前沿递送技术专栏

经口吸入装置的发展趋势及智能化

秦　旭，佟振博*，任红贤
（东南大学，江苏南京 210096）

摘要：吸入给药是治疗呼吸系统疾病的较优选择。与传统的给药方式不同，吸入疗法需要使用吸入装置将药物递送到目标区域。吸入给药装置的创新旨在提高药物的递送效率、减小患者呼吸流速对递送的影响、提高患者的依从性。该文通过对经口吸入给药装置的新技术发展趋势及装置的智能化进展进行综述，分析了基于创新微流控雾化技术的软雾吸入剂，并讨论其雾化机制及递送特性，阐述了智能化吸入装置的不同发展阶段，讨论了智能化吸入装置对患者依从性的影响，为智能化吸入装置的进一步研究提供参考。

关键词：吸入装置；数字化；智能化；患者依从性
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-0984-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.001

Development Trend and Intelligentization of Oral Inhaler Device

QIN Xu, TONG Zhenbo*, REN Hongxian
(*Southeast University, Nanjing 210096*)

ABSTRACT: Inhalation therapy is the superior choice for treating respiratory diseases. Unlike traditional methods of drug administration, inhalation therapy requires the use of inhalation devices to deliver the drugs to targeted areas. Innovations in inhalation devices aim to improve the delivery efficiency, reduce the impact of respiratory flow rate on drug delivery and improve patient compliance. This paper reviews the development trends of oral inhalation devices and their progress in intelligentization. The soft mist inhaler based on innovative microfluidic nebulization technology and its nebulization mechanism and delivery characteristics are analyzed and discussed. Moreover, this paper further elaborates on the different stages of the development of intelligent inhalation devices. The impact of intelligent inhalation devices on patient compliance is also discussed, providing a reference for further research on intelligent inhalation devices.

Key Words: inhaler device; digitalization; intelligentization; patient compliance

根据全球疾病负担（global burden of disease，GBD）数据库的数据显示，呼吸系统疾病是全球主要的死亡和残疾原因之一：在前 30 种常见死因中，呼吸系统疾病共占 5 种[1]。随着人们对肺部疾病的进一步了解，吸入给药的治疗方式开始成为治疗肺部疾病的较优选择。与传统给药方式不同，吸入给药需要借助合适的、特定的给药装置才能完成对药物的分散和递送。吸入给药装置由于使用相对简单、易于携带、故障率相对较低的特点，在治疗肺部疾病的过程中得到了广泛应用。

1　吸入给药装置的作用和状况

吸入给药是通过药物递送装置将特定的药物雾化、分散成气溶胶的形式，经过患者主动或被动吸入，递送到肺部，实现药物对局部或系统疾病的治疗。其优势是局部治疗时药物浓度高、临床响应快、无肝首过效应、非侵入式治疗、可吸入药物广泛等。

在吸入过程中，虽然药物的递送效率会受到不

收稿日期：2022-10-27
作者简介：秦　旭(1998—)，男，硕士研究生，专业方向：双射流撞击雾化。
通信作者：佟振博(1978—)，男，教授，从事吸入制剂、多相流数值模拟、计算流体力学的研究。
E-mail：z.tong@seu.edu.cn

同的吸入给药方式、给药装置的类型、药物的理化特性、患者的气道结构及患者依从性等因素的影响，但是吸入给药装置会直接影响到药物的递送剂量和药物颗粒的粒度分布情况，从而影响药物颗粒在呼吸道中的沉积机制、沉积模式和递送效率。因此，吸入装置是影响吸入给药疗效的主要因素之一。

由于雾化方式的局限性等原因，目前常见的吸入装置仍然存在一定的问题，例如递送效率不高、患者依从性较低等。目前较为新颖的软雾吸入剂（soft mist inhaler，SMI）能提高药物的递送效率，并降低对患者手口协调性的要求。但是，SMI 的药物递送量在一定程度上限制了这款装置的应用，且患者依从性较低的问题依然没有得到妥善解决。此外，还有一些研究将热蒸发雾化和电流体动力雾化等工业喷雾技术转化应用于吸入给药领域，以此尝试得到更稳定、可控的药物喷雾[2]，但这些装置都需要患者能正确使用以保证药物临床治疗的效果。

智能化吸入装置是在现有雾化技术的基础上，通过与数字技术相结合，以传感器件收集准确的用药数据，继而实时反馈并指导患者用药，因此在维持和改善疾病控制上具有显著的优势，有望解决患者依从性差的问题。本综述主要对经口吸入装置的发展趋势及智能化装置的研发和应用进行综述。

2 传统吸入装置

2.1 传统吸入装置的发展趋势

在过去 50 余年内发展起来的各类吸入给药装置可以根据雾化方式和递送药物的理化特性分为 4 类，即干粉吸入剂（dry powder inhaler，DPI）、定量吸入剂（metered-dose inhaler，MDI）、雾化吸入剂（nebulizer，NEB）和 SMI。

DPI 是一种由患者主动吸入的、不含抛射剂的微粉雾化剂，其干粉制剂多以胶囊、泡罩或储库的方式储存。不同 DPI 的肺部沉积效率有所不同，发射剂量的 12%～40%会被递送至肺部，20%～25%的药物则会残留在吸入装置内[3—4]。相对而言，DPI 对患者的使用要求较高。在临床治疗过程中，DPI 的递送效率与患者的吸入速度和吸气量密切相关[5—7]。

MDI 由于结构简单、操作方便、成本相对较低等特点，已成为目前应用较为广泛的一种吸入给药剂型。但 MDI 的药物递送效率并不高，通常只有 10%～20%的剂量能沉积在肺部，高速喷雾和较宽的粒度分布会导致 50%～80%的药物气溶胶颗粒沉积在口咽区域。此外，MDI 中使用的抛射剂也对环境不友好[8—9]。

NEB 的装置类型较为广泛，包括喷射雾化器、超声雾化器和振动网式雾化器等。喷射雾化器基于伯努利（Bernoulli）原理，利用高速气流将药液分散成雾化的小液滴，不过这会导致大分子药物（如蛋白质或 DNA）发生一定程度降解，且递送效率较低[10—11]。与喷射雾化器相比，超声雾化器的雾化过程降低了对患者操作技术的要求，可通过直接调整超声功率来改变雾化速率和液滴粒度分布情况[12]。但由于其工作原理的自身局限性，使用中常会产生不必要的热量，使药液温度升高，这可能会导致药物分子变性；此外，空化现象也可能导致类似的分子损伤[13]。振动网式雾化器利用压电陶瓷等换能器产生的高频振动进行雾化，与超声雾化器相比，其药物残留量更低、肺部有效沉积率更高[14]。但振动网式雾化器不能雾化悬浮液，且其筛网在生产制造方面存在一定难度，制作成本较高。

尽管吸入给药技术的应用越来越普及，吸入装置的市场规模也在不断扩大，但全球吸入装置技术的创新仍未见较大的突破。在传统吸入装置中，SMI 装置由于其以患者为中心的开发理念和创新的雾化方式脱颖而出。

2.2 SMI 装置

SMI 装置是一种无抛射剂的多剂量吸入给药装置，它通过弹簧提供的机械能产生精细、缓慢且持久的气溶胶制剂[15]。SMI 结合了 MDI 和 NEB 的特性，不使用抛射剂，也不需要患者使用装置时协调呼吸节奏，较好地改善了吸入疗法中药物在肺部的沉积情况[16—21]。

以 Respimat 软雾吸入器为例：在该装置中，弹簧提供的机械能用于推进药物溶液通过喷嘴，产生两股细小的液体射流；这两股射流以一定的角度相

互碰撞、发生雾化，产生速度相对较慢且维持时间较长的气溶胶制剂。雾化原理如图 1 所示：两股液流以一定的角度（2α）对撞后会形成一张液体薄片；当薄片的振动达到一定的振幅时，液膜将不再连续而发生破裂，形成断裂的液带；由于受到液体表面张力的作用，断裂的液带会逐渐形成液丝并继续破碎成液滴；这些液滴会受到表面张力、密度、黏性力以及周围环境气流等因素的影响而继续破碎，最终形成缓慢移动的柔雾。

判断软雾雾化递送的有效性有 3 个重要的物理参数，分别是：液滴的粒度分布、气溶胶的速度以及气溶胶的持续时间。大多数药物制剂通过 Respimat 递送时的微细粒子分数（fine particle fraction，FPF）约为 75%，几乎是 MDI 和 DPI 产生的药物气雾 FPF 的 2 倍 [22—23]。这使得药物雾化递送时更易沉积在肺部。影响药物在肺部沉积效率的第 2 个主要参数是气溶胶的运动速度，如果气溶胶的速度过高，药物在递送过程中会更多地在口喉部发生碰撞和沉积。Respimat 产生的气溶胶以 0.8 m/s 的速度从雾化芯片（Uniblock）喷口处喷出，这比 MDI 产生的气溶胶运动速度（2.0 ～ 8.4 m/s）慢 60%～ 90% [17]。这种情况使得通过 Respimat 递送药物时药物的肺部沉积率增加，同时口喉部的药物沉积减少 [24]。此外，Respimat 产生的喷雾持续时间为 1.2 ～ 1.5 s，比 MDI 产生的喷雾维持时间（0.15 ～ 0.36 s）要长得多。较长的喷雾维持时间能使患者在协调吸气和药物释放时更加方便，减小了对患者手口协调性的要求。

试验 [25—27] 表明，通过 Respimat 递送 5 μg 噻托溴铵和通过 HandiHaler 递送 18 μg 噻托溴铵可得到相似的支气管扩张功效。与 DPI 相比，Respimat 是将溶液破碎而生成气溶胶，并不是解聚干粉，这就避免了水分吸附和粉末结块的问题，确保了 Respimat 每次递送的剂量准确性和稳定性。但 Respimat 装置每次 15 μL 的递送剂量限制了其药物递送效率，这使得药物需要具有足够高的溶解度。不过，Respimat 软雾装置仍然是肺部药物递送领域的一项创新性发展。

2.3　传统吸入装置面临的挑战

除了不同的吸入装置自身存在的局限性外，患者依从性问题也在很大程度上影响了药物通过肺部途径给药的剂量精确性。因此，正确使用吸入给药装置对于成功进行疾病管理以及提高肺部疾病的治疗效率至关重要。

2.3.1　患者的用药指导

由于传统的吸入给药装置对患者的手口协调性、吸入流量以及装置的使用角度均有一定要求，部分患者在使用吸入器进行治疗时不能达到预期的效果。例如，帕金森病、手部灵活度不足及肺部吸气流速不足的患者在使用 MDI 和 DPI 时可能

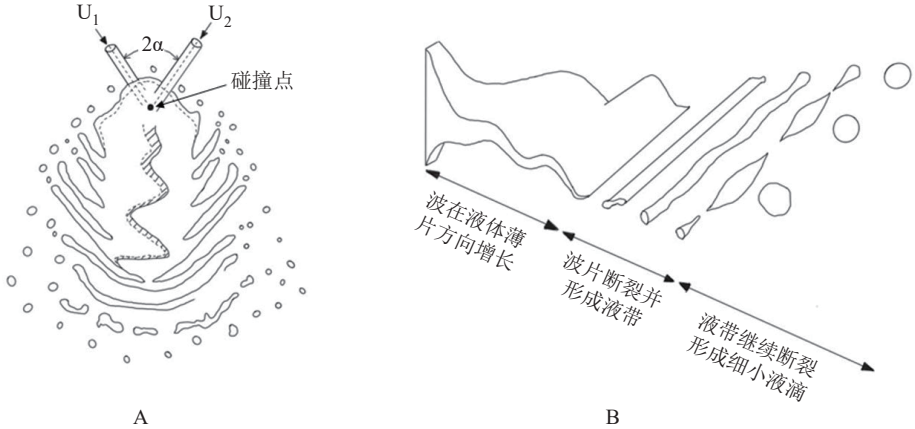


图 1　双射流撞击雾化（A）和液体薄片断裂机制（B）的示意图

Fig.1　Schematic Diagrams of Double Jet Impingement Atomization（A）and Fracture Mechanism of Liquid Flakes（B）

会遇到一定的困难。根据统计数据[28—29]显示，有22%～78%的哮喘和慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）患者以及31%～53%的囊性纤维化（cystic fibrosis，CF）患者在使用吸入装置时会出现吸气流量不足等使用上的问题。因此，需要开发出一个可靠且准确的记录系统来监测患者的使用情况，采集装置的使用角度以及患者的吸气气流等信息，并通过实时反馈来纠正患者在使用吸入给药装置过程中出现的错误。

2.3.2 患者依从性差

由于COPD等呼吸系统疾病属于慢性疾病，患者可能无法准确地感知到疾病的发展情况。此外，担心药物的不良反应、对给药装置的不了解、没有感受到药物疗效等因素，都有可能会导致患者在吸入治疗过程中的行为与医疗人员的临床建议不能保持一致。

MILGROM等[30]的一项研究显示，在病情加重、需要吸入皮质类固醇的儿童患者中，对哮喘药物治疗方案依从性良好的患者比例仅为13.7%，而在那些不需要吸入皮质类固醇的儿童患者中，这一比例为68.2%。因此，不难看出，依从性差可能会导致疾病从轻微症状发展成严重症状，这将导致患者的治疗成本、住院率甚至死亡率都有所增加[31—33]。提高患者对吸入药物治疗的依从性被认为是控制疾病症状以及降低医疗成本的重中之重[34—35]。

3 吸入给药装置的智能化

3.1 智能化装置的定义及特征

“智能化”“数字化”等虽然在技术上可以实现，但是应当谨慎对待。因为“智能化吸入装置”作为一类将获得药品监管机构批准并实现商业化的医药产品，“智能化”的标签需要能反映这类产品在现实世界中的临床性能。

SILVERIO-FERNÁNDEZ等[36]初步确定了与“智能设备”标签相对应的几个特征，即自主性、连接性、情境感知、用户交互、移动性和数据存储。“智能化吸入装置”应该能够产生可靠的数据，并实时提供给医护人员、患者等利益相关者，而且要能够与其他设备进行交互。最重要的是，“智能化吸入装置”必须能够基于得到的数据为实际问题提供务实的解决方案，从而实现患者的健康管理。

3.2 智能化吸入装置

智能化吸入装置的开发旨在实时进行用药指导并提高患者依从性，从而实现提高吸入装置治疗效果的目的。吸入给药过程的依从性可以根据时间顺序分为启动的依从性、使用时的依从性和坚持用药的依从性[37]。启动时的依从性指的是患者是否开始吸入给药。使用时的依从性指的是患者实际的吸入给药过程是否符合规定的给药方案，即装置的使用角度、吸入时气流流量和吸入的剂量等参数是否符合要求。坚持用药的依从性是指从开始吸入治疗到停止治疗的时间是否与医护人员给出的治疗方案一致。对患者而言，害怕不良反应、感到不适、用药成本高、健忘甚至是无意中的错误使用都可能会导致不依从，从而影响吸入给药的治疗效果。

3.2.1 吸入装置的计数功能

上述根据时间顺序划分的依从性，各自的影响因素并不相同[38]。对于吸入给药启动时的依从性，有研究[39]显示年轻患者、未婚患者、吸烟者和酗酒者都不太可能按时开始自主的吸入给药治疗。对于上述启动时依从性低的患者，智能吸入装置能够记录患者使用装置的时间和次数等参数，这些参数可以帮助医生或研究人员判断患者是否在正确的时间进行了吸入给药的操作，从而更好地掌握患者的治疗情况。

1982年获得美国FDA批准的Nebulizer Chronolog（NC）是首个监测吸入药物依从性的设备[40]。NC装置能记录吸入器驱动的日期和时间，并存储约4 000个事件，虽然这种装置的成本较高，但在帮助研究者了解成人和儿童患者的吸入器使用情况方面仍然做出了较大贡献。不过，试验表明该设备存在一定缺陷，例如电池电量消耗和一些其他的机械问题可能会导致记录数据的丢失，记录驱动次数的准确性为50%～100%[41]。不过，NC装置的研发上市使得更多的研究人员开始关注数字化技术与传统吸入给药装置的结合，为数字健康领域的发展打下基础。

3.2.2 吸入装置的流量检测功能

对吸入给药过程中患者使用装置时的角度和患者的吸气流量等参数进行监测并实时反馈，可以有效提高患者使用时的依从性。具有流量监测功能的智能化吸入装置可以记录患者在使用时是否达到了所需的最小流量，并通过实时反馈来帮助患者正确使用吸入装置。这类吸入装置比仅有计数功能的装置拥有更好的交互性，实时反馈机制能进一步提高患者依从性[42]。

为了减少流速传感器对装置性能的影响，有一部分装置选择利用声音监测传感器来替代流量传感器。例如，VeriHaler使用声学监测来实现对患者依从性和装置使用情况的记录，这款装置可以直接改装到现有的MDI和DPI装置上使用[43]。由于声学传感器并没有嵌入药物的流动路径，因此不会对吸入装置的性能产生影响。VeriHaler基于其特有的算法，可从音频文件中提取峰值吸气流速和递送剂量等信息，通过对这些数据的分析，帮助医生完成对患者病情的监测，也能及时反馈给患者。国内也自主开发了这类基于流量监测的智能化吸入装置（已申报专利[44]），通过对吸入气流流速、吸气持续时间和吸入加速度等参数的监测，可实现对吸入药物剂量的分析，同时也可为判断患者的肺功能状态提供一定的参考。

由于肺功能受损的患者很难正确使用需要高流速的吸入装置，所以拥有流量监测功能的吸入器在COPD等疾病的治疗过程中将起到重要作用。在对配备声音监测功能吸入器的研究[45—46]过程中发现，约25%的中度至重度COPD患者吸气流量不足，影响了吸入给药的治疗效果。

3.2.3 吸入装置的智能化服务

吸入装置的研发在不断整合各类传感器功能的同时，也在进行数字化、智能化的转变[47]。数字化是一项发展快速且前景广阔的技术，它可以支持以患者为中心的健康监测和护理，同时为患者、医护人员和制药公司提供切合实际的解决方案。将数字化技术和吸入给药装置相结合而得到的智能化吸入装置通过对采集到的数据进行分析，能建立起对患者依从性和吸入装置使用情况的反馈机制，在一定程度上对患者病情进行分析和预测，并及时对患者的用药情况进行指导或调整。良好的健康管理服务可大幅提高患者在长期吸入治疗过程中坚持用药的依从性[48]。

以Propeller Health为例，作为一种新的数字健康系统，它可连接到大多数MDI、Diskus和Respimat装置上[49]。这种创新方法基于现代智能手机的GPS功能，不仅能够提供患者使用吸入装置时的吸入时间和吸气流量等参数，还能提供患者哮喘发作时的地理空间信息，帮助患者和医生识别哮喘的发病诱因和发病的高风险位置[40]。此外，一项使用Propeller Health系统探究每周反馈信息对改善哮喘病情的研究[50]结果显示，这套数字健康系统可创建准确的吸入器使用情况的个性化报告，并通过电子邮件发送给患者；而每周的反馈信息与患者哮喘症状的改善有关联。原因是这些报告提高了患者对疾病的认知，有助于哮喘的治疗和预防，同时也让患者能够更好地按照医嘱进行后续的长期治疗。

在此基础上，吸入装置的智能化服务还有进一步的提升空间。一方面，目前的智能化吸入装置大多集中在检测吸入装置的使用时间和流量等参数方面，但是对于哮喘等疾病，呼吸温度、脉搏率等参数的监测同样具有重要的临床意义。这些参数的检测模块可以集成在吸入器设备中，也可以通过智能腕带等电子设备进行协同检测。另一方面，智能化吸入装置在对疾病的分析和预测方面也有提升空间，例如通过计算机技术对采集到的数据进行预处理，以便于医疗人员分析和监测患者的疾病发展情况。此外，智能化吸入装置已逐渐将结果显示功能植入到与吸入器连接的智能手机App程序中，这一趋势和智能手机的广泛应用有关。同时，通过软件对检测信息进行整理和分析，患者和医生都能更直观、清晰地了解吸入装置的使用情况。预计未来吸入装置与智能手机、智能手表等平台的联系会更加紧密，对患者的使用要求也会进一步降低。

3.3 智能化装置的监管标准

针对智能化装置类的医疗产品，国家药品监督

管理局（NMPA）医疗器械技术审评中心（CMDE）发布了《人工智能医疗器械注册审查指导原则》[51]等指导原则，已经在逐步对智能化医疗器械的注册和审查等进行规范和统一。此外，NMPA 在 2021 年 7 月 1 日发布并同时生效的《人工智能医用软件产品分类界定指导原则》[52] 中也对“人工智能医用软件”的概念进行了规定和明确。但由于智能化医疗设备的发展时间较短，相关法律法规仍有待进一步细化。

对于智能化吸入装置，欧洲药品管理局不仅会对医药产品的“质量、安全性和有效性”以及设备的安全性和性能进行评估，而且根据欧盟法院在 2017 年底公布的一项判决，如果满足某些条件，软件也可以根据欧盟法律被归类为医疗设备 [39]。而在美国，FDA 对医疗设备中所含软件的监管标准更加明确：设备中的移动医疗应用程序也受到 FDA 的监管 [53]。

虽然世界各国对智能化装置的法律、法规在逐渐完善，但目前进行相关智能化设备的开发和审批仍需要和多个部门进行交互。因此，我国针对此类创新智能化吸入装置的审评建立统一的申报程序是十分必要的，这能够在规范相关审批流程的同时，更好地促进智能化吸入装置的发展。

3.4 智能化装置的成本和收益

虽然提高患者依从性可能会大幅改善临床结果，但这些智能化改进措施也需要付出代价。因此，评估这些装置的智能化改进措施是否物有所值就很有必要，这会影响到智能化装置是否能真正进入市场，从而帮助到更多的呼吸系统疾病患者。

以比利时的 PHARMACOP 干预试验为例，这项试验的结果证明通过人为的干预能有效提高 COPD 患者的用药依从性和吸入技术，并减少需要住院治疗的患者比例 [54]。与常规治疗相比，每位患者在 PHARMACOP 干预下的初始成本要高出 161 欧元，但由于减少了需要治疗的急性重症，又会为每位患者节约 388 欧元，即 PHARMACOP 干预试验结果显示每位患者能节省 227 欧元的治疗成本 [55]。

大多数智能吸入器的价格为每台 100 ～ 500 美元 [56]。根据一项针对智能吸入器的成本 - 收益分析可以看出，对于所有接受调研的患者来说，智能吸入器的干预措施都具有良好的成本效益比。尤其是不按照要求使用吸入装置但操作技术良好的患者，智能吸入器在提高患者依从性的同时，每年可为患者节约 845 欧元的治疗成本。因此不难看出，与人为干预一样，智能吸入器也能带来良好的临床结果和经济效益，甚至更为便捷且成本更加低廉。

4 未来展望

近些年来，市场上的吸入给药装置数量明显增加。然而，它们在临床结果上的差异并不明显。大多数新研发的吸入装置都针对普通成年人群，很少或根本没有关注特殊患者群体，例如儿童和老年患者人群等。智能吸入装置非常有希望监测和管理这类患者的用药依从性，从而进一步改善临床结果，提高患者的生活质量，并减轻治疗过程中高昂的经济负担。理想的新型吸入给药装置在拥有较高药物递送效率和较低流速要求的基础上，要能够综合患者的年龄和健康情况，提供可视化的数据共享服务，真正实现以患者为中心的医疗保障，做到进行实时评估和干预，以确保持续监测药品在整个治疗周期中的有效性。

但是，智能吸入装置的开发仍然面临很大的挑战，例如必须解决患者和临床医生对隐私泄露的担忧、提高智能化装置对患者症状评估的准确性、将不同装置的数据兼容到统一的医疗患者管理系统中等。尽管如此，智能化吸入给药装置的市场仍然潜力巨大，相信在不久的将来，智能化吸入给药装置会进入更加快速的发展时期。

参考文献：

[1] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, **388**(10053): 1545-1602.

[2] 郑淇文, 陈桂良, 王 健. 吸入制剂雾化技术概述 [J]. 中

国医药工业杂志, 2022, **53**(4): 425-438.

[3] PEDERSEN S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why[J]. *Respir Med*, 1996, **90**(2): 69-77.

[4] DOLOVICH M. New propellant-free technologies under investigation[J]. *J Aerosol Med*, 1999, **12**(Suppl 1): S9-S17.

[5] YAWN B P, COLICE G L, HODDER R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, **7**: 495-502.

[6] USMANI O S. Inhaled drug therapy for the management of asthma[J]. *Prescriber*, 2015, **26**(3): 23-25.

[7] HAIDL P, HEINDL S, SIEMON K, *et al*. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers[J]. *Respir Med*, 2016, **118**: 65-75.

[8] NEWMAN S P, PAVIA D, MORÉN F, *et al*. Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract[J]. *Thorax*, 1981, **36**(1): 52-55.

[9] LAUBE B L, JANSSENS H M, DE JONGH F H, *et al*. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies[J]. *Eur Respir J*, 2011, **37**(6): 1308-1331.

[10] LENTZ Y K, WORDEN L R, ANCHORDOQUY T J, *et al*. Effect of jet nebulization on DNA: identifying the dominant degradation mechanism and mitigation methods[J]. *J Aerosol Sci*, 2005, **36**(8): 973-990.

[11] HERTEL S P, WINTER G, FRIESS W. Protein stability in pulmonary drug delivery via nebulization[J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2015, **93**: 79-94.

[12] 吴明慧, 刘　强, 滕晓茗. 雾化吸入治疗的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2018, **11**(11): 1167-1171.

[13] YEO L Y, FRIEND J R, MCINTOSH M P, *et al*. Ultrasonic nebulization platforms for pulmonary drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2010, **7**(6): 663-679.

[14] SCHERER T, GELLER D E, OWYANG L, *et al*. A technical feasibility study of dornase alfa delivery with eFlow® vibrating membrane nebulizers: aerosol characteristics and physicochemical stability[J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(1): 98-109.

[15] RUDOKAS M, NAJLAH M, ALHNAN M A, *et al*. Liposome delivery systems for inhalation: a critical review highlighting formulation issues and anticancer applications[J]. *Med Princ Pract*, 2016, **25**(Suppl 2): 60-72.

[16] ZIERENBERG B. Optimizing the *in vitro* performance of Respimat[J]. *J Aerosol Med*, 1999, **12**(Suppl 1): S19-S24.

[17] HOCHRAINER D, HÖLZ H, KREHER C, *et al*. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers[J]. *J Aerosol Med*, 2005, **18**(3): 273-282.

[18] NEWMAN S P, STEED K P, READER S J, *et al*. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer[J]. *J Pharm Sci*, 1996, **85**(9): 960-964.

[19] STEED K P, TOWSE L J, FREUND B, *et al*. Lung and oropharyngeal depositions of fenoterol hydrobromide delivered from the prototype III hand-held multidose Respimat nebuliser[J]. *Eur J Pharm Sci*, 1997, **5**(2): 55-61.

[20] NEWMAN S P, BROWN J, STEED K P, *et al*. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices[J]. *Chest*, 1998, **113**(4): 957-963.

[21] PITCAIRN G, READER S, PAVIA D, *et al*. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler[J]. *J Aerosol Med*, 2005, **18**(3): 264-272.

[22] DALBY R, SPALLEK M, VOSHAAR T. A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler[J]. *Int J Pharm*, 2004, **283**(1/2): 1-9.

[23] VAN NOORD J A, SMEETS J J, CREEMERS J P, *et al*. Delivery of fenoterol via Respimat, a novel 'soft mist' inhaler. A randomised, double-blind (within device), placebo-controlled, cross-over, dose-ranging study in asthmatic patients[J]. *Respiration*, 2000, **67**(6): 672-678.

[24] ZHANG Z, KLEINSTREUER C, KIM C S. Micro-particle transport and deposition in a human oral airway model[J]. *J Aerosol Sci*, 2002, **33**(12): 1635-1652.

[25] KEATING G M. Tiotropium Respimat® Soft Mist™ inhaler: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Drugs*, 2014, **74**(15): 1801-1816.

[26] NINANE V, VANDEVOORDE J, CATALDO D, *et al*. New developments in inhaler devices within pharmaceutical

companies: a systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences [J]. *Respir Med*, 2015, **109**(11): 1430-1438.

[27] VAN NOORD J A, CORNELISSEN P J, AUMANN J L, *et al*. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients [J]. *Respir Med*, 2009, **103**(1): 22-29.

[28] JANSEN E M, VAN DE HEI S J, DIERICK B J H, *et al*. Global burden of medication non-adherence in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma: a narrative review of the clinical and economic case for smart inhalers [J]. *J Thorac Dis*, 2021, **13**(6): 3846-3864.

[29] GELLER D E, MADGE S. Technological and behavioral strategies to reduce treatment burden and improve adherence to inhaled antibiotics in cystic fibrosis [J]. *Respir Med*, 2011, **105**(Suppl 2): S24-S31.

[30] MILGROM H, BENDER B, ACKERSON L, *et al*. Noncompliance and treatment failure in children with asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, **98**(6 Pt 1): 1051-1057.

[31] BLACKSTOCK F C, ZUWALLACK R, NICI L, *et al*. Why don't our patients with chronic obstructive pulmonary disease listen to us? The enigma of nonadherence [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, **13**(3): 317-323.

[32] RUBIN B K. What does it mean when a patient says, "my asthma medication is not working?" [J]. *Chest*, 2004, **126**(3): 972-981.

[33] RAU J L. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen [J]. *Respir Care*, 2005, **50**(10): 1346-1356.

[34] VAN BOVEN J F, CHAVANNES N H, VAN DER MOLEN T, *et al*. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review [J]. *Respir Med*, 2014, **108**(1): 103-113.

[35] DENYER J. Adherence monitoring in drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2010, **7**(10): 1127-1131.

[36] SILVERIO-FERNÁNDEZ M, RENUKAPPA S, SURESH S. What is a smart device? – A conceptualisation within the paradigm of the internet of things [J]. *Vis In Eng*, 2018, **6**(1): 1-10.

[37] VRIJENS B, DIMA A L, VAN GANSE E, *et al*. What we mean when we talk about adherence in respiratory medicine [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, **4**(5): 802-812.

[38] BOURBEAU J, BARTLETT S J. Patient adherence in COPD [J]. *Thorax*, 2008, **63**(9): 831-838.

[39] RESTREPO D R, ALVAREZ T A, WITTNEBEL D W, *et al*. Medication adherence issues in patients treated for COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, **3**(3): 371-384.

[40] KIKIDIS D, KONSTANTINOS V, TZOVARAS D, *et al*. The digital asthma patient: the history and future of inhaler based health monitoring devices [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2016, **29**(3): 219-232.

[41] BRUECKNER J W, MARSHIK P, SHERMAN J, *et al*. Reliability of the medtrac MDI chronolog [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, **100**(4): 488-491.

[42] MOORE A, PREECE A, SHARMA R, *et al*. A randomised controlled trial of the effect of a connected inhaler system on medication adherence in uncontrolled asthmatic patients [J]. *Eur Respir J*, 2021, **57**(6): 2003103.

[43] SHAKSHUKI A, AGU R U. Improving the efficiency of respiratory drug delivery: a review of current treatment trends and future strategies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Pulm Ther*, 2017, **3**(2): 267-281.

[44] 任建忠. 一种基于音频的干粉吸入器流速侦测装置: 中国, 210447791U [P]. 2020-05-05.

[45] SULAIMAN I, CUSHEN B, GREENE G, *et al*. Objective assessment of adherence to inhalers by patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, **195**(10): 1333-1343.

[46] CUSHEN B, SULAIMAN I, GREENE G, *et al*. The clinical impact of different adherence behaviors in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, **197**(12): 1630-1633.

[47] GREENE G, COSTELLO R W. Personalizing medicine – could the smart inhaler revolutionize treatment for COPD and asthma patients? [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, **16**(7): 675-677.

[48] AUNGST T D. Reevaluating medication adherence in the era of digital health [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2021, **18**(Suppl 1): 25-35.

[49] DEBNATH S K, SRIVASTAVA R, DEBNATH M, *et al*. Status of inhalable antimicrobial agents for lung infection: progress and prospects [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2021, **15**(10): 1251-1270.

[50] VAN SICKLE D, MAGZAMEN S, TRUELOVE S, *et al*. Remote monitoring of inhaled bronchodilator use and weekly

feedback about asthma management: an open-group, short-term pilot study of the impact on asthma control［J］. *PLoS One*, 2013, **8**(2): e55335.

［51］ 佚名．《人工智能医疗器械注册审查指导原则》发布［J］．中国数字医学, 2022, **17**(3): 116.

［52］ 佚名．国家药监局发布《人工智能医用软件产品分类界定指导原则》［J］．医学信息学杂志, 2021, **42**(7): 94.

［53］ HIMES B E, LESZINSKY L, WALSH R, *et al*. Mobile health and inhaler-based monitoring devices for asthma management［J］. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, **7**(8): 2535-2543.

［54］ TOMMELEIN E, MEHUYS E, VAN HEES T, *et al*. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial［J］. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, **77**(5): 756-766.

［55］ VAN BOVEN J F, TOMMELEIN E, BOUSSERY K, *et al*. Improving inhaler adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-effectiveness analysis［J］. *Respir Res*, 2014, **15**(1): 66.

［56］ CHAN A H, HARRISON J, BLACK P N, *et al*. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians［J］. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, **3**(3): 335-349.

