

• 综述 •

呼吸机相关性肺炎的抗生素雾化吸入治疗

李虎 杨春辉 唐建国

【关键词】 呼吸机相关性肺炎； 雾化吸入疗法； 多重耐药菌

呼吸机相关性肺炎(VAP)是机械通气患者常见的并发症和重要的死亡原因。尤其是在重症监护病房(ICU)中有很高的发病率和病死率。目前对VAP尚无统一的诊断标准,国内外通常在使用呼吸机 ≥ 48 h后,根据临床症状、体征、影像学表现、细菌学结果综合考虑作为VAP的诊断依据,如体温 ≥ 38.0 °C,肺部可闻及湿啰音,气道内脓性分泌物,白细胞计数 $> 10 \times 10^9/L$,X线胸片提示浸润性阴影等^[1]。中华医学会重症医学分会颁布的机械通气临床应用指南(2006)中也确定病原菌对指导VAP治疗有重要作用。痰培养是临床上最常用的方法,但在采集标本时易受到上呼吸道正常菌群污染。其他方法如经纤维支气管镜(纤支镜)取痰、防污染样本毛刷(PSB)、支气管肺泡灌洗(BAL)等亦为常用。蔡少华等^[2]评价了保护性毛刷盲取技术结合细菌定量培养对VAP病原学诊断的价值,结果表明其与纤支镜引导保护性毛刷结合细菌定量培养具有相似的灵敏度和特异度,且具有操作简单、安全性高和费用低等优点。

VAP作为院内感染的一种类型,其病原菌在不同医院地区分布不尽相同,但都是以条件致病菌为主,如铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、不动杆菌属、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)等,而该类细菌又多为多重耐药菌(MDR),导致使用常规疗法治疗VAP的困难。

希腊药剂师Pedanus Discorides发明了雾化吸入疗法^[3]。20世纪八九十年代,雾化吸入疗法主要用于治疗和预防肺囊性纤维化(CF)合并铜绿假单胞菌

感染,很少用于治疗VAP;目前临床上也多用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。通过检索国内外相关文献,对雾化吸入抗生素治疗VAP进行综述。

1 雾化吸入抗生素治疗VAP的依据

VAP的病原菌多为MDR,且以革兰阴性(G⁻)菌为主,如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌及不动杆菌属等^[4],该类细菌对常用抗生素不敏感,常规剂量静脉用药难以在感染灶内达到有效的药物浓度,而敏感抗生素如氨基糖苷类、多黏菌素类、万古霉素等虽然可以起到一定抗菌作用,但其治疗窗口较窄,易导致肾毒性和神经毒性等,从而限制了其广泛应用。雾化吸入抗生素作为局部用药的一种方式,可以将药物通过气道直接输送到肺内并到达病灶,提高肺内的药物浓度,达到治疗VAP的目的。不仅如此,雾化吸入抗生素在增加肺内药物浓度的同时,对血液中的药物浓度影响却很小,这样不仅可以减少全身用药的剂量,而且避免了由于某些药物治疗窗口较窄而引起的毒副作用(肾毒性、神经毒性等)。种种研究表明,通过气道雾化使用抗生素,气道分泌物中药物浓度是其体外最低抑菌浓度(MIC)的20~100倍^[5]。Palmer等^[6]的一项研究中使用雾化器雾化阿米卡星(400 mg, 8 h 1次)和庆大霉素(80 mg, 8 h 1次),结果发现痰中阿米卡星浓度在(474.0±55.0)~(5 353±496.0) mg/L,庆大霉素浓度在(289.0±42.4)~(1 179±394.5) mg/L,除1例肾衰竭患者外(血清阿米卡星浓度为8.7 μg/L),其余患者的血清药物浓度极低,以致通过常规检测方法无法测出。而Luyt等^[7]也证实了雾化吸入阿米卡星治疗G⁻菌引起VAP患者时可以在肺泡灌洗液中达到很高的药物浓度,这一浓度要比阿米卡星治疗G⁻菌所需的MIC要高。Luyt等^[9]的另一项有关雾化吸入阿米卡星的药代动力学试验亦显示,雾化吸入阿米卡星可以在肺内达到很高的药物浓度,

而血清中的药物浓度却很低。该试验对28例G⁻菌致VAP患者用肺部药物输送系统(PDDS)雾化阿米卡星(400 mg, 12 h 1次),结果显示,患者血清阿米卡星浓度的中位数为0.85 mg/L(0.67~1.01 mg/L),肺泡上皮细胞衬液(ELF)中药物浓度中位数为976.1 mg/L(135.7~16 127.6 mg/L),远高于阿米卡星对任何耐药菌抑制90%细菌生长的最低药物浓度(MIC₉₀)。

亦有动物实验研究雾化吸入抗生素和静脉使用抗生素时气道内药物浓度的差异。Goldstein等^[8]采用大肠杆菌接种制备18只支气管肺炎猪模型,其中10只超声雾化吸入阿米卡星(45 mg/kg),8只静脉使用阿米卡星(15 mg/kg),两次给药后评估两组猪肺组织中阿米卡星浓度,结果显示,到达支气管树的阿米卡星浓度为总量的(38±6)%;雾化吸入阿米卡星时肺组织中药物浓度是静脉使用时的3~30倍,且该浓度受肺组织病变严重程度的影响[中度支气管肺炎(188±175) μg/g,重度支气管肺炎(40±65) μg/g],故认为雾化吸入阿米卡星在肺组织中沉积量要远大于静脉使用阿米卡星。

2 雾化吸入抗生素治疗VAP的疗效

目前对于VAP的治疗仍以静脉用抗生素为主,有效的经验性用药可以缩短VAP患者的住院时间及降低病死率^[9];问题是有效的静脉使用联合雾化吸入抗生素是否可以进一步降低VAP患者的病死率?雾化吸入抗生素可以使气道分泌物中的药物浓度达到其体外MIC的20~100倍而不增加血清药物浓度,这为使用雾化吸入抗生素治疗VAP奠定了理论基础。VAP的常见病原菌可以分为G⁻杆菌和革兰阳性(G⁺)球菌两大类。G⁻杆菌包括铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等,G⁺球菌有MRSA、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)和各类肠球菌。目前,对G⁻杆菌所致VAP可选用的雾化

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.01.018

基金项目:复旦大学青年骨干科研启动基金资助项目(08L19)

作者单位:200240 复旦大学附属上海市第五人民医院 ICU

通信作者:唐建国, Email: tangjianguo@5thhospital.com

抗生素有氨基糖苷类和多黏菌素类,而对于 G⁺球菌所致 VAP 多使用万古霉素雾化吸入治疗。

2.1 氨基糖苷类抗生素雾化吸入治疗:氨基糖苷类抗生素为浓度依赖性抗生素,抗菌谱广,对各类 G⁻杆菌和部分 G⁺球菌具有良好的抗菌活性,甚至对某些结核分支杆菌亦具有一定的抑制作用,但是此类抗生素的治疗窗口窄,易导致肾毒性和耳毒性,从而限制了其在临床上的广泛应用。目前,雾化吸入此类抗生素治疗 VAP 主要集中于使用阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素等。

Palmer 等^[10]在一项研究雾化吸入抗生素治疗呼吸机相关性支气管炎(VAT)的临床随机对照试验(RCT)中,根据革兰染色,其中阴性菌选用庆大霉素雾化(80 mg, 8 h 1 次)。结果显示,雾化庆大霉素较对照组可降低 VAP 和耐药菌的发生率,减少全身使用抗生素剂量,缩短呼吸机使用时间。Palmer 等^[4]另一项观察性研究中,采用雾化吸入庆大霉素(80 mg)和阿米卡星(400 mg)治疗 MDR 引起的 VAP 患者,结果显示气道雾化吸入抗生素可显著减少气道分泌物量($P=0.002$)和痰中的细菌含量。

2.2 多黏菌素类抗生素雾化吸入治疗:多黏菌素类抗生素为多肽类抗生素,对 G⁻杆菌具有强大的抗菌作用,耐药的铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、鲍曼不动杆菌等往往对该类抗生素亦敏感,但多黏菌素类抗生素的肾毒性较大,限制了其全身性应用。目前,多黏菌素类抗生素常用雾化药物为黏菌素和多黏菌素 B。

黏菌素即多黏菌素 E,是目前研究最多的、用于雾化的多黏菌素类抗生素之一。Michalopoulos 等^[11]一项前瞻性研究以雾化吸入黏菌素作为辅助疗法治疗 MDR 引起的 VAP,60 例危重症患者平均急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分为 16.7 分,病原菌有鲍曼不动杆菌(37 例)、铜绿假单胞菌(12 例)和肺炎克雷伯杆菌(11 例)。结果显示,有 83.3%(50/60)的患者获得了临床改善和细菌学改善,病死率为 25%,归因病死率为 16.7%。故认为危重症患者可以雾化使用黏菌素作为辅助疗法治疗 MDR 引起的 VAP。Kwa 等^[12]使用黏菌素治疗 21 例鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌感染的肺炎患者,结果显示临床反应率和细菌学反应率分别为

57.1% 和 85.7%,故认为雾化黏菌素治疗 MDR 引起的肺炎是安全和有效的。Michalopoulos 等^[13]在一项小样本回顾性分析研究中使用雾化吸入黏菌素治疗 8 例院内获得性肺炎患者,其中 4 例痊愈,3 例好转,仅 1 例死于脓毒性休克和多器官功能衰竭(MOF),由于该研究只是小样本病例分析,未设置试验组和对照组,试验结果有一定的局限性。于江泉等^[14]使用多黏菌素 E 雾化吸入辅助治疗 MDR G⁻菌感染所致的 VAP,证实其有较好的临床效果和细菌清除率($P<0.05$)。Aoki 等^[15]在一项联合黏菌素疗法治疗铜绿假单胞菌引起肺炎疗效的动物实验中,通过鼻内注射铜绿假单胞菌并置于高氧环境下造成肺损伤模拟小鼠 VAP。结果显示,黏菌素除具有最强抗铜绿假单胞菌活性外,其联合利福平亦有最大的协同效应,并且联合鼻内用药具有最高的生存率。从而得出结论:黏菌素联合疗法治疗铜绿假单胞菌感染是一项很重要的治疗策略,尤其是治疗肺炎;黏菌素联合利福平鼻内用药不仅可以增加联合抗菌效应,而且可以阻碍脂多糖(LPS)的产生。

2.3 万古霉素雾化吸入治疗:万古霉素类抗生素主要包括万古霉素和去甲万古霉素两种类型,其化学结构相似,属糖肽类抗生素,其中后者为国内研发的产品。万古霉素类抗生素具有水溶性好、性质稳定等优点,对各类 G⁺球菌(MRSA、MRCNS、肠球菌)具有强大的抗菌活性;同样,万古霉素类抗生素也具有一定的肾毒性和耳毒性。目前使用雾化吸入万古霉素治疗 VAP 的相关研究较少。同是 Palmer 等^[10]的 RCT,针对 G⁺菌使用万古霉素(120 mg)雾化吸入治疗 VAP,结果显示,与对照组相比,雾化吸入万古霉素同样可以降低 VAP 和耐药菌的发生率,减少全身使用抗生素的量和缩短呼吸机使用时间。

Ioannidou 等^[16]一项关于通过呼吸道使用抗生素治疗院内感染性肺炎的荟萃分析(Meta 分析)也显示了雾化吸入抗生素治疗 VAP 的优势。该研究通过检索相关数据库收集了 1950 年至 2007 年的 5 个 RCT,在分析时同时采用了固定效应模型和随机效应模型,无论是对意向治疗(ITT)患者还是临床评估(CE)患者进行分析,与对照组相比,治疗成功率都具有统计学意义(ITT 患者:固定效

应模型的相对比值比(OR)为 2.39, 95%可信区间(95%CI)为 1.29~4.44, 随机效应模型的 OR 为 2.75, 95%CI 为 1.06~7.17; CE 患者:固定效应模型的 OR 为 3.14, 95%CI 为 1.48~6.70, 随机效应模型的 OR 为 3.07, 95%CI 为 1.51~8.19;但在病死率、细菌清除率、毒性反应发生率方面,试验组与对照组比较差异无统计学意义。从而得出结论:不能否认通过气道应用抗生素治疗院内感染性肺炎是有益的。

3 雾化吸入抗生素治疗 VAP 对细菌耐药性的影响

早期的临床研究对于雾化吸入抗生素也能产生细菌耐药持有两种不同的观点:一种观点是雾化疗法可以降低耐药菌的发生率,其依据是 Klick 等^[17]采用雾化吸入多黏菌素 B 预防 VAP,经过 2 个月的治疗周期以及 2 个月的洗脱期,结果发现铜绿假单胞菌的定植率和 VAP 发生率明显降低;另一种观点是雾化疗法能增加细菌耐药性的发生率,其依据是 Feeley 等^[18]同样使用多黏菌素 B 预防和治疗 VAP,结果发现高耐药菌的发生率增高,且该菌株引起 VAP 患者的病死率也增高,因此认为雾化吸入抗生素疗法是一种“危险的治疗方法”。近期的临床研究也有关于雾化吸入抗生素疗法对细菌耐药性影响的阐述。这些研究的共同特点是:虽然雾化抗生素疗法可以导致耐药菌的产生,但是与全身用抗生素相比,其耐药菌发生率要低得多。Ioannidou 等^[16]的 Meta 分析所包含的 5 个 RCT 中,有 3 项试验提供了有关耐药菌的数据,在 46 例接受雾化治疗的患者中,有 3 例(6.5%)发现耐药菌的产生。Falagas 等^[19]一项关于通过呼吸道使用抗生素预防 VAP 的 Meta 分析中,包含了 5 个 RCT 和 3 个前瞻性研究,6 项研究未发现耐药菌的产生。Palmer 等^[10]的 RCT 亦提供了耐药菌的相关信息,安慰剂组 24 例患者中有 8 例在治疗过程中发现耐药菌的产生,试验组 19 例患者中无一例发现耐药菌的产生($P=0.0056$)。由此可见,雾化吸入抗生素并没有解决耐药菌产生的问题,只是降低了耐药菌产生的机会。

4 雾化吸入抗生素治疗 VAP 引起的不良反应

由于雾化吸入抗生素经气道吸入血的药物剂量很少,因此该类抗生素如

氨基糖苷类抗生素、万古霉素、多黏菌素等常见的毒性反应如肾毒性、神经毒性很少发生。Hallal 等^[20]一项实验性研究也证实,与全身用药组相比,雾化吸入妥布霉素组的肾毒性发生率更低。但是值得注意的是,仍有个别病例报道显示雾化吸入抗生素与肾毒性有一定的相关性^[21],尤其在儿童和严重肾衰竭患者。另外,雾化吸入抗生素较为常见的不良反应有咳嗽、支气管痉挛、哮喘发作、胸闷等,呃逆、构音障碍、精神障碍等临床上都有报道,应引起临床医师注意。Alothman 等^[22]一项试验研究了雾化吸入黏菌素时所出现的不良反应,结果显示雾化吸入黏菌素时,肺囊性纤维化和哮喘患者更易出现支气管痉挛。

5 总结

虽然有临床试验证明雾化吸入抗生素治疗 VAP 可以改善患者的临床症状与体征,降低外周血象,改善患者的影像学表现,但是该疗法尚未在临床得到广泛应用,并且美国胸科协会与疾病防控中心(ATS/CDC)也不推荐把雾化吸入抗生素治疗 VAP 作为首选^[23],只是建议“当细菌对全身使用抗生素耐药或者体外药敏试验细菌的 MIC 值较高时,雾化吸入疗法或许是一种有效的治疗策略”。相关试验数据显示气道分泌物中有较高药物浓度,但是雾化吸入抗生素是否能有效到达下呼吸道仍不能确定;而全身用药时肺实质却可以达到一定的药物浓度,这就为雾化吸入抗生素和静脉输注抗生素联合使用提供了理论基础,并且目前的临床试验也证实了联合用药的疗效要优于单一用药。因此在临床实践中,当 VAP 病原菌为 MDR 时,可以尝试使用雾化疗法联合全身用药治疗 VAP。但是由于关于此类的临床研究毕竟有限,缺乏大规模多中心临床试验的验证,需要有更多的、更严格的临床试验来评价该疗法的有效性、安全性等问题,并形成一套规范的治疗体系。

参考文献

[1] Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 867-903.
 [2] 蔡少华, 俞森洋, 张进川, 等. 盲式取材技术在呼吸机相关肺炎病原学诊断中的价值. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 599-602.
 [3] Deasanges JF. A history of nebulization. J Aerosol Med, 2001, 14: 65-71.

[4] 周菊芬, 蒋旭宏. 急诊科呼吸机相关性肺炎 300 株革兰阴性菌耐药性分析. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 438.
 [5] Palmer LB. Aerosolized antibiotics in critically ill ventilated patients. Curr Opin Crit Care, 2009, 15: 413-418.
 [6] Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, et al. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. Crit Care Med, 1998, 26: 31-39.
 [7] Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. Crit Care, 2009, 13: R200.
 [8] Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, et al. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166: 1375-1381.
 [9] 张铂, 秦英智. 经验性抗生素治疗呼吸机相关性肺炎的临床意义. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 119-120.
 [10] Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. Crit Care Med, 2008, 36: 2008-2013.
 [11] Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. Respir Med, 2008, 102: 407-412.
 [12] Kwa AL, Loh C, Low JG, et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis, 2005, 41: 754-757.
 [13] Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, et al. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Crit Care, 2005, 9: R53-59.
 [14] 於江泉, 郑瑞强, 林华, 等. 多黏菌素 E 雾化吸入治疗多药耐药革兰阴性杆菌感染呼吸机相关性肺炎的临床疗效评价. 中华医院感染学杂志, 2010, 20: 708-710.
 [15] Aoki N, Tatada K, Kikuchi Y, et al. Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas*

aeruginosa. J Antimicrob Chemother, 2009, 63: 534-542.
 [16] Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother, 2007, 60: 1216-1226.
 [17] Klick JM, Du Moulin GC, Hedley-Whyte J, et al. Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. I. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. J Clin Invest, 1975, 55: 514-519.
 [18] Feeley TW, Du Moulin GC, Hedley-Whyte J, et al. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. N Engl J Med, 1975, 293: 471-475.
 [19] Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, et al. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. Crit Care, 2006, 10: R123.
 [20] Hallal A, Cohn SM, Namias N, et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. Surg Infect (Larchmt), 2007, 8: 73-82.
 [21] Hoffmann IM, Rubin BK, Iskandar SS, et al. Acute renal failure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy. Pediatr Pulmonol, 2002, 34: 375-377.
 [22] Alothman GA, Ho B, Alsaadi MM, et al. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. Chest, 2005, 127: 522-529.
 [23] American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171: 388-416.

(收稿日期: 2010-01-21)

(本文编辑: 李银平)

更正
 本刊 2009 年 8 期第 488 页的
 论文第一作者尹海燕的工作单位
 应改为暨南大学医学院附属第四
 医院, 广州市红十字会医院中心
 ICU
 (本刊编辑部)

呼吸机相关性肺炎的抗生素雾化吸入治疗

作者: 李虎, 杨春辉, 唐建国, LI Hu, YANG Chun-hui, TANG Jian-guo
 作者单位: 复旦大学附属上海市第五人民医院ICU, 200240
 刊名: 中国危重病急救医学 **ISTIC PKU**
 英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE
 年, 卷(期): 2011, 23(1)

参考文献(23条)

1. Chastre J, Fagon JY Ventilator-associated pneumonia 2002
2. 蔡少华, 俞森洋, 张进川, 刘长庭, 钱桂生 盲式取材技术在呼吸机相关肺炎病原学诊断中的价值 2004(10)
3. Dessanges JF A history of nebulization 2001
4. 周菊芬, 蒋旭宏 急诊科呼吸机相关性肺炎300株革兰阴性菌耐药性分析 2004(7)
5. Palmer LB Aerosolized antibiotics in critically ill ventilated patients 2009
6. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response 1998
7. Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia 2009
8. Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during Escherichia coli pneumonia in ventilated piglets 2002
9. 张铂, 秦英智 经验性抗生素治疗呼吸机相关性肺炎的临床意义 2008(2)
10. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit 2008
11. Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study 2008
12. Kwa AL, Loh C, Low JG Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa 2005
13. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis 2005
14. 於江泉, 郑瑞强, 林华, 卢年芳, 陈齐红, 邵俊, 王海霞, 殷静静 多黏菌素E雾化吸入治疗多药耐药革兰阴性杆菌感染呼吸机相关性肺炎的临床疗效评价 2010(5)
15. Aoki N, Tateda K, Kikuchi Y Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa 2009
16. Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis 2007
17. Klick JM, Du Moulin GC, HedleyWhyte J Prevention of gramnegative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients 1975
18. Feeley TW, Du Moulin GC, HedleyWhyte J Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients 1975
19. Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA Administration of antibiotics via the respiratory tract for

the prevention of ICU-acquired pneumonia:a metaanalysis of comparative trials 2006

20. Hallal A, Cohn SM, Namias N Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia:a pilot study 2007

21. Hoffmann IM, Rubin BK, Iskandar SS Acute renal failure in cystic fibrosis:association with inhaled tobramycin therapy 2002

22. Allothman GA, Ho B, Alsaadi MM Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis 2005

23. American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia 2005

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201101018.aspx