漱口,使用面罩者应及时洗脸,或用湿巾擦干口鼻部以下的雾

珠,以防残留雾滴刺激口鼻引起皮肤过敏或受损,避免药物进入眼睛。婴幼儿面部皮肤较薄,血管丰富,残留药液更易被吸收,需及时洗漱。②年幼儿童可用棉球蘸水擦拭口腔后,再适量喂水。③有痰的患者,应及时翻身拍背有助于使粘附于气管、支气管壁上的痰液脱落,保持呼吸道通畅^[58]。

3.5 根据药物特点进行重点监护

临床治疗过程中应根据发现的药物不良反应、注意事项和药物相互作用进行药学监护。如氯喹主要经过 CYP1A1、CYP2D6、CYP3A4 和 CYP2C8 酶系的代谢,故与这几种酶的抑制剂(克拉霉素、胺碘酮、吡格列酮等)联用时可能会增加药物的血药浓度,并进而导致药物作用时间延长和增加不良反应的发生^[59]。《磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识》^[60]建议使用氯喹治疗 COVID-19 时,禁止合并使用喹诺酮类、大环内酯类等抗菌药物,以免发生 QT 间期延长甚至导致尖端扭转室速;同时建议避免与洋地黄类药物、抗心律失常药物(普鲁卡因胺、胺碘酮等)、多潘立酮、三环类抗抑郁药等联用。注册临床研究涉及的雾化吸入 α -干扰素、灭活分枝杆菌疫苗、喜炎平注射液、注射用重组病毒巨噬细胞炎性蛋白和 MEC-sEV 均可能引起过敏样症状,包括发热、疲乏、肌痛、头痛等流感样症状,用药过程注意监测并对症处理。

4 结语

目前 COVID-19 的药物治疗方案主要为经验治疗,尚未发现特效药,也未发现有明确疗效的预防性药物。多种药物临床试验正在开展中,期望能筛选出可能对新型冠状病毒有效的药物。雾化吸入疗法对呼吸道局部组织有较强的直接作用或药效,甚至优于口服同种药物的效能,尤其全身副作用相对于其他给药方式小,是较为理想的给药方式。本文对目前注册临床试验的吸入制剂进行了阐述,期待这些临床试验能够筛选出安全有效的药物,为进一步规范的大规模研究提供参考。

同时,笔者也注意到 vMIP 的临床前的药理毒理研究还不充分,氯喹注射液雾化吸入给药也缺乏证据和质量保证体系,在临床应用中可能存在未知的风险。综上所述,建议临床一线工作者在应用雾化吸入疗法之前,全面了解药物相关信息,综合考虑药物的制剂特点和不良反应,评估并防范雾化用

药的风险,并在治疗过程中加强监测。

参考文献:

- [1] Zhu Z, Zheng J, Wu Z, et al. Clinical Practice of Nebulized Therapy in China: A National Questionnaire Survey[J]. J Aerosol Med Plum Drug Deliv, 2014, 27(5): 386-391.
- [2] Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, et al. Interferon Alfacon-1 Plus Corticosteroids in Severe Acute Respiratory Syndrome: A Preliminary Study[J]. JAMA, 2003, 290(24): 3222-3228.
- [3] Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA, et al. A Systematic Review of Therapeutic Agents for the Treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) [J]. Travel Medicine and Infectious Disease, 2019, 30: 9-18.
- [4] 陈岷,童荣生,边原,等.皮下注射 α -干扰素治疗 2019 年新型冠状病毒的循证快速评估[J].医药导报,2020, [Epub ahead of print]. <http://www.yydbzz.com/CN/news/news771.shtml>.
- [5] 楚建平,陈峰,李胜利,等. α -干扰素雾化吸入治疗小儿呼吸道病毒感染 80 例疗效观察[J].陕西医学杂志,2001,30(7): 426-427.
- [6] 申昆玲,张国成,尚云晓,等.重组人干扰素- α 1b 在儿科的临床应用专家共识[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(16): 1214-1219.
- [7] 童竟亚.医学免疫学与微生物学[M].第三版.北京:人民卫生出版社,1994: 178.
- [8] 邓远杰,王亚亭,李长春.干扰素雾化吸入治疗毛细支气管炎疗效及安全性 Meta 分析[J].安徽医药,2016,20(6): 1165-1170.
- [9] 陈灿,马丽萍,张蕾,等.重组人干扰素 α 1b 注射液雾化吸入辅助治疗婴幼儿毛细支气管炎疗效和安全性的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(6): 806-810.
- [10] 国家卫生健康委办公厅.国卫办医函[2020]184号 新型冠状病毒感染的肺炎防控方案(第七版)[EB/OL].(2020-03-03)[2020-03-12]. http://211.136.65.146/cache/www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf?ich_args2=113-12135902030349_f32a0b9f

- 969d8670abb9ee3d42d8e898_10001002_9c896c2fdecaf3d69e33518939a83798_0ad7c3e0d3161a7f69a04f61b3ce861b.
- [11] Boshoff C, Endo Y, Collins PD, et al. Angiogenic and HIV-Inhibitory Functions of KSHV-Encoded Chemokines[J]. *Science*, 1997, 278 (5336) : 290-294.
- [12] Colobran R, Pedrosa E, Carretero-Iglesia L, et al. Copy Number Variation in Chemokine Superfamily: The Complex Scene of CCL3L-CCL4L Genes in Health and Disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 162 (1) : 41-52.
- [13] Kledal TN, Rosenkilde MM, Coulin F, et al. A Broad-Spectrum Chemokine Antagonist Encoded by Kaposi's Sarcoma-Associated Herpes Virus[J]. *Science*, 1997, 277 (5332) : 1656-1659.
- [14] Rubant S, Ludwig RJ, Pfeffer J, et al. Eukaryotic Expression of the Broad-Spectrum Chemokine Receptor Antagonist vMIP-II and its Effects on T-Cell Function in Vitro and in Vivo[J]. *Exp Dermatol*, 2006, 15 (8) : 634-642.
- [15] Wen T, Xu W, Liang L, et al. Clinical Efficacy of Andrographolide Sulfonate in the Treatment of Severe Hand, Foot, and Mouth Disease (HFMD) Is Dependent upon Inhibition of Neutrophil Activation[J]. *Phytotherapy Research*, 2015, 29 (8) : 1161-1167.
- [16] 王璐, 赵烽, 许卉, 等. 喜炎平注射液对巨噬细胞分泌炎性因子的影响[J]. *中药药理与临床*, 2008, 24 (1) : 36-39.
- [17] 陈宏, 柳琳琳, 米瑜欣, 等. 雾化吸入喜炎平治疗小儿重症肺炎的临床研究[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32 (15) : 3520-3522.
- [18] 刘丹, 廖慨慨. 喜炎平注射液超声雾化治疗慢性咽喉炎的疗效评价[J]. *全科口腔医学杂志(电子版)*, 2019, 6 (35) : 194.
- [19] 刘纯, 郑定容, 王春鹏. 喜炎平雾化吸入治疗过敏性咳嗽患儿的临床效果[J]. *医疗装备*, 2019, 32 (14) : 72-73.
- [20] 时晓亚, 周甜, 陈富超. 喜炎平与利巴韦林雾化吸入治疗儿童呼吸道感染: 随机对照研究的meta分析[J]. *国际中医中药杂志*, 2014, (11) : 974-977.
- [21] 陈媛媛, 谢雁鸣, 廖星. 喜炎平注射液符合说明书适应症用药安全性的系统评价[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41 (18) : 3463-3472.
- [22] 杨小玲, 程帆, 李志勇, 等. 喜炎平注射液与溶媒配伍稳定性研究[J]. *中华中医药杂志*, 2012 (5) : 1415-1417.
- [23] Al-Bari MA. Chloroquine Analogues in Drug Discovery: New Directions of Uses, Mechanisms of Actions and Toxic Manifestations from Malaria to Multifarious Diseases[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70 (6) : 1608-1621.
- [24] Gonzalez-Dunia D, Cubitt B, de la Torre JC. Mechanism of Borna Disease Virus Entry into Cells[J]. *J Virology*, 1998, 72 (1) : 783-788.
- [25] Rodrigo D, Luiza H, Paula P, et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models[J]. *Viruses*, 2016, 8 (12) : E322.
- [26] Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, et al. In Vitro Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus by Chloroquine[J]. *Biochem Biophys Res Communications*, 2004, 323 (1) : 264-268.
- [27] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in Vitro[J]. *Cell Res*, 2020, 30 (3) : 269-271.
- [28] 国家中医药管理局办公室, 国家卫生健康委员会办公厅. 国卫办医函(2020)145号 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-12]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df3517da8aefc2.s.html>.
- [29] 李少强, 孙雪林, 胡欣. 治疗新冠肺炎, 羟氯喹是否比氯喹更合适? [J]. *中国合理用药探索*, 2020, 17 (3) : 1-6.
- [30] 纪树国. 氯喹雾化治疗哮喘临床研究[J]. *空军总医院学报*, 1993, (1) : 17.
- [31] Moliva JI, Turner J, Torrelles JB. Immune Responses to Bacillus Calmette-Guérin Vaccination: Why Do They Fail to Protect Against Mycobacterium Tuberculosis? [J]. *Front Immunol*, 2017, (8) : 407.
- [32] 卢锦标. 结核灭活疫苗的临床研究进展[J]. *微生物学免疫学进展*, 2019, 47 (4) : 69-74.
- [33] Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, et al. Suppression of Airway Eosinophilia by Killed Mycobacterium Vaccae-Induced Allergen Specific Regulatory T-cells[J]. *Nat Med*, 2002, 8 (6) : 625-629.
- [34] Wang P, Zhang G, Qin X, et al. Inhibition of Allergen-

- Induced Airway Remodeling by Neonatal Bacillus Calmette–Guerin Vaccination is Associated with Interferon Gamma–Producing T Cells but Not Regulatory T Cells in Mice[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 107 (2): 163–170.
- [35] Hopfenspirger MT, Agrawal DK. Airway Hyperresponsiveness, Late Allergic Response, and Eosinophilia Are Reversed with Mycobacterial Antigens in Ovalbumin Pre–Sensitized Mice[J]. *J Immunol*, 2002, 168, 2516–2522.
- [36] Levine MM, Dougan G. Optimism Over Vaccines Administered via Mucosal Surfaces[J]. *Lancet*, 1998, 351 (9113): 1375–1376.
- [37] Zhong J, Guo S, Li C, et al. Therapeutic Effects of Inhaled Inactivated Mycobacterium Phlei in Adult Patients with Moderate Persistent Asthma[J]. *Immunotherapy*, 2002, 4 (4): 383–387.
- [38] Ming M, Li C, Luo Z, et al. Effect of Inhaled Inactivated Mycobacterium Phlei in Children with Moderate Asthma[J]. *Immunotherapy*, 2013, 5 (2): 191–197.
- [39] Bo D. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID–19)[J]. medRxiv, [published online ahead of print, 2020 Feb 20]. DOI: 10.1101/2020.02.18.20024364.
- [40] Meirelles LD, Fontes AM, Covas DT, et al. Mechanisms Involved in the Therapeutic Properties of Mesenchymal Stem Cells[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20 (5/6): 419–427.
- [41] Dougherty JA, Muhamad M, Naresh K, et al. Potential Role of Exosomes in Mending a Broken Heart: Nanoshuttles Propelling Future Clinical Therapeutics Forward[J]. *Stem Cells International*, 2017: 1–14.
- [42] Fang T, Lv H, Lv G, et al. Tumor–Derived Exosomal Mir–1247–3p Induces Cancer–Associated Fibroblast Activation to Foster Lung Metastasis of Liver Cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 191.
- [43] Inamdar AC, Inamdar AA. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Lung Disorders: Pathogenesis of Lung Diseases and Mechanism of Action of Mesenchymal Stem Cell[J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39 (8): 315–327.
- [44] de Castro LL, Xisto DG, Kitoko JZ, et al. Human Adipose Tissue Mesenchymal Stromal Cells and Their Extracellular Vesicles Act Differentially on Lung Mechanics and Inflammation in Experimental Allergic Asthma[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8 (1): 151.
- [45] Chimenti L, Luque T, Bonsignore MR, et al. Pre–treatment with Mesenchymal Stem Cells Reduces Ventilator–Induced Lung Injury[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40 (4): 939–948.
- [46] Horie S, Laffey JG. Recent Insights: Mesenchymal Stromal/Stem Cell Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *F1000Res*, 2016, 28:5.
- [47] Dinh PC, Paudel D, Brochu H, et al. Inhalation of Lung Spheroid Cell Secretome and Exosomes Promotes Lung Repair in Pulmonary Fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 1064.
- [48] 国家临床试验注册中心. 获得批件的间充质干细胞新药 [EB/OL]. [2020–03–18]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service>.
- [49] Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, et al. Treatment with Allogeneic Mesenchymal Stromal Cells for Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (START Study): A Randomised Phase 2a Safety Trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (2): 154–162.
- [50] 军队前方专家组. 军队支援湖北医疗队新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第二版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43. DOI: 10.3760/cma.j.112147–20200315–00338.
- [51] Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2–mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID–19 Pneumonia[J]. *Aging Dis*, 2020, 11 (2): 216–228.
- [52] 李少强, 赵紫楠, 王其琼, 等. N–乙酰半胱氨酸的快速卫生技术评估[J]. *中国药业*, 2020, 29 (3): 1–4.
- [53] Lavorini F, Buttini F, Usmani OS. 100 Years of Drug Delivery to the Lungs[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 260: 143–159.
- [54] Vasal S, Tamam R, Marty N, et al. Microbiologic Contamination Study of Nebulizers After Aerosol Therapy in Patients with Cystic Fibrosis[J]. *Am J Info Control*, 2000, 28(5): 347–351.
- [55] 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组, 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会. 成人重症新型冠状病毒肺炎患者气道管理推荐意见 (试行) [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100 (00): E004–E004. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 0376–2491.2020.0004.

- [56] 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)[J]. 医药导报, 2019, 38(2): 135-139.
- [57] Callaghan C, Barry PW. The Science of Nebulised Drug Delivery[J]. Thorax, 1997, 52(Suppl 2): S31-S44.
- [58] 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): 2696-2707.
- [59] Sortica VA, Lindenau JD, Cunha MG, et al. The Effect of Snps in CYP450 in Chloroquine/Primaquine Plasmodium Vivax Malaria Treatment[J]. Pharmacogenomics, 2016, 17(17): 1903-1911.
- [60] 广东省科技厅及广东省卫生健康委磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, (3): 185-188.

(收稿日期 2020年3月19日 编辑 邹宇玲)