

國立台灣大學公共衛生學院職業醫學與工業衛生研究所

碩士論文

Institute of Occupational Medicine and Industrial Hygiene

College of Public Health

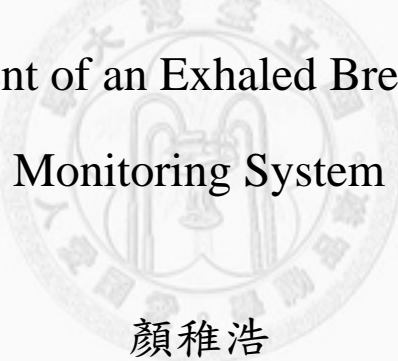
National Taiwan University

Master Thesis

監測人體呼吸道產生微粒之系統建置

Development of an Exhaled Breath Aerosol

Monitoring System



顏稚浩

Chih-Hao Yen

指導教授：陳志傑 教授

Advisor : Prof. Chih-Chieh Chen

中華民國99年8月

August 2010

致謝

終於也到了寫致謝的時刻了。這兩年來很多回憶，很多和同學們一起努力的美好回憶，也有很多遭遇挫折的經驗。遭遇那些挫折經歷的當下會讓人感到失望，有時也會興起放棄的念頭，不過如今想起當時那些種種過程也只會一笑置之，畢竟這也是學習和成長的一個過程。

感謝我的指導教授 CQ 在這兩年來的盡心指導，每次和您討論都使我受益良多，在您的指導下我終於了解何謂”動手做研究”以及身為研究生應該要有的態度為何。實驗室的大學長們：修哥、嘉偉、男哥、胖叔叔和舜哥，你們豐富的人生和實驗經驗在我的研究過程中給予非常大的助益。實驗室內的同學兼好朋友的阿銘、小馬、啟紘和大淵則是我這兩年研究生涯中重要的夥伴，我不會忘記我們曾經一起互相討論實驗或是互相吐實驗不順利的苦水的回憶。還有下一屆的學弟妹們阿福、伍佰、小舜哥和婉婷，實驗室內因為有你們的參與而充滿歡樂，我會懷念和你們一起做實驗和聊天嘴砲的那些日子，也祝你們接下來一年的研究一切順利。

最後我要感謝我的父母和敏慈。感謝我的父母多年來付出的辛勞將我栽培至碩士畢業，這份恩情是往後無論如何償還也還不完的。感謝敏慈這一年多來的陪伴，妳在我生命中的出現是一個美麗的驚喜，妳的一路支持是我能夠完成這篇論文的動力來源，謝謝妳。

目錄

致謝.....	I
目錄.....	II
圖目錄.....	IV
摘要.....	V
ABSTRACT.....	VI
第一章、研究背景與目的	1
1.1 研究背景.....	1
1.2 研究目的.....	2
第二章、文獻探討.....	3
2.1 呼吸系統構造.....	3
2.2 呼吸系統黏液的特性.....	5
2.3 呼吸道疾病的傳播.....	6
2.4 呼吸產生微粒情形.....	8
2.5 呼出微粒可能形成機制.....	9
第三章、研究方法.....	11
3.1 實驗系統.....	11
3.1.1 標準呼吸模式建置方式.....	11
3.1.2 呼出微粒量測系統.....	11
3.2、實驗儀器.....	12
3.3 實驗系統的受試者.....	14
第四章、結果與討論.....	15
4.1 加濕器效能評估.....	15
4.2 氣罩的使用.....	15
4.3 流量計水蒸氣負載問題.....	16
4.4 系統內空腔體積.....	16
4.5 呼吸模式紀錄裝置.....	17
4.6 吹嘴的選擇.....	18
4.7 量測儀器的選擇.....	18
4.8 系統的延遲時間評估.....	23
4.9 人體呼出微粒的特性.....	23
第五章、結論與建議.....	25

第六章、參考文獻..... 27



圖目錄

圖一、人體呼出微粒量測系統圖	30
圖二、標準呼吸曲線建置系統	31
圖三、加濕器效能評估	32
圖四、氣罩的使用對於迫淨受試者呼吸道微粒所需時間的影響	33
圖五、高濕度空氣負載以及加熱裝置效能評估	34
圖六、開啟流量計加熱裝置對乾淨空氣溫度的影響	35
圖七、呼出微粒系統的紀錄軟體	36
圖八、市面上常見的各種吹嘴	37
圖九、量測儀器濃度隨入口壓力影響測試圖	38
圖十、以呼吸模擬器測試四台儀器的反應時間	39
圖十一、以人體呼出微粒驗證量測儀器的反應時間	40
圖十二、四台量測儀器在穩定濃度的 CHAMBER 中的量測結果比較	41
圖十三、某受試者在特定呼吸模式下，三種儀器量測的微粒平均濃度	42
圖十四、相對濕度對於呼出微粒粒徑的影響	43
圖十五、CPC 3010 和 WELAS 的反應時間在不同呼吸頻率下對微粒 濃度計算的干擾-以呼吸模擬器測試	45
圖十六、CPC 3010 和 WELAS 的反應時間在不同呼吸頻率下對微粒 濃度計算的干擾-以受試者測試	46
圖十七、系統的延遲時間測試 CPC 3010(左)和 WELAS (右)	47
圖十八、人體在不同呼吸條件下呼出微粒濃度	48

摘要

咳嗽和打噴嚏是產生生物氣膠的常見形式，同時也是傳播呼吸道疾病的重要途徑。但是咳嗽和打噴嚏是明顯的動作，可以提醒周遭的人注意疾病傳播的危險。但是近幾年來有研究指出在平靜呼吸下也有傳播生物氣膠的可能性，因此有系統的以實驗研究從一般呼吸產生氣膠的機制和特性是本項研究的內容。

人體呼出微粒監測系統包含數個部分，包括流量計、凝結核微粒計數器或是光學微粒計數器以及提供高流量乾淨空氣的空腔是本篇研究系統的主軸。受試者被招募來接受測試，實驗時受試者被要求要帶鼻夾，只能透過嘴巴對著連接乾淨空氣的空腔的管道呼吸，管道內的設備包含流量計監測受試者即時的呼吸流量，以及凝結核微粒計數器和氣膠光學分徑器同步監測受試者呼出的微粒特性。實驗過程中受試者必須遵照先前以呼吸模擬器建置出的標準呼吸曲線進行呼吸以確保不同受試者之間的可比較性。

測試所有的氣膠量測儀器，以白光氣膠分徑器型號 2000H 以及凝結核微粒計數器型號 3025 的反應時間最短，白光氣膠分徑器另外擁有量測呼出微粒粒徑分佈的功能，凝結核微粒計數器可以補足白光分徑器在小粒徑微粒無法量測的缺點。量測一位健康成年男性受試者的資料，發現人體在平靜呼吸下(較低的潮氣容積和呼吸頻率)產生微粒的濃度很低，但是隨著呼吸潮氣容積的增加，呼出微粒的濃度也隨之增加，但是呼出微粒的濃度會隨著呼吸頻率的增加而下降，推測這應該和微粒的慣性衝擊而在呼吸系統內再沉降造成數目損失有關。

關鍵字:呼出微粒、微粒數目、光學微粒計數器、凝結核微粒計數器

ABSTRACT

Coughing and sneezing, as shown in previous studies, are important ways of generating aerosols, and therefore, common route to spread respiratory diseases. Both coughing and sneezing are audible and visible to alert people nearby. In this work, the mechanisms and characteristics of aerosol emission from “silent” breathing were experimentally investigated and validated.

An Exhaled Breath Aerosol Monitoring System, composed of a pneumotachograph, a condensation particle counter (or an optical counter with sizing capability) and an aerosol-free chamber with flow rate over 200 L/min, was the backbone of the experimental system set-up. The subject(s) were asked to respire through a mouth piece and the home-made pneumotachograph connected the aerosol-free chamber. In order to monitor the aerosol concentration during inhalation and exhalation, a condensation particle counter (and/or an aerosol size spectrometer) with sampling rate at least 10 Hz was connected to the T-shape adaptor between the mouth piece and the pneumotachograph. A nose clip was used to force the respiration through mouth only. Subjects were asked to perform a variety of breathing patterns generated by a cylinder-piston type breathing simulator, in order to study the breathing pattern dependency.

Among the aerosol instrument tested, Welas 2000H and TSI CPC 3025 had the shortest response time. The Welas has the advantage of providing sizing information of the exhaled breath aerosols. Condensation particle counter needs to be used when the aerosol size is smaller than the lower detection limit of Welas. From monitoring data of exhaled breath of a voluntary male subject, we found that under sedentary condition

(low tidal volume, low breathing frequency), the aerosol concentration of the exhaled breath decreased from near room air down to zero after several breaths. Therefore, the subject was hooded with humidified (RH 70%) aerosol-free air to speed up the test process. The aerosol generation rate increased with increasing tidal volume but decrease with increasing frequency. For the same tidal volume, exhaled breath aerosol concentration decreased with increasing breathing frequency, indicating that portion of the exhaled breath aerosols were deposited due to inertial impaction.

Keywords: Exhaled breath aerosol, particle count, optical particle counter

Condensation particle counter



第一章、研究背景與目的

1.1 研究背景

呼吸系統疾病的傳播一直是流行病學以及公共衛生上的重要課題。2002 年底在中國廣東爆發的急性嚴重呼吸道症候群(severe acute respiratory syndrome, SARS) 是近年來最典型的呼吸道傳染病傳播的案例。SARS 病毒由於全球商旅和觀光的頻繁，加上爆發初期管制措施不當，隨後迅速傳播至香港、越南、台灣、新加坡以及美洲的加拿大等國家。根據世界衛生組織(WHO)的正式統計，累計至 2003 年七月底，全球總共出現了 8098 個案例，死亡人數達 774 位(WHO 2003)。

大部分的呼吸道疾病都是以生物氣膠的形式，由健康的人藉由呼吸將含有感染源的氣懸微粒吸入人體造成感染。那些由得病的個體呼出的液滴大多小於 $6\mu\text{m}$ ，經過像是咳嗽、打噴嚏、講話和唱歌等動作將呼吸系統的分泌黏液氣膠化後溢散進大氣中(Cole and Cook 1998)。其中咳嗽和打噴嚏是最主要的傳播機制，這兩種生理反應是外來物質進入人體刺激到鼻子和氣管的感覺神經，人體瞬間產生向外的高流量空氣，目的在於排除入侵人體的外來異物。這些因為病患氣管內劇烈的氣流運動會產生大量的含有感染源的液滴，這些液滴可以進入健康人的肺泡區域(Nicas et al. 2005)。根據研究指出，打噴嚏的氣流速度約為 50 m/s ，咳嗽的速度約在 $10\sim 22\text{ m/s}$ 左右，一般的呼吸只有 1 m/s (Xie et al. 2007; Zhu et al. 2006)。另有研究量測受試者咳嗽時的狀況，發現大多數的人咳嗽瞬間最高氣體體積流速在 $3\sim 5\text{ l/s}$ ($180\sim 300\text{ l/m}$)(Gupta et al. 2009)。

不過近年來有學者發現人體在平靜呼吸時也會產生微粒。有研究者收集感冒患者的呼出微粒以 RT-PCR 進行培養，在微粒中發現感冒病毒的 RNA(Fabian et al. 2008)。相關的研究還有(Chao et al. 2009; Fairchild and Stampfer 1987; Morawska et al. 2009; Papineni and Rosenthal 1997)。根據這些研究結果，推論呼吸道疾病患者即使

在平靜呼吸下也有可能傳播疾病，相較於打噴嚏和咳嗽是屬於日常生活的偶發狀況，而且容易被周遭的人查覺，平靜呼吸屬於安靜且連續的行為，考慮時間的比重後或許平靜呼吸在疾病傳播上扮演更為重要的角色。SARS 流行期間各國採取量體溫來做為篩檢疑似病例的方式，不過量測體溫需要特定的設備，而且必須等到患者產生傳染力後才能夠藉由量體溫被篩檢出來，在對於管制疾病的流行上失去前期控管的機會。如果呼吸道疾病能夠透過一般呼吸傳播，或許可以藉由量測受試者是否可以產生呼出微粒來當作是否具有傳染力的判斷依據。

1.2 研究目的

本研究目的在實驗室內架設呼出微粒量測系統，使其可以量測受試者在特定呼吸條件下的微粒產生情況。為了提高不同受試者之間的資料可比較性，本研究以呼吸模擬器建置出不同的潮氣容積和呼吸頻率的標準呼吸模式，之後招募的受試者被要求練習遵循標準呼吸模式進行呼吸，確保量測資料是在相同實驗條件下產生。本計畫研究成果可以建置出具有高信效度和高時間解析度的量測系統，一方面可以測量受試者在平靜呼吸，以及較大的潮氣容積和較快的呼吸頻率的呼吸條件下所產生微粒的特性，另一方面可以精確定位出受試者呼出微粒是從吐氣哪一階段開始產生，進而推斷微粒是從肺部哪一區域生成，這些有助於判斷微粒的生成機制為何。

該系統可做為大規模受試者進行量測的工具，所得數據可作為呼吸道疾病傳染預防之篩選工具，對於呼吸道疾病的傳播預防上提供科學數據以利參考。

第二章、文獻探討

2.1 呼吸系統構造

呼吸是維持人體生命不可或缺的生理功能，呼吸作用將大氣中的空氣吸入肺部，排出由新陳代謝後產生的二氧化碳。空氣中的氧氣進入微血管後，由血液中的紅血球內的血紅素負責攜帶，紅血球藉由血液流經全身時，將氧氣分子迅速送到全身各組織以供利用，在組織內，由於細胞氧化快速消耗掉大量的氧氣，所以含氧濃度低，使得血紅素和氧的親和力降低，氧氣就藉由濃度梯度脫離血紅素擴散到組織的細胞去。

呼吸系統大致可分為呼吸道和肺臟兩部分。呼吸道又可分為上呼吸道和下呼吸道，上呼吸道包括鼻、竇、口、咽、喉等結構，負責導引氣流進入呼吸系統，鼻腔內的鼻毛和鼻甲具有清除空氣中微粒的功能；下呼吸道為氣管及其分支，根據 weibel(Weibel and Gomez 1962)在 1963 年發展出來的模式，氣管有 23 代分枝(23 generation)，從最上層的氣管(trachea)，一直到最終的分枝肺泡囊(alveolar sac)，每經過一次分枝數目就會加倍，支氣管的直徑和長度也會隨著分枝越來越短，管道內的氣體流速也越慢，管壁也變薄，不過因為數量增加的原因，所以越末端的支氣管其總截面積越大。根據功能來區分，從零到十六代分支的氣管稱為 Tracheobronchial compartment zone，其功能是傳輸氣體進出肺部，十七到二十三代分支氣管稱為 pulmonary compartment zone，氣體交換主要在此區進行。

肺部是人體內負責氣體交換的器官，左右各有一肺臟，外有十二根肋骨圍繞作為保護，下面和橫隔膜相接，由於人體的心臟偏左，所以左側的肺部容積較小。在解剖學上，右邊的肺部有三片肺葉，左邊有兩片肺葉，肺葉間以裂紋 (fissure) 作為區隔。根據估計，肺部大概有三億個肺泡 (alveoli)，每一個直徑約 300 μ m，外圍被緊密的微血管網所包覆，如果把肺泡和微血管可以交換空氣的表面積攤開

來鋪平，大約有 75 平方公尺，大概是一個網球場的面積，相對來說，如果肺部內部只是由一個大的空腔所組成，肺部的表面積大約只有 0.01 平方公尺，由此可見肺泡是人體為了要在有限的肺部空間內得到最大的空氣交換面積而存在的。

人體呼吸的機制有賴肺臟周圍的肌肉收縮所造成的壓力梯度而達成的。在吸氣時，外部的肋間肌 (external intercostal muscle) 收縮使胸骨向外、向上擴張，使得胸腔的前後距離增加；同時橫隔膜會收縮下降，增加胸腔的垂直距離。胸腔的體積增加會使內部的壓力隨之下降形成負壓，使外界的空氣自然流入肺部。呼氣時，橫隔膜和外部肋間肌皆放鬆，橫隔膜上升，胸骨向內向下收縮，使胸腔的體積減少會使壓力上升形成正壓，讓肺部的氣體自然流到外界。

呼吸時，心臟的右心房收集流經全身的缺氧血，流入右心室後，藉由心臟收縮經缺氧血打入肺動脈內，缺氧血在肺泡表面進行氣體交換，排除其中的二氧化碳，重新接收氧氣，再匯流到肺靜脈，左心房收集經過氣體交換的充氧血，流入左心室後，再經主動脈運送到身體各處去利用，完成循環。

一般而言以一個健康的年輕男人來說，其肺總容量約為 5700ml，女性的肺容積則略少，大約是 4200ml。年齡、性別、肺部的彈性和呼吸系統疾病的有無都是影響肺總容積的因素。肺總容積可以分成四個部分，在身體處於平靜的狀態下，一次呼氣或吸氣的空氣體積約為 500ml，稱為潮氣容積 (tidal volume, TV)；平靜吸氣後，在用力吸氣到無法在吸入空氣為止，此時吸入的空氣稱為吸氣儲備容積 (inspiratory reserve volume, IRV)，大約為 3000ml；若是在平靜呼氣後，再努力呼氣到無法再呼出任何氣體為止，這部分呼出的空氣稱為呼氣儲備容積 (expiratory reserve volume, ERV)，大約 1000ml；肺部還有一部分的空氣，是無論如何努力呼氣也無法將之排除到外界，稱為肺餘容積 (residual volume, RV)，大約

1200ml。肺總容積 (total lung capacity) 為上述四個容積的總合，一般常說的肺活量 (vital capacity) 為吸氣儲備容積、潮氣容積和呼氣儲備容積的總合，吸氣容積 (inspiratory capacity) 為吸氣儲備容積和潮氣容積的總合，功能肺餘量 (functional residual capacity) 是呼氣儲備容積和肺餘容積的總合(Clemente 2006; Sherwood 2006)。

2.2 呼吸系統黏液的特性

在呼吸系統和肺部中，其表皮細胞有一層黏液層(mucous membrane)所覆蓋，它是呼吸系統中最主要的初步防禦機制，它的功能是捕捉藉由人體呼氣時，隨著氣流一起進入呼吸道的外來微生物或是懸浮微粒，避免其更進一步的侵入人體造成傷害。黏液(mucus)主要是由表皮細胞(surface cell)或是副黏液腺(submucosal gland)所分泌的，副黏液腺存在於氣管以及支氣管，表皮細胞只有在和肺泡連接的終端細支氣管(terminal bronchiole)出現。表皮細胞負責分泌黏液的細胞有：杯狀細胞(goblet cell), clara cell, intermediate cell, brush cell 和 ciliated cell 等。其中杯狀細胞是相對比較主要的分泌細胞，雖然他分泌的量和副黏液腺相較少了很多，但是在沒有副黏液腺存在的地方，這些黏液扮演很重要的生理腳色。副黏液腺中的有 mucous cell 和 serous cell 負責分泌黏液，他們分泌出類似血漿狀的黏液，其中含有溶菌酵素(lysozyme)、鐵傳遞蛋白(transferrin)、醣蛋白(glycoprotein)以及白蛋白(albumin)等成分(Marriott 1990)。mucous cell 含有的糖蛋白偏酸性，而 serous cell 的醣蛋白則偏中性，由腺體分泌出的黏液量大約是表皮細胞分泌量的 40 倍。

黏液層在呼吸道表皮的厚度約為 5 μ m，這代表在任何時候，在整個呼吸道內的黏液量約為 2.1 ml，不過黏液是不斷被分泌出來的，所以之前的黏液會和其所捕捉到的微粒和微生物，藉由纖毛的擺動被推送到咽部附近，部分再藉由咳嗽或是打噴嚏的方式被釋放出人體。根據研究，大約有超過 50%的黏液是以咳嗽的方式

離開肺部的(Marriott 1990)。

呼吸系統中的黏液，其成分中大約84%~94%是水，0.7%~1.1%是灰塵，0.9%~1.1%是碳水化合物，1%~5%的蛋白質以及0.8%~3.1%脂質。Mucus中的glycoprotein是指一群接上許多寡糖支鏈的蛋白質長鏈，中間是以O-Glycosidic bond連接蛋白質長鏈中的絲胺酸(serine)或是羥丁胺酸(threonine)，以及糖側鏈上的N-acetyl galactosamine和 N-acetyl glucosamine。糖側鏈的長度約為一至二十個糖單體，平均約為八個單體所組成，這些糖側鏈大約占了糖蛋白分子量的70%。

組成蛋白質長鏈的胺基酸主要為絲胺酸(serine)、羥丁胺酸(threonine)、甘胺酸(glycine)、丙胺酸(alanine)和胱胺酸(cystine)。同一條或不同條糖蛋白之間，可能會以雙硫鍵來彼此連結(Lopez-Vidriero 1986)。黏液的pH值約在7.4，正常人每天變動的範圍約在7.4~8.2之間。根據研究，氣喘病患者的黏液Ph值較為偏低，甚至會低到5.3。

一個健康成年人，呼吸道一天的分泌量約為10~100ml，如果一天的分泌量超過100ml，這種症狀稱為bronchorrhea，可能的原因是罹患了慢性支氣管炎、氣喘、肺癌、或是暴露到有機磷等毒物，都有可能引起類似的症狀，過多的黏液存在，會影響原本黏液和纖毛組成的捕捉異物和清潔呼吸道的功能。如果持續暴露環境中的刺激因子，會造成副黏液腺的肥大，使呼吸道的直徑相對減少。之前的研究也瞭解說副交感神經興奮劑，像是毛果芸香鹼(pilocarpine)、乙醯膽鹼(acetylcholine)和methacholine，會刺激黏液的分泌；相反的副交感神經抑制劑，像是阿托平(atropine)、ipratropium bromide等會抑制黏液的分泌(Marriott 1990)。

2.3 呼吸道疾病的傳播

目前學界對於流行性感冒病毒傳播的方式提出三種方式，包括氣懸微粒的傳播(aerosol transmission)、大粒徑液滴的傳播(large droplet transmission)以及受污染的

手接觸到鼻腔黏液而感染(self- inoculation of nasal mucosa by contaminated hands)。這些傳播途徑最難防制的是藉由氣膠的傳播，因為需要特殊的個人防護設備(Tellier 2009)。咳嗽和打噴嚏是人體呼吸系統受到刺激後，瞬間用力產生大量向外氣流的防禦機制，目的在於排除氣管中或是鼻子的刺激物。這兩種機制已被證實會產生大量微粒，相關的研究也被廣泛的探討(Nicas et al. 2005)。根據 Edwards 等人的研究發現人體在 normal breath 的情況下也會產生微粒，而且大部分都小於 $1\mu\text{m}$ ，藉此推論出在平靜呼吸下產生的微粒是來自於下呼吸道，所以大粒徑的微粒都因為衝擊或沉積而被捕集(Edwards 2006)。

Xie 等人(Xie et al. 2007)對於呼出人體的微粒運動做了相關研究，他們認為大顆的微粒很快就脫離氣流並且掉落地面，中型的微粒稍慢離開氣流並且在大氣中被部分或完全乾燥，而較小的微粒會隨著氣流被乘載且被完全乾燥。他們也對微粒的運動距離進行電腦模擬，假設微粒的呼出高度是兩公尺，外界環境相對濕度是 50%， $30\sim 50\mu\text{m}$ 的微粒在平靜呼吸的氣流速度下水平移動距離小於一公尺，如果在打噴嚏的氣流速度下，水平位移可達六公尺以上。藉由咳嗽機制傳播微粒的距離，先前的研究運用電腦模擬指出約在兩公尺左右(Xie et al. 2007; Zhu et al. 2006)。此外，室內空調的裝設位置也會影響微粒傳播呼吸道疾病的機會(Zhu et al. 2006)。

關於環境溫濕度對氣膠傳播呼吸道疾病的影響，Lowen 等人的研究指出低溫(5°C)的環境下較有利於病毒藉由生物氣膠的形式傳播，在較高溫的情況下(30°C)則會降低傳播的效率。在溫度適中(20°C)的環境中，傳播效率和相對濕度有密切的關係，在 20 和 60% 的相對溼度下效率較佳，在中濕度的 50% 和高濕度(80%)的環境下效率則較差(Lowen et al. 2007)。較先前的研究者也發現感冒病毒的傳播和相對濕度有關，在低濕度下病毒活動力衰減的較慢，在中、高濕度下病毒則較不穩定，

在生物氣膠內衰減的程度較快(Hemmes et al. 1960; 1962; Schaffer et al. 1976)。此外先前也有很多研究說明環境溫濕度和病毒存活率的關係。Miller 等人研究三種常見的呼吸道疾病病毒(adenoviruses 4、7, parainfluenza 3)，說明 adenoviruses 在高濕度下，parainfluenza 在低濕度下有較佳的存活率(Miller and Artenstein 1967)。

2.4 呼吸產生微粒情形

以往要採取下呼吸道的分泌物時，常用的傳統方法是收集痰液(sputum collection)、使用支氣管內試鏡(bronchoscopy)或是 sputum induction，不過由於這些方法屬於侵入性的，所以可能會引起受試者的反感，近十年來興起一種新的研究方法，就是呼出物冷凝法(exhaled breath condensate)。採樣時只要將管子連接到受試者的鼻子，將管子的另一端接到一容器，中間部分的管子則浸泡在冰水浴中，受試者呼出的氣體將過冷凝會形成液體，分析這些液體即可推斷受試者的生理狀況如何，這種研究方法的最大優點是屬於非侵入性的，比較容易取得對方同意，而且操作方便，容易重複(Mutlu et al. 2001)。

人體呼出的氣體中也含有一些液滴(droplet)，這些液滴的形態和人體當時的活動可能有關係。曾有研究量測健康人在四種活動時呼出液滴的差異，分別是說話、咳嗽、用鼻子或嘴巴呼吸。結果發現呼出的液滴大多是小於 $1\mu\text{m}$ ，而在咳嗽時產生的液滴濃度最高，用鼻子呼吸時的濃度最低，不過個體之間的變異也相當大(Papineni and Rosenthal 1997)。另外有研究指出在不同的運動情況下呼出的液滴濃度不同，在平靜呼吸時產生的濃度最低，在運動時產生較高濃度的液滴，整個範圍約從 $<0.1\sim 4\text{ particles/cm}^3$ (Fairchild and Stampfer 1987)。Georges G. Desaeleer 等人曾經比較大氣中重金屬 Pb、Br 和 Cl 的微粒和呼出氣體中的微粒作粒徑分佈和濃度上的比較(Desaeleer and Winchester 1975)。也有研究採集罹患感冒的受試者的呼出氣體以 RT-PCR 做檢驗，發現有部分的受試者所呼出的微粒中可以偵測到感

冒病毒的 RNA，且呼出的微粒粒徑大多在 $1\mu\text{m}$ 以下，濃度約在 67~8500 particle/L (Fabian et al. 2008)。

關於呼出微粒的粒徑量測，曾有研究者為了要減少微粒在空氣中蒸發導致量測粒徑改變，使用 interferometric Mie imaging (IMI) 和 particle image velocimetry (PIV) 技術量測靠近嘴巴的範圍，使微粒接觸空氣的時間縮短，減少粒徑量測誤差 (Chao et al. 2009)。該研究也發現咳嗽產生的微粒和氣流速度相較於講話產生的皆高出數倍到數個數量級。Yang 等人 (Yang et al. 2007) 研究過咳嗽後產生的微粒乾燥前後的粒徑，乾燥前的粒徑眾數約在 $8.35\mu\text{m}$ ，乾燥後約在 $1\sim 2\mu\text{m}$ 。Morawska 等人 (Morawska et al. 2009) 的實驗量測受試者不同的呼吸和說話形態，發現微粒粒徑分佈眾數在 $0.8\mu\text{m}$ 和 $1.8\mu\text{m}$ ，其濃度皆少於 $1\#/\text{cm}^3$ ，講話另外在 $3.5\mu\text{m}$ 和 $5\mu\text{m}$ 處產生微粒，濃度約在 $0.1\#/\text{cm}^3$ 左右，推測有可能是潤滑聲帶的黏液被氣膠化所產生的。之前曾有文獻指出，如果將生理食鹽水霧化後噴入受試者的氣管內，可以大幅降低受試者呼出微粒的濃度達 70% 左右，研究者根據實驗結果推斷，影響呼出微粒濃度的因子是呼吸系統內黏液的表面張力 (Edwards 2006)。目前這方面較為完整的研究當屬 Schwarz 等人關於健康人體呼出微粒和肺功能的相關性研究 (Schwarz et al. 2010)。該篇研究認為每次呼出微粒的總數以及該次呼吸的潮氣容積佔肺活量的比例兩者之間呈現指數正相關，不過該項研究仍有乾淨空氣溫濕度未控制以及儀器擷取頻率較低等問題。

2.5 呼出微粒可能形成機制

關於呼吸管道內黏液層和氣流的互動關係，之前的文獻有探討過類似的議題。Moriarty 等人曾經以數學模式探討氣流在呼吸系統中造成黏液層和底下的漿液層 (serous layer) 的不穩定 (MORIARTY and GROTBORG 1999) 或是氣流和黏液層의 交互作用 (Evrensel and Khan 2003; Evrensel et al. 1993; Fiegel et al. 2006)。CHONG.S.KIM 等人用不同的溶液在體外模擬不同流體特性的黏液，探討黏液和氣

流交互作用的關係(Hassan et al. 2006; Kim et al. 1986; Kim et al. 1987; King et al. 1985)。A.Malashenko 等人以數學模式和電腦進行模擬，他們假設氣管中的黏液在支氣管中會形成薄膜後破裂，形成液滴後被呼吸的氣流帶出，模擬結果發現黏液層的厚度、薄膜一開始的厚度以及毛細管數(capillary number)對於微粒產生有顯著影響(Malashenko et al. 2009)。

除此之外，另外有學者認為呼出微粒的產生機制可以用支氣管液體薄膜破裂模式(bronchiole fluid film burst, BFFB)來解釋，他們認為微粒的產生是因為呼吸系統末端的小支氣管在深呼氣之後收縮塌陷，使得原本附著在管壁上的黏液沾黏形成阻塞，等到支氣管再度舒張時，沾黏在一起的黏液會被拉開形成薄膜，之後因為氣流的流動使其破裂形成微粒被帶出(Johnson and Morawska 2009)。也有研究量測受試者在不同的呼吸和說話模式時產生的微粒，認為說話時產生的微粒有可能是因為潤滑聲帶的黏液被氣膠化而產生的(Morawska et al. 2009)。

根據 weibel 在 1963 年提出氣管模式指出，在每秒鐘一升的氣流量下，只有前三代的氣管是 turbulent flow，隨著氣管往下分枝，氣管內的流場越傾向以 laminar flow 形式存在(Weibel and Gomez 1962)。所以如果微粒是因為紊流而產生，應該比較可能出現在上層氣管，如果是 BFFB 的機制，則出現在小支氣管的可能性較高。

第三章、研究方法

3.1 實驗系統

3.1.1 標準呼吸模式建置方式

為了使受試者之間的數據可以互相比較，我們先建立標準的呼吸模式圖譜，然後要求受試者遵照這些圖譜來進行不同的呼吸模式。圖二是呼吸模式建置系統。以 3.5 公升的呼吸模擬器，前端連接經過校正的流量計，流量計連接壓力轉換器、訊號截取卡。呼吸模擬器藉由馬達和傳動軸帶動前方的活塞進行簡諧運動，以模擬人在呼吸時吸吐空氣的情況。改變 tidal volume 的大小和頻率的快慢等變項會形成不同的呼吸模式。本研究建立潮氣容積從 1.0~3.5 公升，每 0.5 公升為一個條件和呼吸頻率每分鐘 10、12 和 15 次所組成的 18 種呼吸模式。



3.1.2 呼出微粒量測系統

整套量測系統包含以下幾個部份：乾淨空氣提供源、呼吸頻率訊號處理、呼出微粒量測系統、溫濕度監測系統和受試者呼吸系統。

乾淨空氣提供源的部分，系統使用壓縮空氣連接加濕器(humidifier)，加濕器為一內含加熱設備的不鏽鋼容器。使用時將加熱裝置開啟加熱容器內的水，提高容器內的水蒸氣分壓，高流量的壓縮空氣經過加濕器後將容器內的水氣帶出，增加相對濕度。後端連接溫濕度計，視後端的空氣濕度而調整加濕器的加熱溫度，將乾淨空氣的相對濕度維持在一穩定的範圍內，實驗過程中將相對濕度調整到和室內空氣相符的 70% 左右。由於水中有部分的不純物，高流量的空氣將過加濕器可能會將水中的雜質攜帶出來，所以在加濕器的下游端連接 HEPA 等級的折疊式濾材將微粒過濾掉，確保提供給受試者的空氣是絕對乾淨的。受試者的上半身罩在一空腔中，經過加濕器的空氣一部分分流至空腔內，使受試者在休息時得以持續呼

吸乾淨空氣，減少受試者肺部被大氣微粒再次污染的可能性。

側管連接流量計以及吹嘴讓受試者進行不同的呼吸模式測試，流量計連接壓力轉換器(pressure transducer)和訊號截取卡，將流量的訊號轉換成壓降和電壓，最後在電腦中顯示受試者的呼吸狀況。微粒的量測系統以 TSI 公司的 CPC 3010 以及 PALAS 公司的 WELAS 2000 H 進行。WELAS 量測微粒的散光強度作為微粒的分徑依據，而且可以提供最佳的反應時間來推估微粒在肺部產生的區域。CPC 的偵測原理是以雷射當作光源，量測微粒的散射光數目來進行計數，使用正丁醇或異丙醇當作凝結的蒸氣，將過飽和的蒸氣附著在微粒上，使微粒可以長大到數個微米的尺度，降低一般光學量測儀器的偵測下限(約 0.2 微米)。系統內的空氣溫濕度以溫濕度計進行即時量測。

3.2、實驗儀器

(1)凝結核微粒計數器(Condensation Particle Counter, Model 3010、3025, TSI Inc., St. Paul, MN, USA)

凝結核微粒計數器的原理是讓微粒通過一充滿正丁醇飽和蒸氣的管子，在 37°C 下與飽和正丁醇蒸汽混合，此混合氣體通過一溫度為 10°C 的管子，使正丁醇蒸氣達過飽和而凝結於微粒表面，使微粒增加粒徑至可偵測的範圍，再利用光偵測器可得知微粒的數目，CPC 3010 偵測微粒濃度的範圍為 $10^{-2} \sim 10^4$ particles/cm³，所量測的粒徑範圍是 10~3000 nm。

(2)氣動微粒分徑器(Aerodynamic Particle Sizer, Model 3321, TSI Inc., St. Paul, MN, USA)

氣動微粒分徑器是利用微粒的氣動直徑作為分徑依據的量測儀器，其原理是利用一根毛細管的 nozzle 製造出加速流場，然後以兩道平行的雷射光計算出微粒通過兩道雷射的所需時間(Time of Flight, TOF)，當微粒隨著氣流通過時會被加

速流場加速，因為粒徑大的微粒具有較大的慣性所以速度較慢，反之粒徑小的微粒速度較快，有較低的 TOF。氣動微粒分徑器依照 TOF 作為微粒的分徑依據。不過氣動微粒分徑器在量測液態微粒時，因為液態微粒通過加速流場會產生形變的現象，導致量測液態微粒時會有較大誤差的問題

(3)白光氣膠分徑器 (White Light Aerosol Spectrometer, Model digital 2000, PALAS GMBH, Germany)

白光氣膠分徑器是以氣膠的散光特性做為分徑原理的儀器。一般微粒的散光特性在 Mie 散射區域其散光強度和粒徑並非一對一的函數關係。白光氣膠分徑器利用白色光作為光源，等氣懸微粒通過其特殊設計的 T 字光學腔，在 90 度的角度量測其散光特性，在這個條件下散光強度和粒徑是一個一對一的函數關係，就可以從偵測器量到的散光強度決定其粒徑大小。白光氣膠分徑器的粒徑量測範圍從 0.2 μm 到 20 μm

(4)溫溼度計(Thermo-hygrometer, HygroPalm HP22,ROTRONIC)

量測系統內乾淨空氣的溫濕度，適用範圍在 RH:0%~100%, Temp:-40 $^{\circ}\text{C}$ ~85 $^{\circ}\text{C}$ 誤差範圍在 $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ 和 $\pm 1.5\text{RH}$ 。

(5)質量流量控制器(Mass Flow Controller)

其功用是精確的控制氣體的流量，並且外接質量流量電源顯示器，其管道內有金屬的網格柵欄，調整金屬柵欄的開口大小即可改變通過氣流量的大小。

(6)壓力轉換器(Pressure Transducer, OMEGA)

壓力轉換器的功能是把接受到的壓力差訊號轉換成電壓的訊號，再透過電腦截取卡將數據即時顯示出來。

(7) 流量計(Pneumotachograph)

安裝在受試者呼吸的管道中，將管道內的流量資訊以壓降的訊號輸出。

(8) 呼吸模擬器(Breathing simulator, Fukuda Sangyo, Tokyo, JAPAN)

後端以馬達驅動，前端以傳動軸帶動活塞做前後往返的簡諧運動，目的在模擬人體在呼吸時氣流進出呼吸系統的流量狀況。

3.3 實驗系統的受試者

因為本篇研究是呼吸測試系統的建立，此研究成果之後要做為大規模人體測試的系統，所以必須有人體的資料驗證此系統的效能。本篇研究的受試者為一 24 歲健康的男性，無抽菸習慣，近期內無肺部以及呼吸道疾病的紀錄。肺功能測試均正常。本篇研究的人體測試資料均來自於此受試者。

第四章、結果與討論

4.1 加濕器效能評估

本套系統使用壓縮空氣作為乾淨空氣來源，不過壓縮空氣的相對濕度很低，一般低於 10%，如果直接使用於人體受試者會使人感到相當的不適感。所以本套系統使用加濕器來提升壓縮空氣的相對濕度。加濕器的構造為一內含加熱裝置的不銹鋼容器，使用時容器內加入水，並將加熱溫度設定至一穩定的溫度，水溫升高後會產生更多的水蒸氣，壓縮空氣通過加濕器帶走水蒸氣，就能提高壓縮空氣的相對濕度，本研究中預計將相對濕度提高至 70%。如圖三顯示在 200 L/min 體積流速的壓縮空氣通過下，大約把溫控裝置調整到 50°C 即可以將壓縮空氣調整到相對濕度 70% 左右，將溫控裝置調整至 70°C 即可將相對濕度增加至接近 100%。本加濕器的加熱裝置具有自動回饋功能，可以維持容器內的水溫保持在設定的範圍內，確保出口端的相對濕度處於穩定狀態。在一定流量的空氣通過下，增加容器內的水溫同時也會提高出口端壓縮空氣的溫度，不過從數據顯示在平常的操作條件下溫度最多只會增加 3°C，根據理想氣體方程式在其他條件固定下，氣體體積和絕對溫度成正比，所以調整溫度前後的體積比為：

$$\frac{273+28}{273+25}=1.01$$

誤差不過 1%，因此乾淨空氣的溫度變異在本實驗中將略過不予考慮。

4.2 氣罩的使用

本研究確保 QA/QC 中的關鍵為在實驗前完全代謝肺部原本存在的外界大氣微粒。由於本研究的測試條件較多，根據先前初步測試經驗，受試者完成一次測試條件後都需要休息數分鐘，這數分鐘內受試者會重新呼吸到外界的大氣，使原本乾淨的肺部再度被微粒污染，這會增加下次接受測試前代謝肺部微粒的時間，大幅增加完成整套實驗操作的所需時間。解決方法是將受試者封閉於一透明氣罩內，內部持續通以乾淨空氣，使受試者處於一個乾淨的環境。當受試者完成一項

測試條件後，可以待在內部休息，如此進行下一個條件之前只需相對短暫的時間就可以將肺部的微粒重新代謝乾淨。根據測試的結果圖四顯示，如果受試者從外界環境開始進入系統代謝，大約需要兩分鐘才能將肺部代謝乾淨，不過如果休息時間受試者是待在氣罩內，只需要大概二十秒就可以重新代謝乾淨，氣罩的使用可以大幅度減少實驗所需時間，增加受試者的配合實驗的意願。

4.3 流量計水蒸氣負載問題

本系統的核心原件是一個位在 sampling train 內自製、經過校正的流量計。因為人體呼出的氣體其溫度大約 37°C ，相對濕度將近 100%，所以在操作實驗時，受試者呼出的水蒸氣可能會凝結在流量計的蜂巢板上造成壓降增加，標準呼吸曲線也會因此受到偏移。藉由先前的初步測試可知，受試者完成整個測試流程大約需要 2~3 小時，所以評估時以三小時為測試時間。如圖五以呼吸模擬器在潮氣容積等於兩升，頻率 15 bpm 的操作條件下，吸吐相對濕度 98% 的空氣流經流量計，連續負載三小時，發現流量計的阻抗會隨著水氣的持續負載而逐漸上升，證明高濕度的操作條件下的確會對實驗結果造成誤差。所以本系統使用一個加熱片黏貼在流量計的外管壁上，以直流電源供應器供應特定電壓使其加熱，目的在於使含有水蒸氣的空氣經過流量計時不會發生凝結的現象。在相同的測試條件，外管壁的加熱片供應電壓為 9 伏特的情況下，負載經過三小時後發現整體的壓降並沒有明顯改變，由此可以證明加熱片的使用可以有效解決流量計因為水蒸氣凝結造成壓降改變的問題。同時也可以從圖六中看到空氣經過加熱裝置後，溫度上升不超過 0.2 度，所以加熱後空氣體積的改變予以忽略。

4.4 系統內空腔體積

在實驗設計上，最理想的情況是受試者吐出的氣體完全被乾淨空氣帶走，下一口吸氣全部都吸入乾淨空氣，如此實驗數據不會被上一次吐出的氣體所干擾。

不過在實際系統設計上因為連接吹嘴的側管內必須包含儀器的採樣口以及流量計等必須設備，所以或多或少會有上一口吐氣的氣體殘留在管道內。本套系統空腔的部分來自兩個部分，流量計以及吹嘴。本系統的流量計為一內徑 1.4 公分，長 8 公分壓克力管，內部放置蜂巢板作為氣流阻抗的來源，在蜂巢板的兩端設置量測壓力差的接頭，可以從靜壓差推算回管道內部的即時氣流體積流速。吹嘴的部分目前市面上所售的最小吹嘴為內徑 2 公分，長度 6 公分的紙製可拋棄式吹嘴，兩者內部的體積相加為 30 立方公分。在實際使用上為了能夠進一步縮小空腔體積，會在吹嘴內部塞入能夠緊密貼合吹嘴內壁，且和後端流量計管徑相符的壓克力管，避免因為氣流經過管徑的縮減或增加造成壓力損失。整體使用上的空腔體積小於 20 毫升。

4.5 呼吸模式紀錄裝置

實驗操作時，受試者必須遵循電腦螢幕上先前已經建置完成的標準呼吸曲線進行呼吸。紀錄裝置的要求是呼吸曲線在螢幕顯示上必須能夠儘可能的放大，以及預先顯示後段的呼吸曲線讓受試者能夠及時的調整其呼吸型態，如此可以讓受試者更方便的去操作實驗。紀錄裝置在硬體部分為一電路板，記錄壓力轉換器的輸出電壓並且以 RS232 傳輸線即時傳輸至電腦中，軟體部分使用一特製的軟體擷取電壓讀值並且及時顯示在螢幕上，軟體的操作上可以設定螢幕的顯示長度以及預先顯示的時間。螢幕的顯示時間長度設定取決於受試者的舒適性以及實驗數據的品質，如果顯示時間設定短，螢幕中的標準呼吸波形可以被放大到最大，受試者可以完美的遵照標準曲線進行呼吸，不過波形的移動相對而言較為快速，對受試者來說會增加心理上的壓迫感；但是如果顯示長度越長，相同的螢幕寬度必須放進較多次波形，會使遵照標準曲線的品質下降。根據先前的初步測試，決定在操作上設定螢幕顯示長度為十秒鐘，預先顯示長度為五秒鐘，如此受試者只要專注於螢幕正中央的曲線即可，增加受測者的舒適度以及數據的品質。軟體操作畫

面如圖七所示。

4.6 吹嘴的選擇

吹嘴的選擇上有幾個考量的要點：1. 受試者的舒適度；2. 吹嘴與後端系統接合的方便性；3. 成本與衛生考量

系統建置過程中找尋了五種不同的吹嘴，圖八中吹嘴 A 及 B 是一般醫院量測肺功能時常用的可拋棄式紙製吹嘴，成本最為低廉；吹嘴 C~E 前端扁平狀設計較為符合人體的嘴型，吹嘴 C 為橡膠材質可清洗後重複使用，不過成本最高；吹嘴 D 為一般的塑膠製吹嘴；吹嘴 E 內含一濾材，一般也使用於肺功能的量測實驗，目的在過濾受試者受測時吐出的生物氣膠，避免之後的受試者因量測肺功能而感染疾病。吹嘴 E 因為內含濾材所以無法適用於本研究，吹嘴 D 後端接頭的螺紋設計使其較難與後段的系統做氣密銜接，吹嘴 C 的扁平狀設計比較符合人體工學，但是成本過於高昂，如果考量成本問題而採取清洗後重複使用的方式，又會有個人衛生的考量；而吹嘴 A 和 B 最為常見，價格最便宜，而且圓筒狀的規格使其容易和後端設備做氣密銜接，吹嘴 A 適用於成人，其口徑和長度皆較大，吹嘴 B 適用於兒童。根據先前的初步測試經驗有受測者反應長時間接受測試時，嘴巴要長時間含住吹嘴 A 會出現舒適度的問題，加上吹嘴 A 的內部體積較大，所以最後系統決定採用價格最為低廉、氣密銜接最為容易以及空腔體積最小的吹嘴 B 作為測試的設備。

4.7 量測儀器的選擇

本實驗的目的在於建置出能夠量測人體在呼吸時呼出微粒的量測系統，根據研究目的以及初步測試，本研究特點有：管道內正負壓變化快速、人體呼出微粒濃度低以及需要極佳時間的解析度。因此本系統的量測儀器必須能夠符合以下幾個條件：因入口壓力改變導致抽氣流量變化的幅度越小越好、反應時間越短越好、

儀器的採樣頻率越快越好、進入 view volume 的氣體量越大越好以及量測的粒徑範圍必須能夠涵蓋一般人體呼出微粒的粒徑區間。實驗室主要的量測儀器為凝結核微粒計數器 (CPC 3010、CPC 3025)、氣動粒徑分徑器 (APS)和白光氣膠分徑器 (WELAS)等四台儀器。以下是選擇儀器的評估過程。

因為採樣口管道直接連接至受測者的嘴巴進行呼吸，管道內部的壓力環境是正負壓快速的變換，根據先前的儀器操作經驗，儀器本身抽氣流率會受到入口處壓力變化而改變，進而導致微粒的數目和濃度數值產生誤差。評估儀器抽氣量跳動造成量測微粒濃度誤差的方式是產生一標準微粒濃度的環境，比較儀器在有壓差和無壓差的情況下量測濃度的差異。由於四台儀器的微粒粒徑量測範圍不完全相同，所以測試的微粒粒徑必須落在四台儀器皆可量測的範圍，大約在 $0.6\ \mu\text{m} \sim 2\ \mu\text{m}$ 。選擇以 TSI 公司生產的凝結單一粒徑氣膠產生器 (Condensation Monodispersed Aerosol Generator, CMAG)所產生的微粒當作測試微粒來源，CMAG 可以產生微米等級的單一粒徑分佈的微粒。實驗過程中以 CMAG 在空腔內產生眾數 $1\ \mu\text{m}$ ，幾何標準偏差 1.12 的微粒，這個粒徑分佈落在四台儀器的可量測範圍內。空腔側邊連接流量計、單向閥和呼吸模擬器，為了避免從空腔吸進來的微粒損失在呼吸模擬器內，使得吸入和吐出的微粒濃度不同，在呼吸模擬器和流量計之間裝設單向閥，只評估管道內的負壓變化對儀器的影響。後端呼吸模擬器設定在潮氣容積 2.7 升，呼吸頻率 20 bpm 的條件下，管道內負壓變化可達 2.5 英寸水柱。從圖九可以看出 CPC 3010、WELAS 和 APS 濃度跳動的範圍大概在 10%左右，CPC 3025 的跳動幅度可達 70%以上。測試過程中嘗試以外接幫浦和流量控制器取代 WELAS 的內建幫浦，原本預期可以使 WELAS 有最佳的穩定度，不過測試結果顯示無論使用內建或是外接的幫浦，WELAS 濃度的變化幅度並沒有顯著的差異。

本研究的其中一個目的就是能夠建置出具有高度時間解析力的量測系統，因

此儀器的反應時間和採樣頻率是選擇儀器的關鍵考量。反應時間一般和儀器內部的氣流管道長度和電子元件有關，由於記錄呼吸壓降的設備其採樣頻率為 10Hz，所以量測儀器的頻率希望也能在 10Hz 以上才能使兩者間的數據有可比較性。評估儀器反應時間同樣以呼吸模擬器設定在潮氣容積 1.5 升，呼吸頻率 10 bpm 的呼吸條件下，將四台待測試的儀器同時接上同一個採樣口。實驗過程中以 CMAG 在另一個空腔產生眾數 1.2 μ m，幾何標準偏差 1.15 的微粒，這個粒徑分佈落在四台儀器的可量測範圍內。取樣時以針筒抽取 5 毫升含有微粒的空氣，在呼吸模擬器達吐氣峰值流速時快速將針筒內的空氣注射進入管道內，最後將四台儀器的讀值和微粒濃度變化過程做綜合比較，可以看到圖十中 WELAS 和 CPC 3025 的微粒讀值在時間軸上是一個很尖銳的波峰，整個量測和代謝時間約在 0.5 秒內就結束了，CPC 3010 量測的微粒波峰約等於 2.5 秒，APS 因為擷取數據頻率最快只到 1Hz，所以看起來微粒波形的分佈會較廣，由數據可以看到 WELAS 擁有四台儀器中最佳的反應時間表現。圖十一以 3010、3025 和 WELAS 同時量測人體實際產生的資料觀察儀器反應時間的差異。在呼吸潮氣容積 3.5 升，呼吸頻率 12 bpm 的呼吸條件下，CPC 3010 因為反應時間較長，所以量測到的波形有一部分已經涵蓋到吸氣階段了，CPC 3025 和 WELAS 的讀值就是一個尖銳的波峰。

在取樣頻率方面，APS 的數據擷取頻率只有 1Hz，很明顯無法符合本實驗的需求，CPC 3010 可達 10Hz，CPC 3025 和 WELAS 最快可達 100Hz。所以在反應時間和採樣頻率這部分的表現上以 WELAS 和 CPC 3025 為佳。

在抽氣流率方面，根據之前的初步實驗結果發現人體的呼出微粒濃度很低，一般大約只有 1~2 #/mL，所以在選擇量測儀器上希望可以選擇抽氣流率以及進入儀器 view volume 流率較高的儀器，如此在相同濃度上可以量測到更多的微粒數目，使得後續濃度的推算以及結果的呈現上更具有統計上的顯著，不會因為少數

幾顆微粒的量測誤差而影響結果。評估的方法是在 chamber 內以微粒產生器產生穩定的微粒濃度，同時以四台儀器量測，比較四台儀器的量測的微粒總顆粒數以及濃度，即可知道四台儀器的在計算微粒 raw count 表現如何。微粒產生器同樣以 CMAG 產生 $1.2\mu\text{m}$ 左右的單一粒徑分佈微粒，這個粒徑分佈同時落在四台儀器的量測範圍內，使他們具有同樣的比較基礎。從圖十二可以發現就量測到的微粒濃度來比較，四台儀器所得結果相當接近，這個數據符合預期，因為他們量測的是同一個環境，理論上 chamber 內部微粒的濃度是一個穩定的數值。不過在量測到的微粒總數目上卻有很大的差異，CPC 3025 大約只有八千多顆，相較於 CPC 3010 和 APS 高達三十萬顆的量測數據差異很大，最主要的原因是儀器本身設計進入 view volume 氣流量不同。APS 的抽氣流率是 5 L/min ，進入 view volume 的氣流為 1 L/min ；CPC 3010 為 1 L/min ；CPC 3025 只有 0.03 L/min ；WELAS 為 0.26 L/min 。因為濃度相同，所以量測的氣體體積越多，量測到的微粒總數就會越多，在這部分 APS 和 CPC 3010 的表現較佳，WELAS 次之，CPC 3025 因為儀器內部管路設計有 bypass 以及經過濾材等分流，實際上進入光學腔的空氣只剩 0.03 L/min ，所以在相同濃度的環境中數到最少的微粒數目。

最後關於四台儀器的是否能涵蓋人體實際呼出微粒的粒徑評估，以三台儀器 CPC 3010、APS 和 WELAS 同時接上採樣口，受試者以一特定呼吸條件開始呼吸，共計量測一分鐘的數據，由圖十三可以看到 APS 量測到的濃度最低，CPC 量到最高的濃度，相對濕度的上升對於 APS 的結果有明顯的影響，但是對於 WELAS 則看不出顯著的差異，可以推測人體呼出的微粒大都屬於小粒徑的微粒或是經過乾燥過後大都小於 $0.3\mu\text{m}$ ，所以 WELAS 和 CPC 量測到的濃度仍有一段的差距。圖十四從相對濕度會影響呼出微粒粒徑的結果來看，可以說明人體呼出微粒中含有水的成分。

綜合以上對四台儀器的評估結果，本套呼出微粒系統選擇以 WELAS 作為主要

量測儀器，因為其快速的反應時間以及可達 100Hz 數據擷取頻率，加上其抽氣流量的穩定度，WELAS 能夠做為精確定位出微粒是從吐氣哪一個階段開始產生的量測儀器，對於推估呼出微粒是從呼吸系統那一個部分產生的定位上有所助益。由於 WELAS 在小粒徑微粒的量測限制，本系統選擇以 CPC 3010 做為輔助的量測儀器，主要借重 CPC 3010 在小粒徑的量測能力補 WELAS 的不足，以及較大的抽氣量可使之後的數據更具有統計上的意義，加上 CPC 3010 在壓力變化的環境中表現比 CPC 3025 穩定。

本研究測試了 CPC 3010 的反應時間，以及其對量測結果的誤差探討。以濃度變化達正確濃度 95% 為標準，測試結果發現 CPC 的反應時間為兩秒以上。以呼吸模擬器評估這段反應時間對量測結果的影響，調整呼吸模擬器在潮氣容積 2.7 升，頻率從 12 bpm ~20 bpm 的條件下，外部通以乾淨空氣，所以一開始 CPC 3010 和 WELAS 的量測濃度都是 0，當管道內達到吐氣尖端流速時以針筒快速注入一毫升含有微粒的空氣，紀錄管道內微粒濃度隨時間以及呼吸情況的變化。測試結果圖十五顯示 CPC 3010 的 tailing 現象會造成下一次吐氣微粒濃度計算的高估，如果選擇以 CPC 3010 作為量測儀器，受試者的呼吸頻率會有其上限的限制。根據結果顯示呼吸頻率大約在每分鐘 17 次的情況下，前一次產生的微粒會有 10% 殘留至下一次的吐氣階段，隨著呼吸頻率的增加干擾的情況會更嚴重。圖十六以人體實際測試，在潮氣容積 3.5 升的情況下，以頻率每分鐘 15~19 次進行評估，從圖中可以發現大約到 17 bpm 時，CPC 3010 的讀值在兩次吐氣之間還可以歸零，不過一但頻率更高，微粒波峰之間的雜訊也增加，這是因為上一次吐氣產生的微粒 CPC 3010 尚未完全代謝所致。圖中也可以看出 WELAS 的讀值不受頻率的影響，不會出現 tailing 的現象。

4.8 系統的延遲時間評估

由於微粒被人體呼出後，從吹嘴到量測儀器的偵測腔內有一定的管路體積，氣流走完這些體積需要時間，造成量測儀器量測的數據並不代表即時管道內的數據。本套系統的延遲時間 (lag time) 是指微粒從受試者嘴巴呼出之後，含有微粒的那團空氣需要多少時間才會被量測儀器所偵測到。精確量測出系統的延遲時間非常重要，因為後續資料的處理需要將呼吸模式和微粒以相同的時間軸對應在一起，如果評估的稍有誤差，會影響後續關於微粒在肺部產生區域的推算結果。系統延遲時間的評估方式是以幫浦的排氣端連接至吹嘴部分，抽引端直接抽取大氣，一開始幫浦是停止的狀態，所以量測儀器抽取的是乾淨空氣沒有產生微粒的讀值，過程中突然將幫浦啟動，管道內的氣流會產生明顯變化，由於幫浦是直接抽引大氣，所以排氣端排出的是含有大量微粒的大氣空氣，量測儀器會開始偵測到微粒的存在。從管道內氣流量開始變化的瞬間到量測儀器開始偵測到微粒的當下，為這套量測系統的延遲時間，根據評估結果如果量測儀器為 CPC 3010，延遲時間為 1.2 秒，如果儀器是 WELAS，延遲時間減為 0.2 秒，推測這應該和 WELAS 的抽氣量較高以及儀器管道內空間較小有關。

4.9 人體呼出微粒的特性

系統建置完成後以人體受試者實際接受測試，呼吸模式以潮氣容積 1 升~3 升三個條件以及呼吸頻率每分鐘 10、12、以及 15 次共 9 個條件進行測試。由圖中可知校正完系統延遲時間後，微粒大多從吐氣達尖端流速時開始產生，將吐出的空氣量從吐氣的開始瞬間積分至微粒產生的瞬間，可得知人體呼出微粒是從吐氣哪一階段開始產生，對照 Weibel 的肺部模型可以得知微粒都是從呼吸系統的深部呼吸區 (respiratory zone) 所產生的。所得結果校正系統的延遲時間後，將吐氣部分所產生的微粒波峰累積加總除以儀器抽氣流量，計算出該受試者在該呼吸條件下的吐氣微粒平均濃度。圖十八是該受試者在不同呼吸條件下的微粒平均濃度，人體

產生微粒的濃度明顯隨著潮氣容積增加而大幅增加，但是隨著呼吸頻率加快而減少，推測這應該是隨著頻率增加，呼吸系統內的流速加快，微粒在呼吸道內因為慣性衝擊機制而損失。微粒產生濃度隨著潮氣容積加大而增加的結果，也支持微粒產生是因為支氣管液體薄膜破裂(bronchiole fluid film burst, BFFB)這個假說。



第五章、結論與建議

1. 根據儀器幾項的測試標準，包括反應時間、抽氣流量穩定度、採樣頻率、單位時間內的量測空氣量以及量測粒徑範圍等五項標準，白光氣膠分徑器是比較符合本研究後續要求的量測儀器，不過因為它在小粒徑微粒的量測限制，會造成量測濃度上的低估，建議量測時以白光氣膠分徑器作為微粒粒徑分佈以及定位微粒產生區域的工具，同步搭配 CPC 3025 或是 CPC 3010 作總微粒濃度的計算。考慮到呼出微粒的濃度不高，需要儀器有較大的抽氣量，如果在低頻率(每分鐘呼吸 17 次)的實驗條件下以 CPC 3010 為較佳的輔助量測儀器
2. 從濕度改變的條件 APS 所量測的數據來看，APS 量測到的濃度隨著相對濕度增加而上升，推測應該是濕度增加使微粒乾燥的幅度減小，在相同條件下位於 APS 的偵測粒徑區間的微粒數增加，可以據此推測人體呼出微粒內含有部分水的成分。然而改變相對濕度對於 WELAS 的讀值無明顯的改變，由此可知人體呼出的微粒有相當多的一部分是小粒徑或是呼出微粒經過乾燥後大多小於 $0.3\mu\text{m}$ 。
3. 從初步的人體受試資料推論，人體呼出微粒濃度隨著潮氣容積增加而增加，這個發現支持微粒產生機制是支氣管液體薄膜破裂(bronchiole fluid film burst, BFFB)這個假說。但濃度隨著呼吸頻率加快而減少，推測有可能是呼吸系統內氣流速度增加，而使微粒因為慣性衝擊機制而損失。固定頻率下增加潮氣容積也會增加管道內氣流速度，但是濃度沒有隨著潮氣容積增加而下降，可以推論影響呼出微粒是否產生的決定因素應該是潮氣容積。
4. Schwarz 等人的研究結果發現人體隨著潮氣容積增加，呼出的微粒濃度也會增加，這和本研究的初步結論類似，但是該研究使用的凝結核微粒計數器和本研究

先前所使用的 CPC 3010 反應時間類似，所以都會有濃度干擾的問題產生。

本研究選擇使用 OPC 和 CPC 相互搭配使用，在後續資料的解釋上本篇研究可以在反應時間干擾濃度這個問題上做較先前研究更好的解釋。



第六章、參考文獻

- Chao, C. Y. H., Wan, M. P., Morawska, L., Johnson, G. R., Ristovski, Z. D., Hargreaves, M., Mengersen, K., Corbett, S., Li, Y., Xie, X. and Katoshevski, D. (2009). Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening. *Journal of Aerosol Science* 40:122-133.
- Clemente, C. D. (2006). *Anatomy- A Regional Atlas of the Human Body*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.p112~p115
- Cole, E. C. and Cook, C. E. (1998). Characterization of infectious aerosols in health care facilities: An aid to effective engineering controls and preventive strategies. *American Journal of Infection Control* 26:453-464.
- Desaedeleer, G. G. and Winchester, J. W. (1975). Trace metal analysis of atmospheric aerosol particle size fractions in exhaled human breath. *Environmental Science & Technology* 9:971-972.
- Edwards, D. A. (2006). Inhaling cationic aerosols to mitigate the spread of infectious disease. AICHE Annual Meeting, Conference Proceedings
- Evrensel, C. A. and Khan, M. R. (2003). Interaction of laminar airflow with viscoelastic airway mucus. *Technol Health Care* 11:149-159.
- Evrensel, C. A., Khan, R. U., Elli, S. and Krumpke, P. E. (1993). Viscous airflow through a rigid tube with a compliant lining: a simple model for the air-mucus interaction in pulmonary airways. *J Biomech Eng* 115:262-270.
- Fabian, P., McDevitt, J. J., DeHaan, W. H., Fung, R. O., Cowling, B. J., Chan, K. H., Leung, G. M. and Milton, D. K. (2008). Influenza virus in human exhaled breath: an observational study. *PLoS ONE* 3.
- Fairchild, C. I. and Stampfer, J. F. (1987). Particle Concentration in Exhaled Breath. *American Industrial Hygiene Association Journal* 48:948 - 949.
- Fiegel, J., Clarke, R. and Edwards, D. A. (2006). Airborne infectious disease and the suppression of pulmonary bioaerosols. *Drug Discovery Today* 11:51-57.
- Gupta, J. K., Lin, C. H. and Chen, Q. (2009). Flow dynamics and characterization of a cough. *Indoor Air* 19:517-525.
- Hassan, A. A., Evrensel, C. A. and Krumpke, P. E. (2006). Clearance of viscoelastic mucus simulant with airflow in a rectangular channel, an experimental study. *Technol Health Care* 14:1-11.
- Hemmes, J. H., Winkler, K. C. and Kool, S. M. (1960). Virus survival as a seasonal factor in influenza and poliomyelitis. *Nature* 188:430-431.
- Hemmes, J. H., Winkler, K. C. and Kool, S. M. (1962). Virus survival as a seasonal factor in influenza and poliomyelitis. *Antonie Van Leeuwenhoek* 28:221-233.
- Johnson, G. R. and Morawska, L. (2009). The mechanism of breath aerosol formation. *J*

Aerosol Med Pulm Drug Deliv 22:229-237.

- Kim, C. S., Greene, M. A., Sankaran, S. and Sackner, M. A. (1986). Mucus transport in the airways by two-phase gas-liquid flow mechanism: continuous flow model. *J Appl Physiol* 60:908-917.
- Kim, C. S., Iglesias, A. J. and Sackner, M. A. (1987). Mucus clearance by two-phase gas-liquid flow mechanism: asymmetric periodic flow model. *J Appl Physiol* 62:959-971.
- King, M., Brock, G. and Lundell, C. (1985). Clearance of mucus by simulated cough. *J Appl Physiol* 58:1776-1782.
- Lopez-Vidriero, M. T. (1986). RESPIRATORY MUCUS. *The Lancet* 328:339-339.
- Lowen, A. C., Mubareka, S., Steel, J. and Palese, P. (2007). Influenza Virus Transmission Is Dependent on Relative Humidity and Temperature. *PLoS Pathog* 3:e151.
- Malashenko, A., Tsuda, A. and Haber, S. (2009). Propagation and Breakup of Liquid Menisci and Aerosol Generation in Small Airways. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*.
- Marriott, C. (1990). Mucus and mucociliary clearance in the respiratory tract. *Advanced Drug Delivery Reviews* 5:19-35.
- Miller, W. S. and Artenstein, M. S. (1967). Aerosol stability of three acute respiratory disease viruses. *Proc Soc Exp Biol Med* 125:222-227.
- Morawska, L., Johnson, G. R., Ristovski, Z. D., Hargreaves, M., Mengersen, K., Corbett, S., Chao, C. Y. H., Li, Y. and Katoshevski, D. (2009). Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *Journal of Aerosol Science* 40:256-269.
- MORIARTY, J. A. and GROTBORG, J. B. (1999). Flow-induced instabilities of a mucus-serous bilayer. *Journal of Fluid Mechanics* 397:1-22.
- Mutlu, G. M., Garey, K. W., Robbins, R. A., Danziger, L. H. and Rubinstein, I. (2001). Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 164:731-737.
- Nicas, M., Nazaroff, W. W. and Hubbard, A. (2005). Toward Understanding the Risk of Secondary Airborne Infection: Emission of Respirable Pathogens. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 2:143 - 154.
- Papineni, R. S. and Rosenthal, F. S. (1997). The size distribution of droplets in the exhaled breath of healthy human subjects. *J Aerosol Med* 10:105-116.
- Schaffer, F. L., Soergel, M. E. and Straube, D. C. (1976). Survival of airborne influenza virus: effects of propagating host, relative humidity, and composition of spray fluids. *Arch Virol* 51:263-273.
- Schwarz, K., Biller, H., Windt, H., Koch, W. and Hohlfeld, J. M. (2010).

Characterization of Exhaled Particles from the Healthy Human Lung-A Systematic Analysis in Relation to Pulmonary Function Variables. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.*

Sherwood, L. (2006). *Human Physiology- from cells to systems*:p450~p496.

Tellier, R. (2009). Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *Journal of The Royal Society Interface* 6:S783-S790.

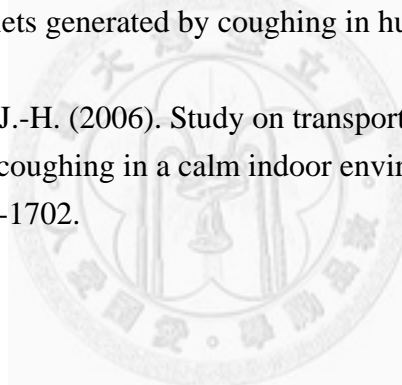
Weibel, E. R. and Gomez, D. M. (1962). Architecture of the human lung. Use of quantitative methods establishes fundamental relations between size and number of lung structures. *Science* 137:577-585.

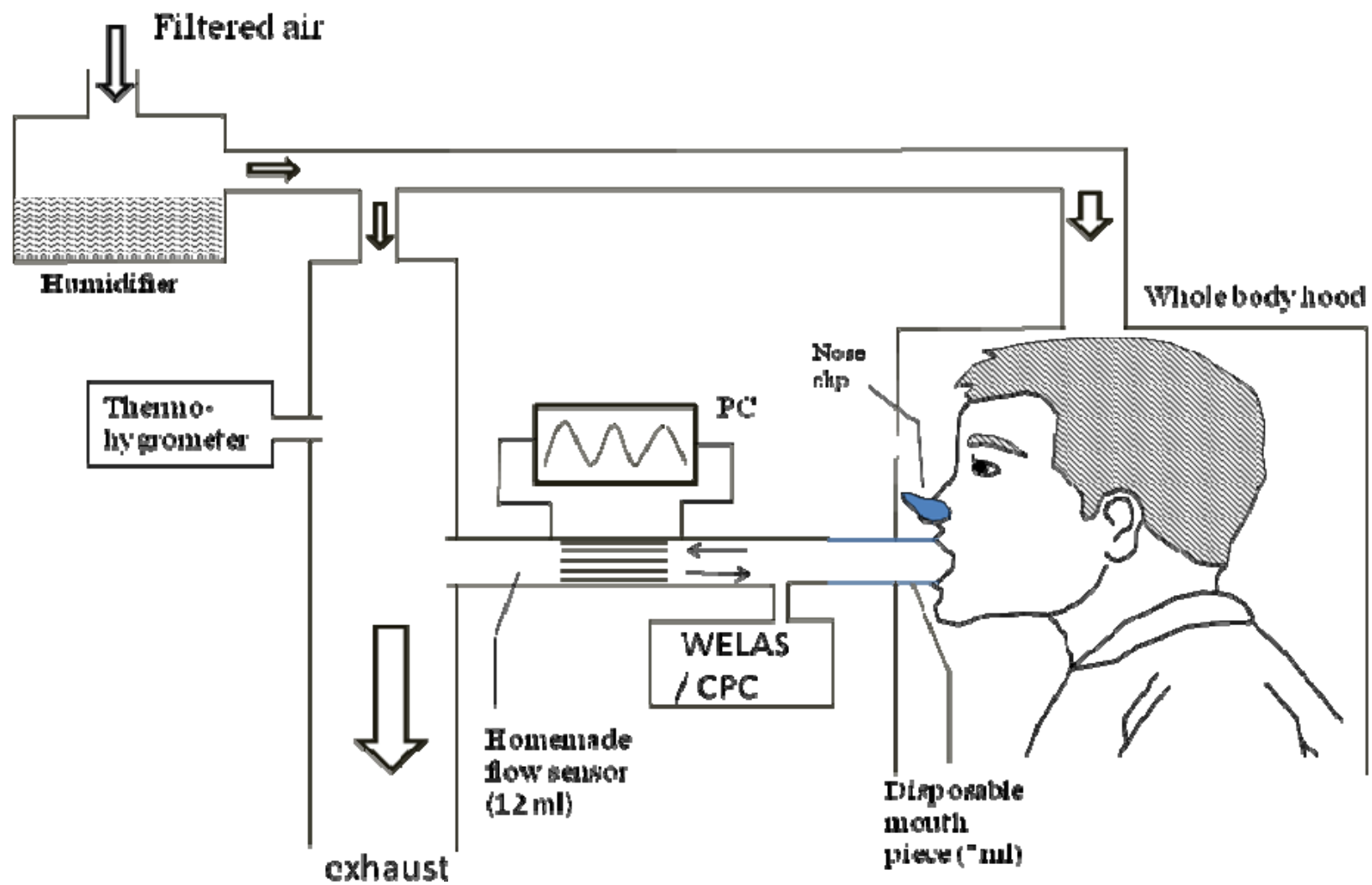
WHO (2003). Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003.

Xie, X., Li, Y., Chwang, A. T. Y., Ho, P. L. and Seto, W. H. (2007). How far droplets can move in indoor environments - revisiting the Wells evaporation-falling curve. *Indoor Air* 17:211-225.

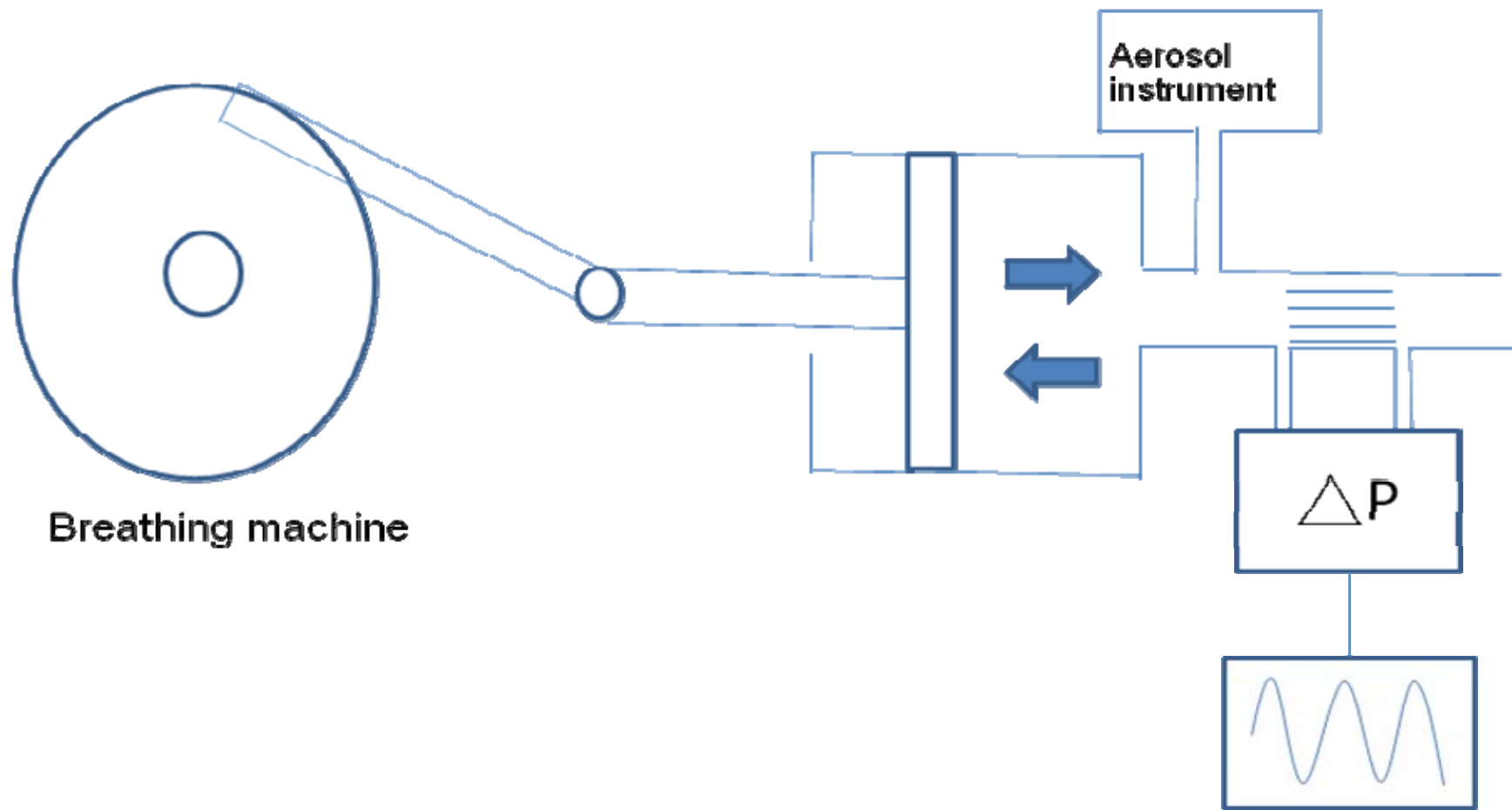
Yang, S., Lee, G. W., Chen, C. M., Wu, C. C. and Yu, K. P. (2007). The size and concentration of droplets generated by coughing in human subjects. *J Aerosol Med* 20:484-494

Zhu, S., Kato, S. and Yang, J.-H. (2006). Study on transport characteristics of saliv droplets produced by coughing in a calm indoor environment. *Building and Environment* 41:1691-1702.

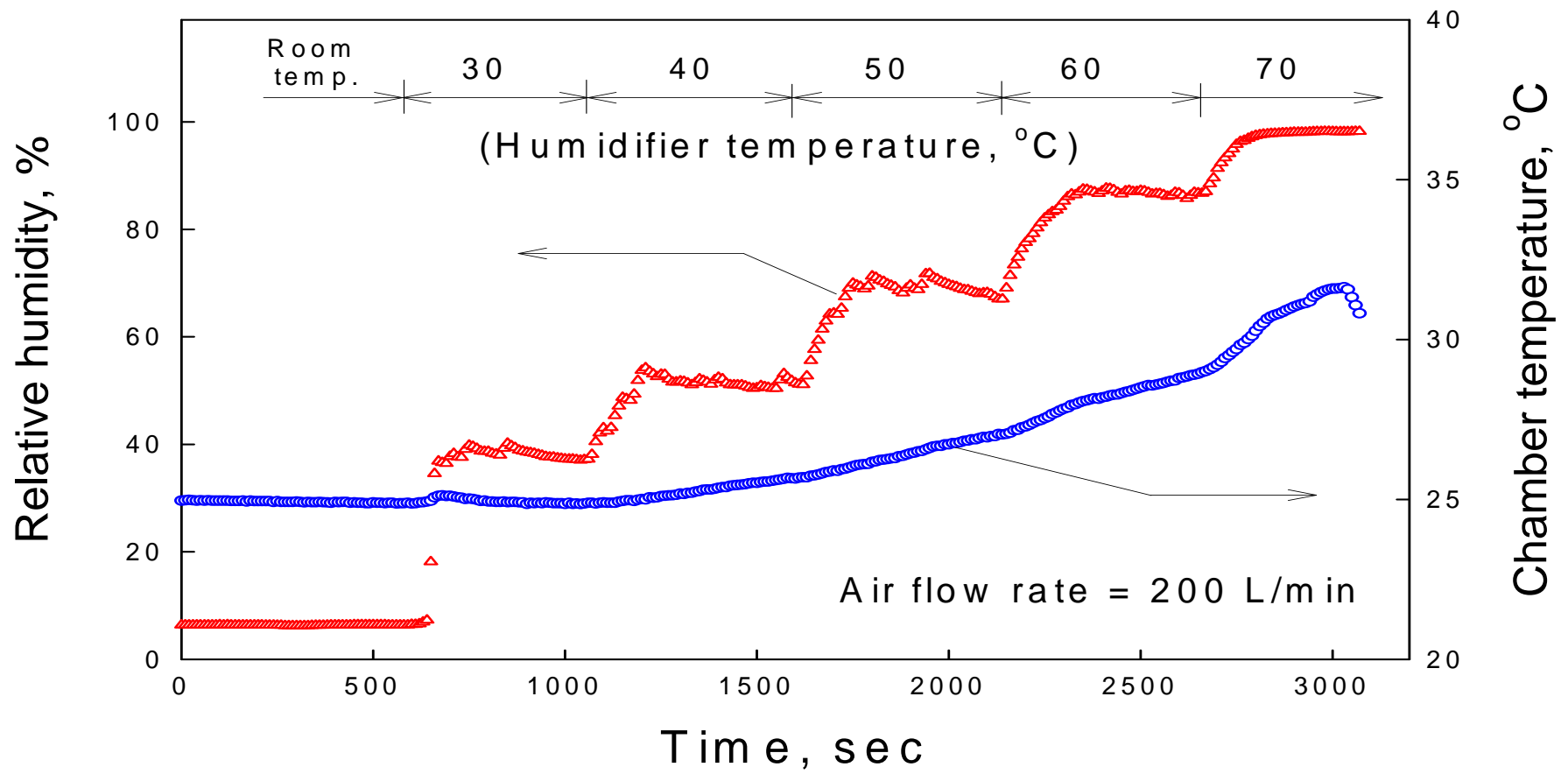




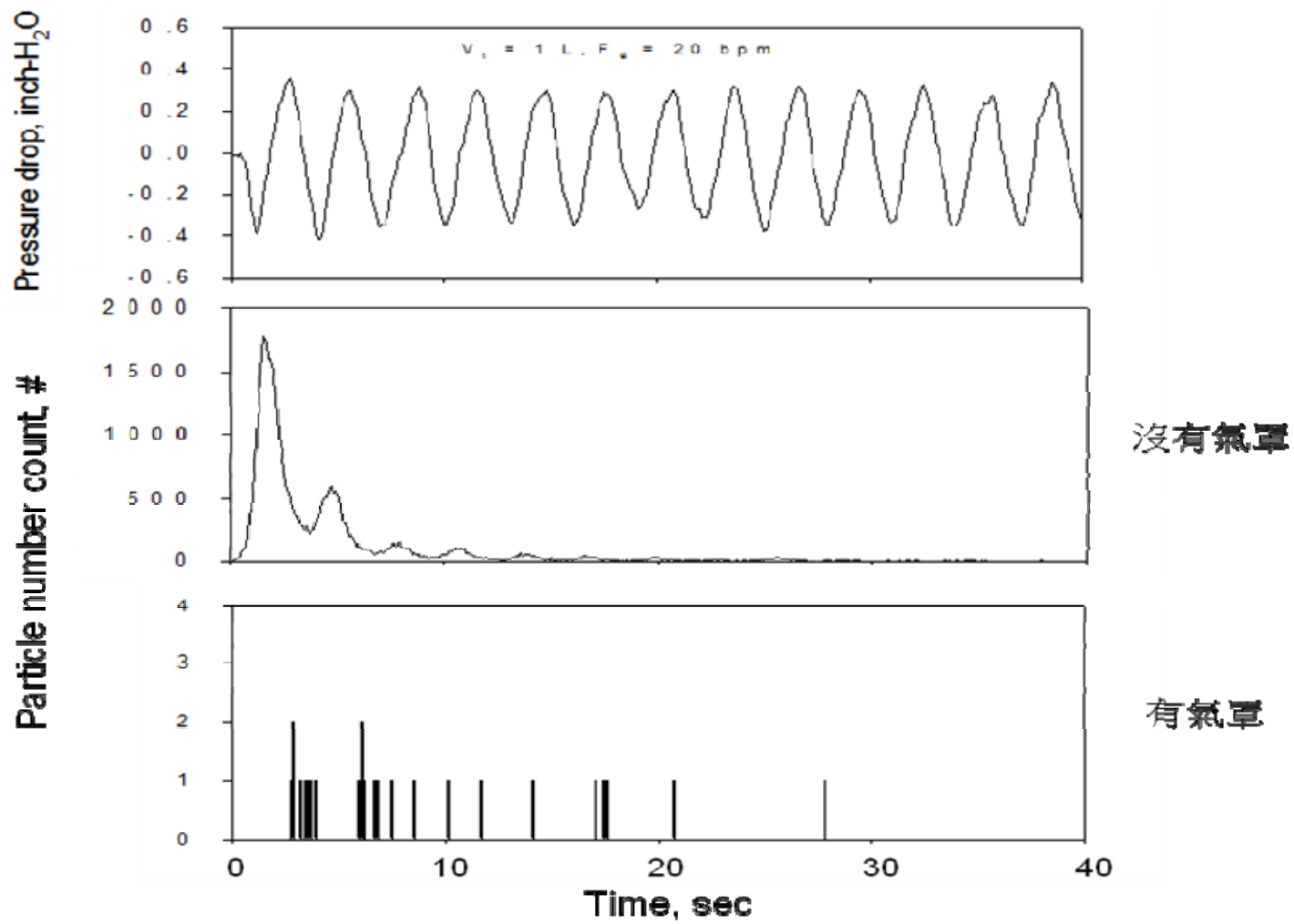
圖一、人體呼出微粒量測系統圖



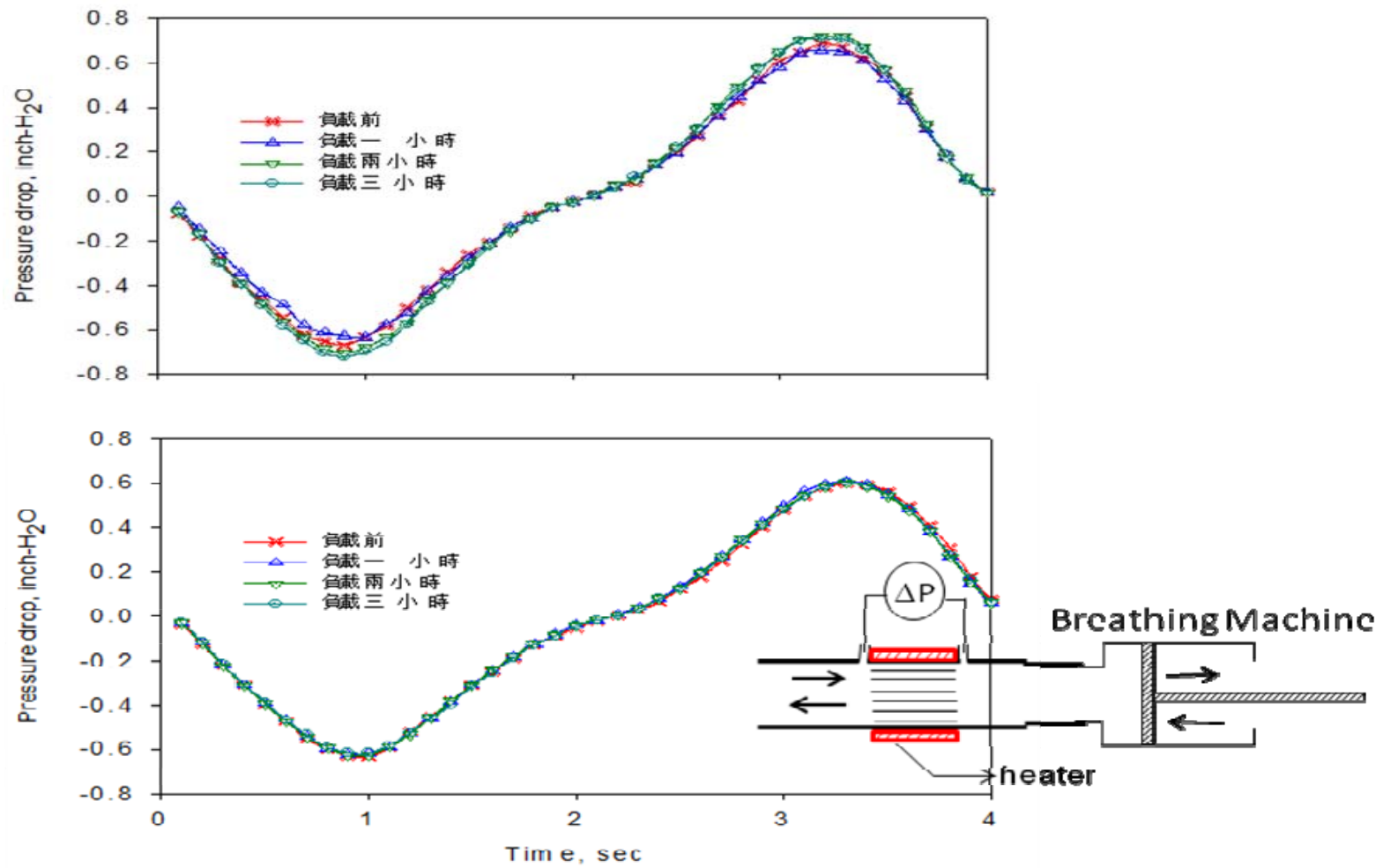
圖二、標準呼吸曲線建置系統



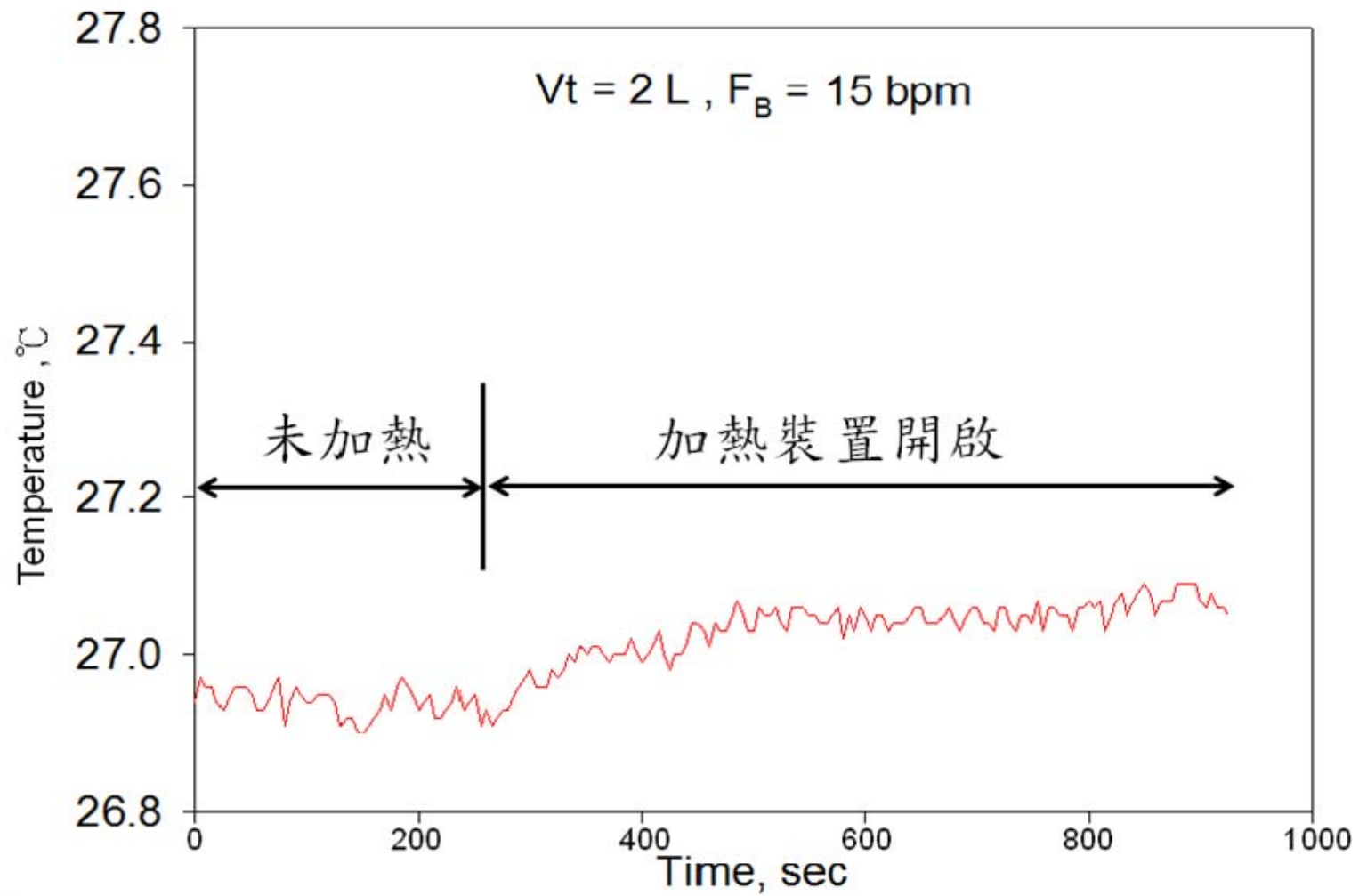
圖三、加濕器效能評估



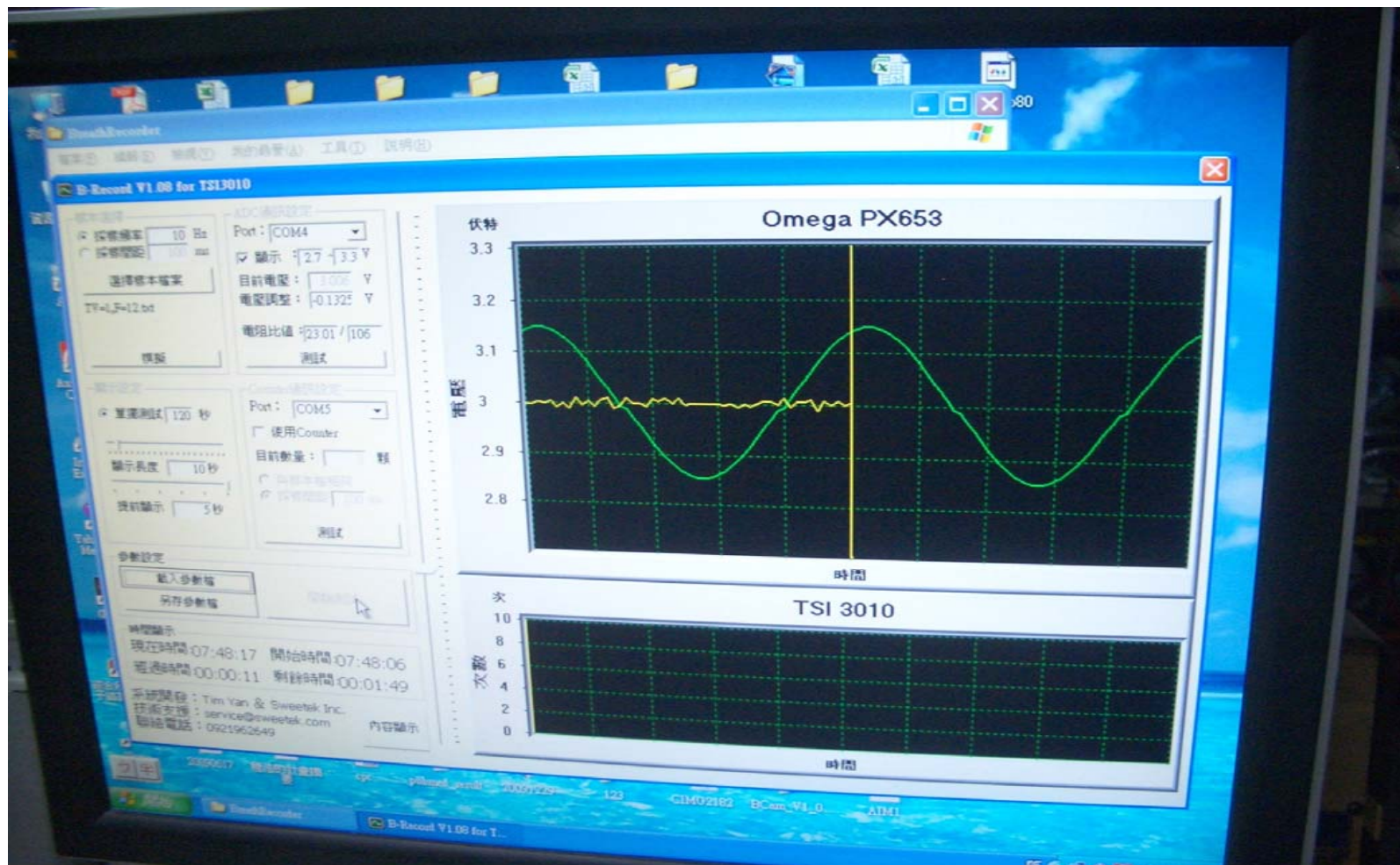
圖四、氣罩的使用對於迫淨受試者呼吸道微粒所需時間的影響



圖五、高濕度空氣負載以及加熱裝置效能評估



圖六、開啟流量計加熱裝置對乾淨空氣溫度的影響



圖七、呼出微粒系統的紀錄軟體

A

B

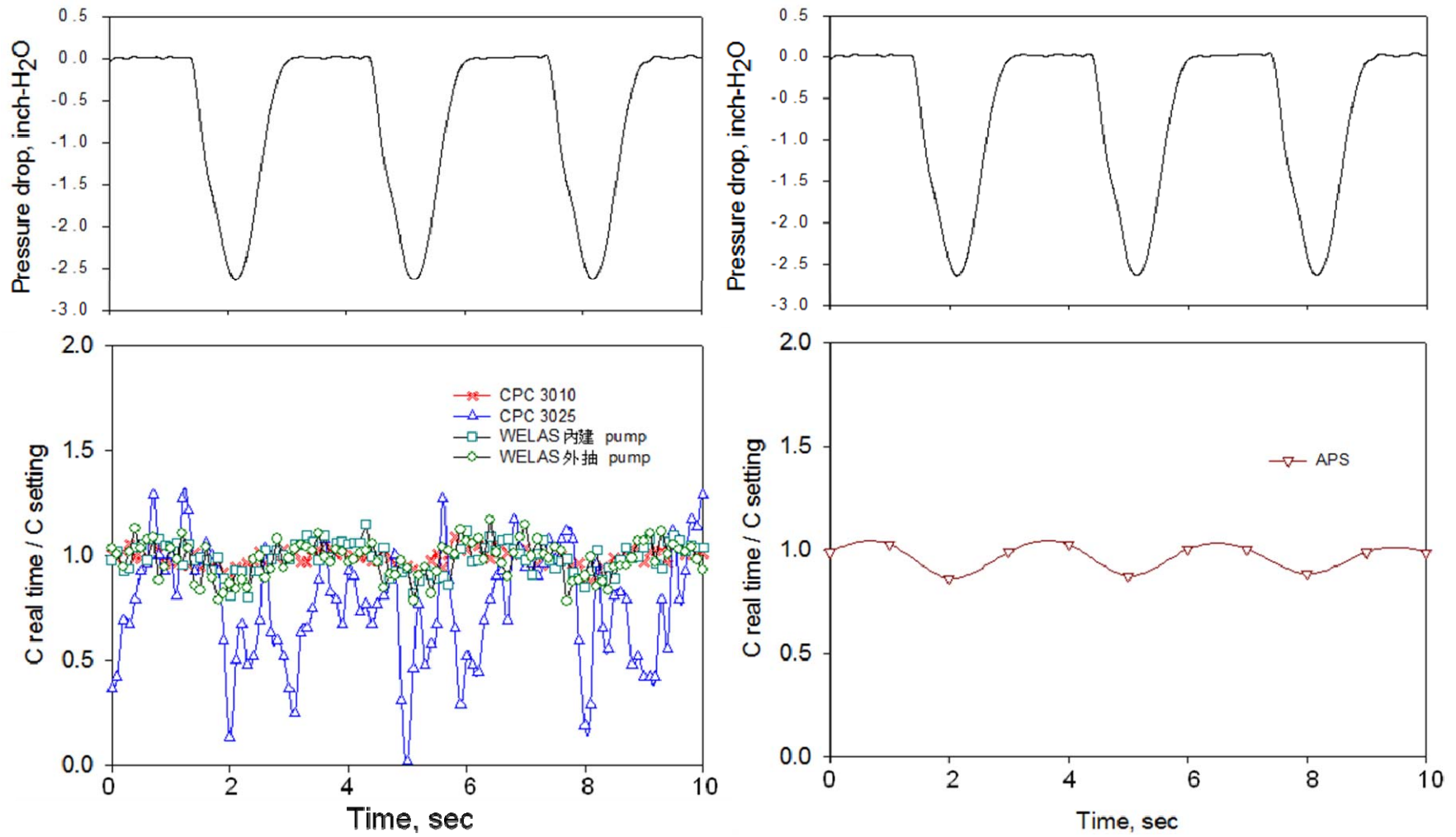
C

D

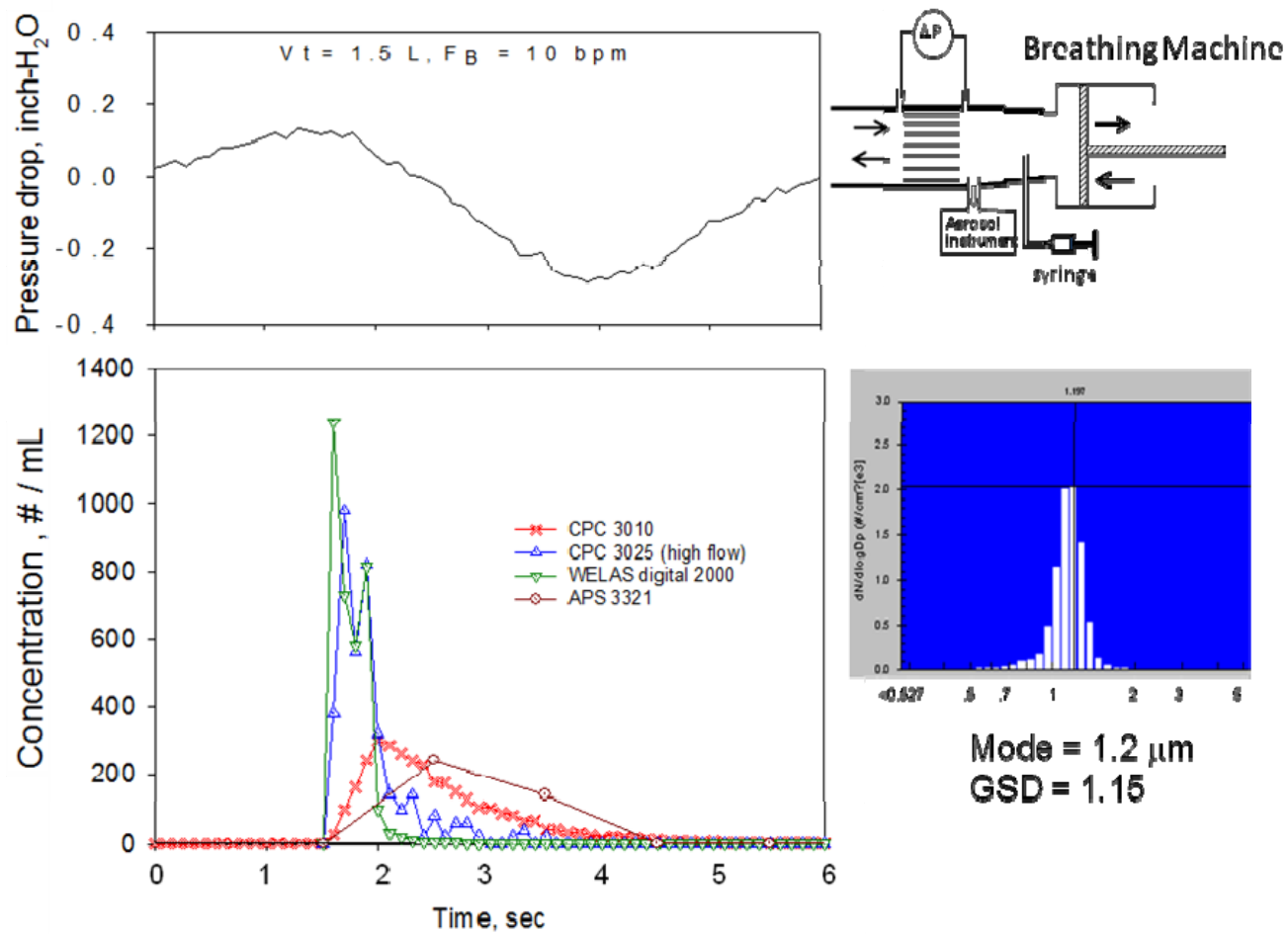
E



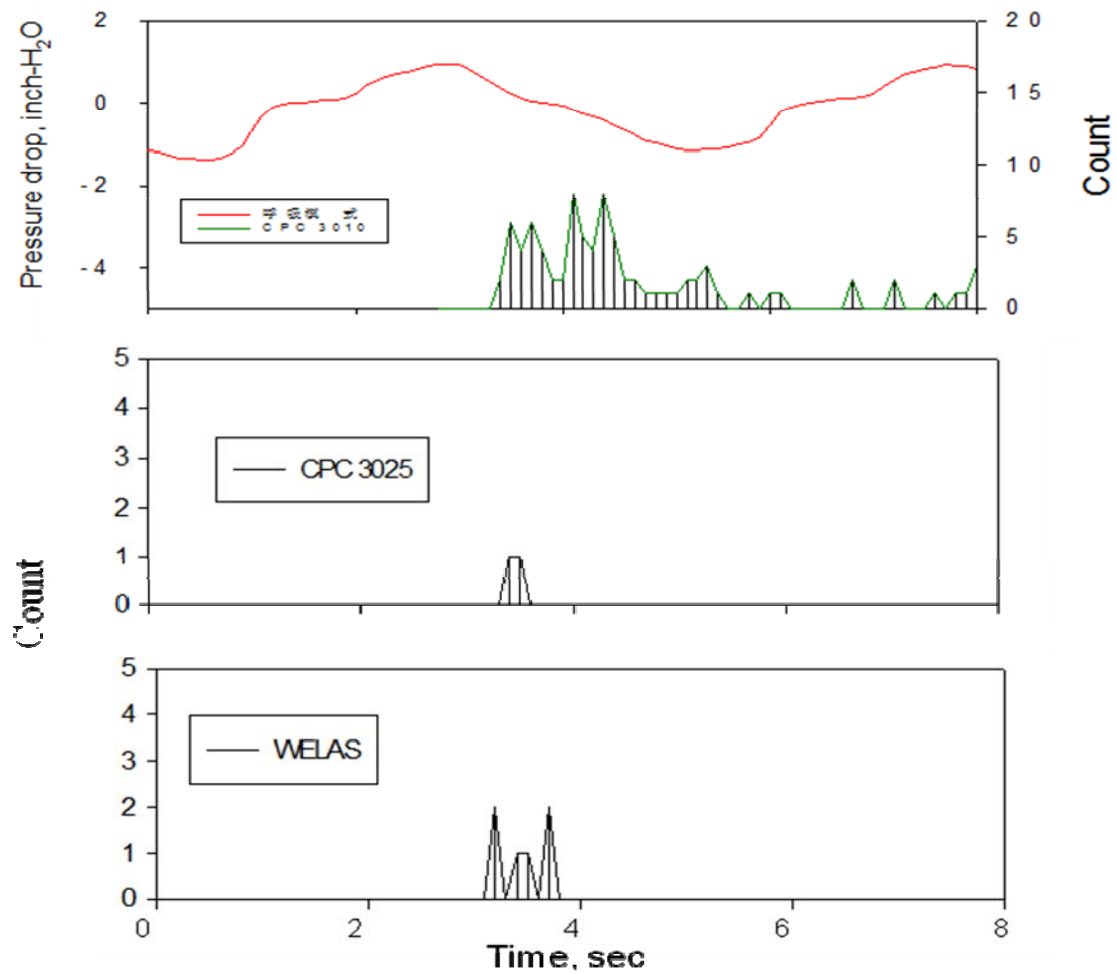
圖八、市面上常見的各種吹嘴



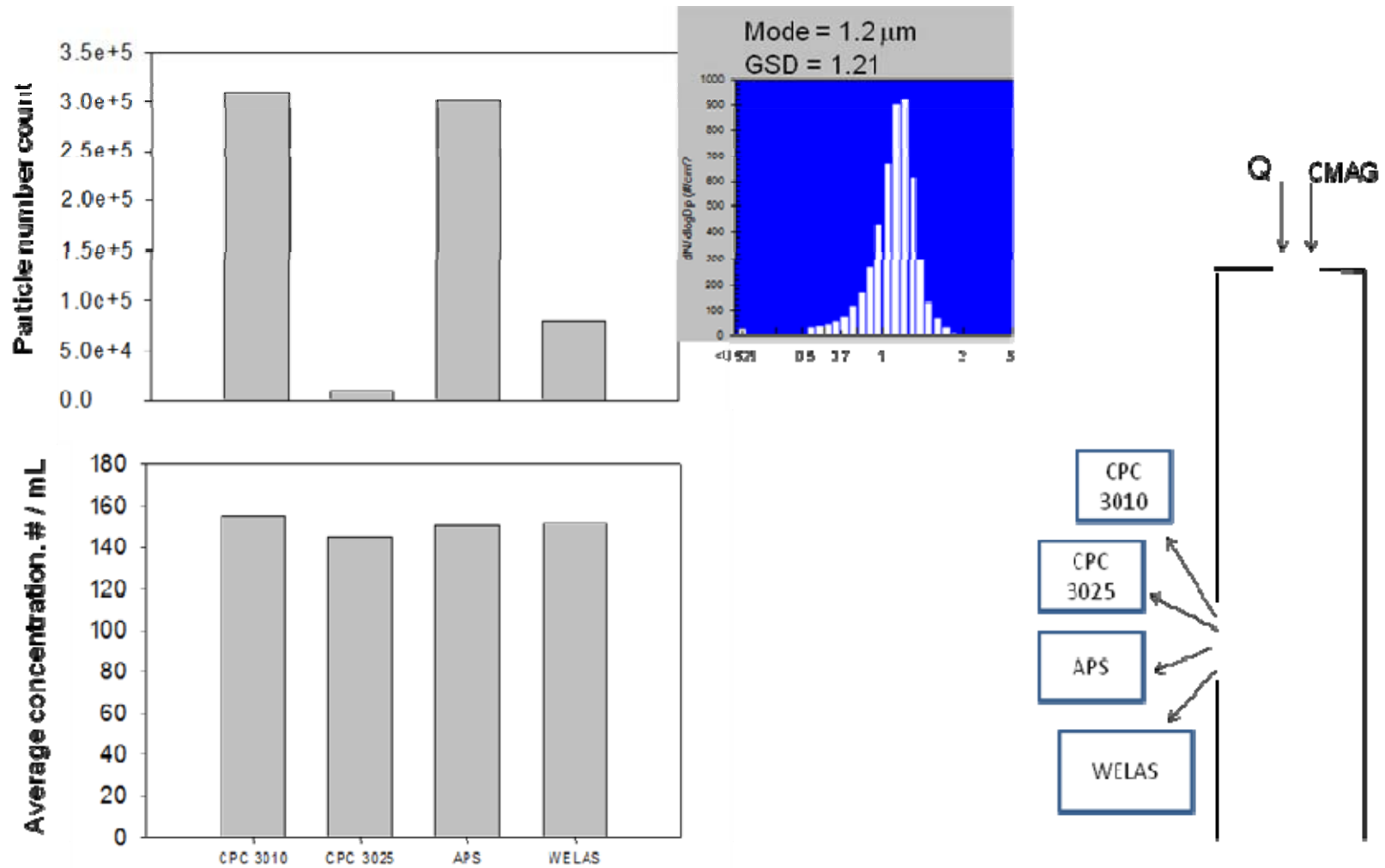
圖九、量測儀器濃度隨入口壓力影響測試圖



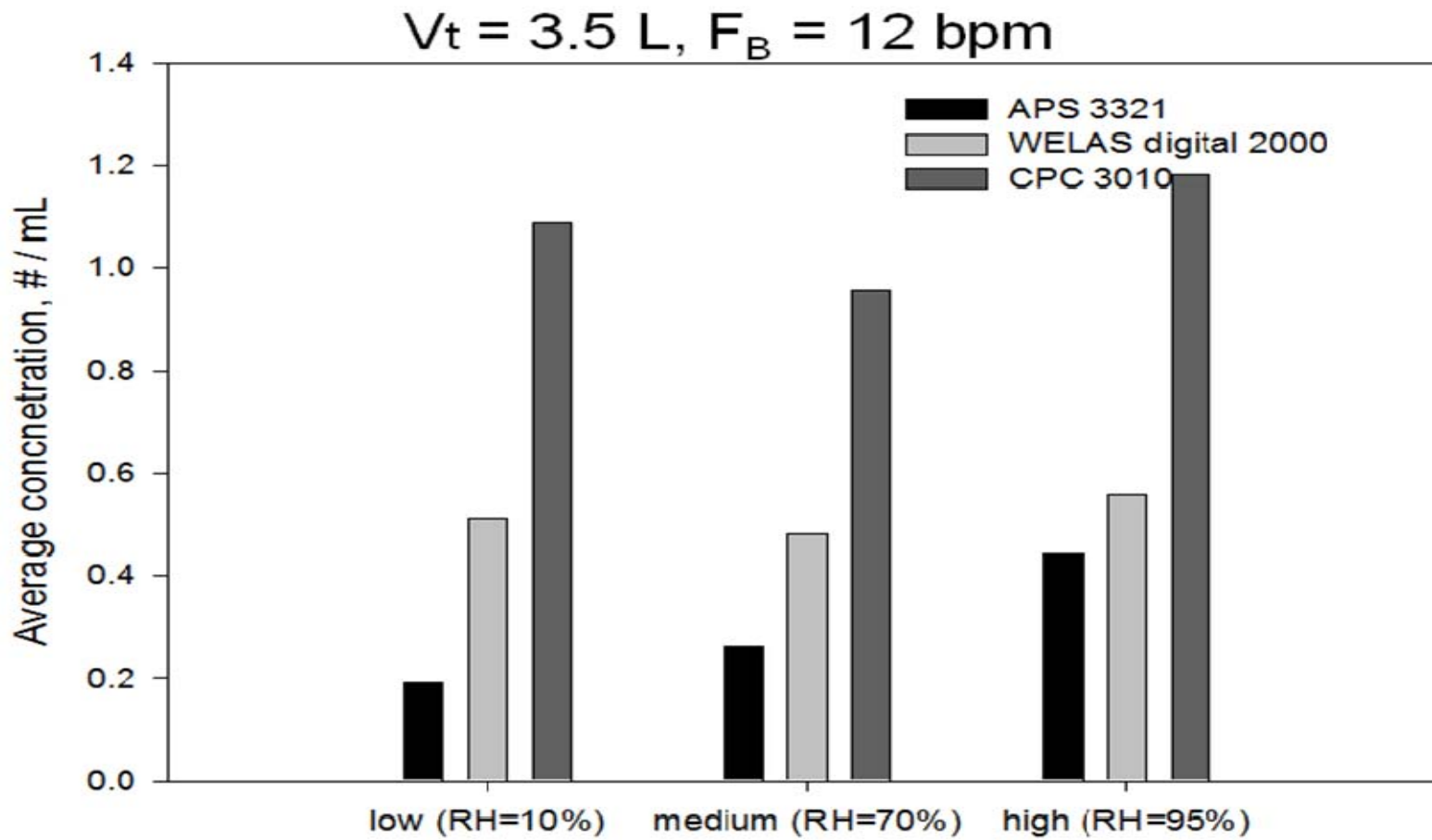
圖十、以呼吸模擬器測試四台儀器的反應時間



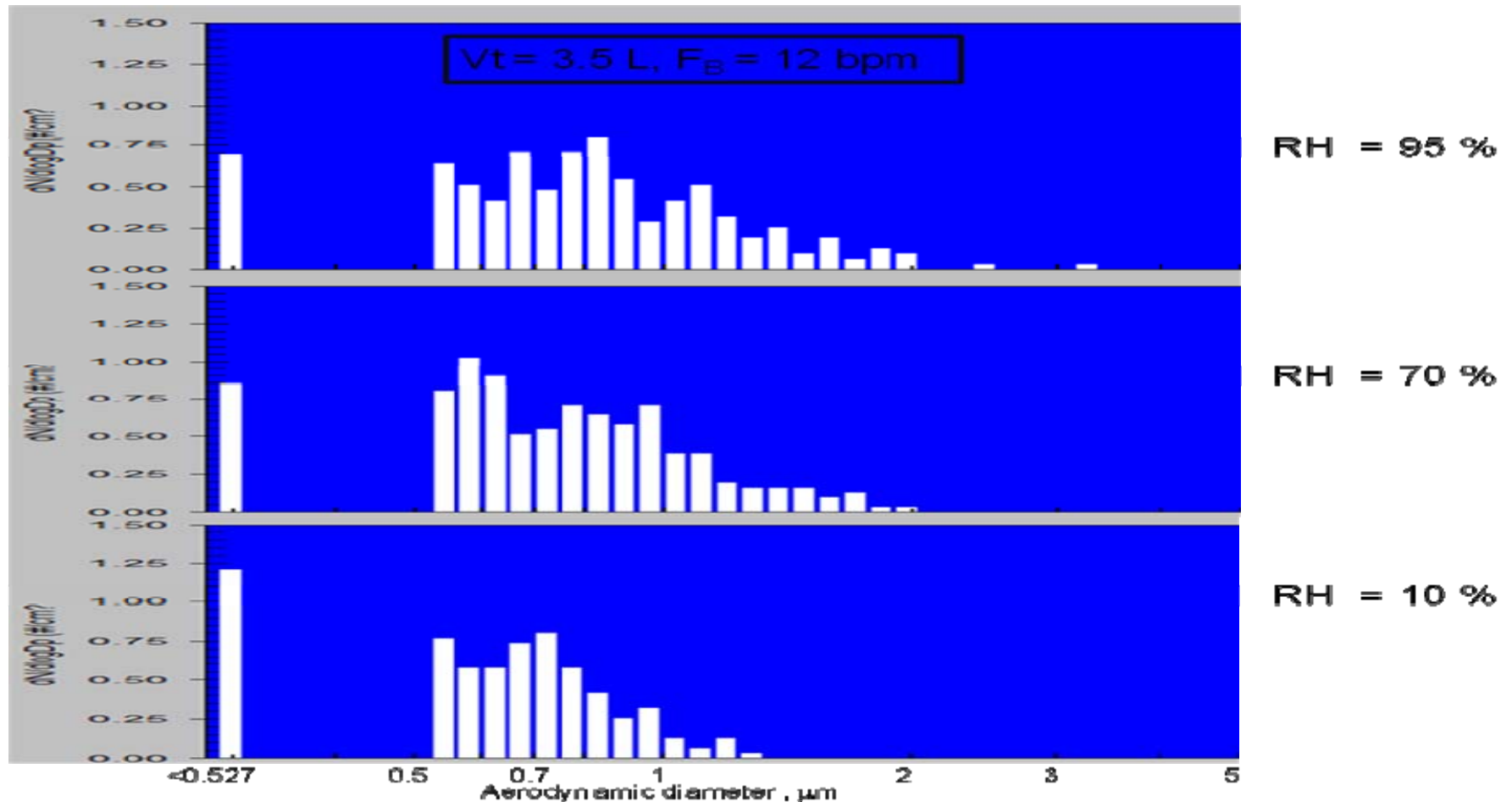
圖十一、以人體呼出微粒驗證量測儀器的反應時間



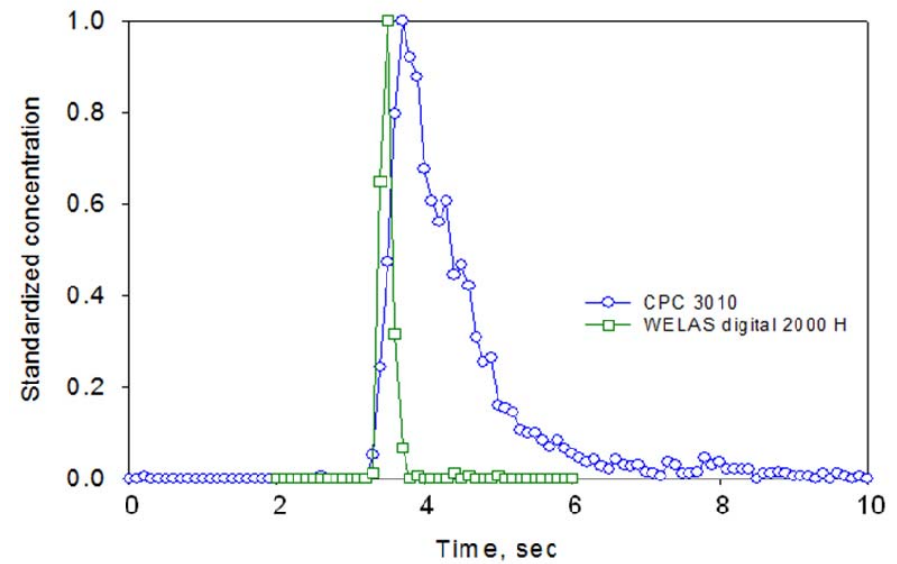
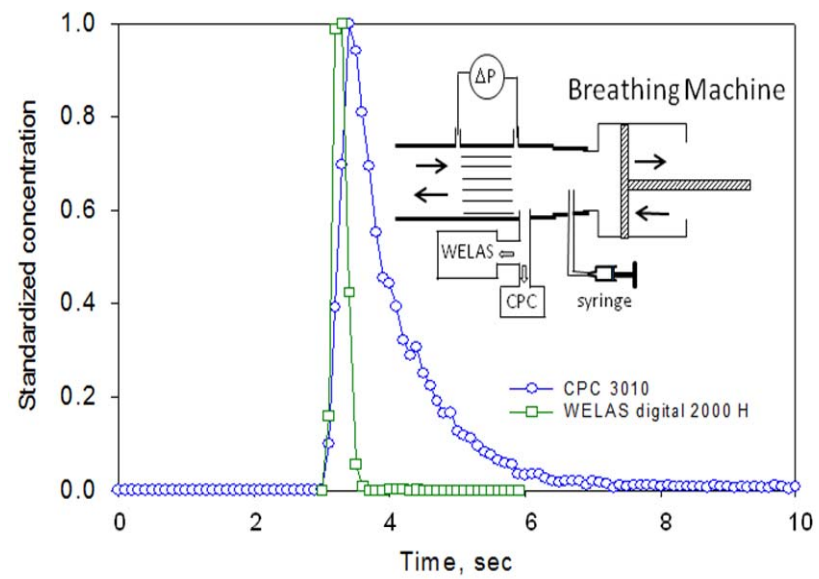
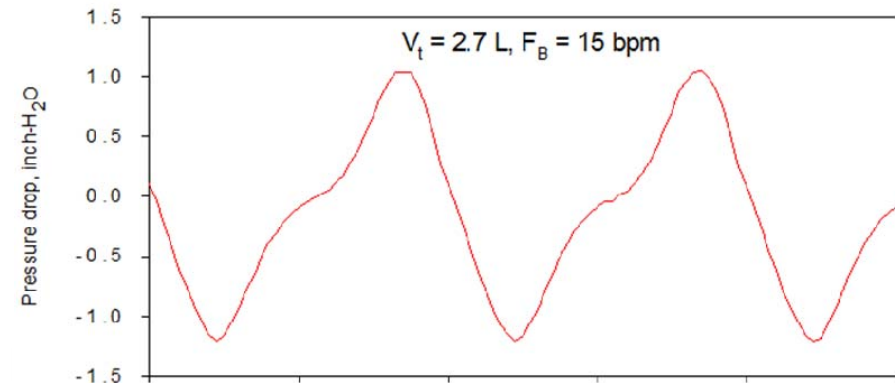
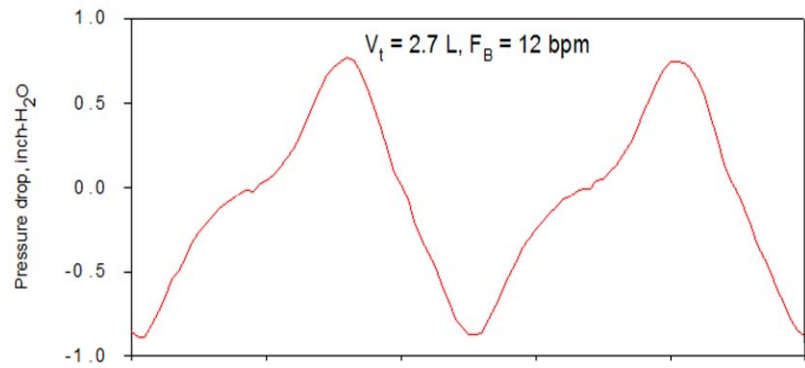
圖十二、四台量測儀器在穩定濃度的 chamber 中的量測結果比較

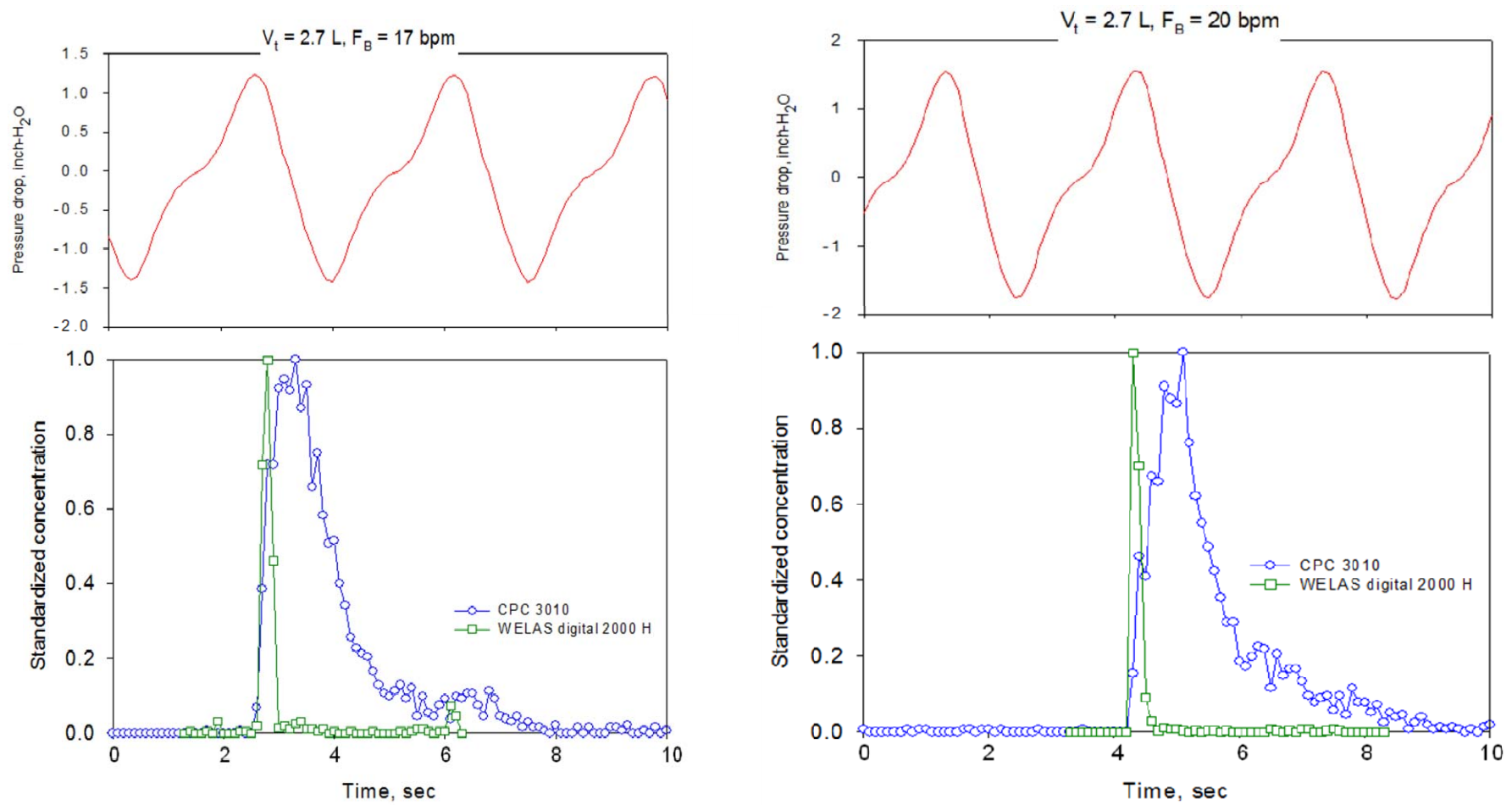


圖十三、某受試者在特定呼吸模式下，三種儀器量測的微粒平均濃度

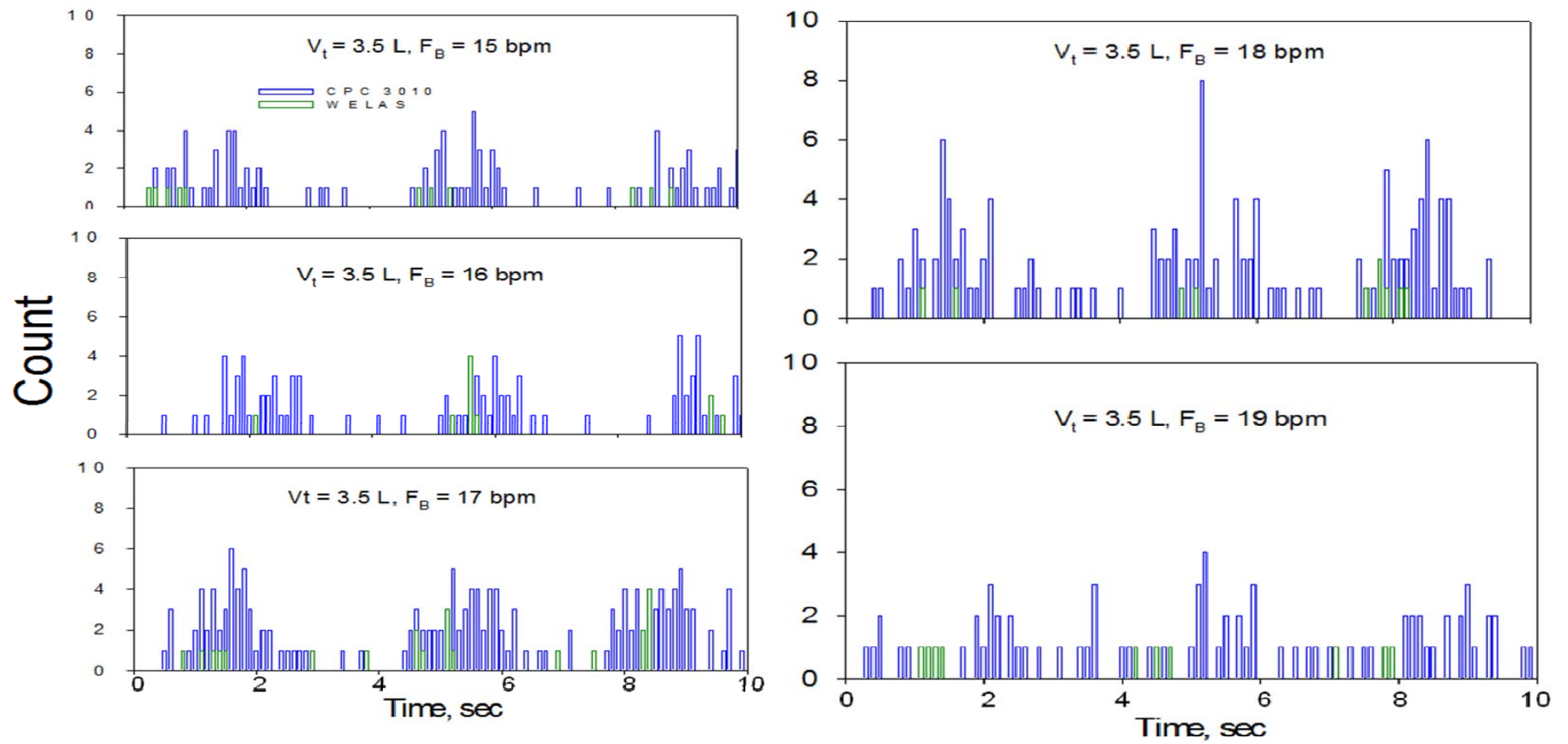


圖十四、相對濕度對於呼出微粒粒徑的影響

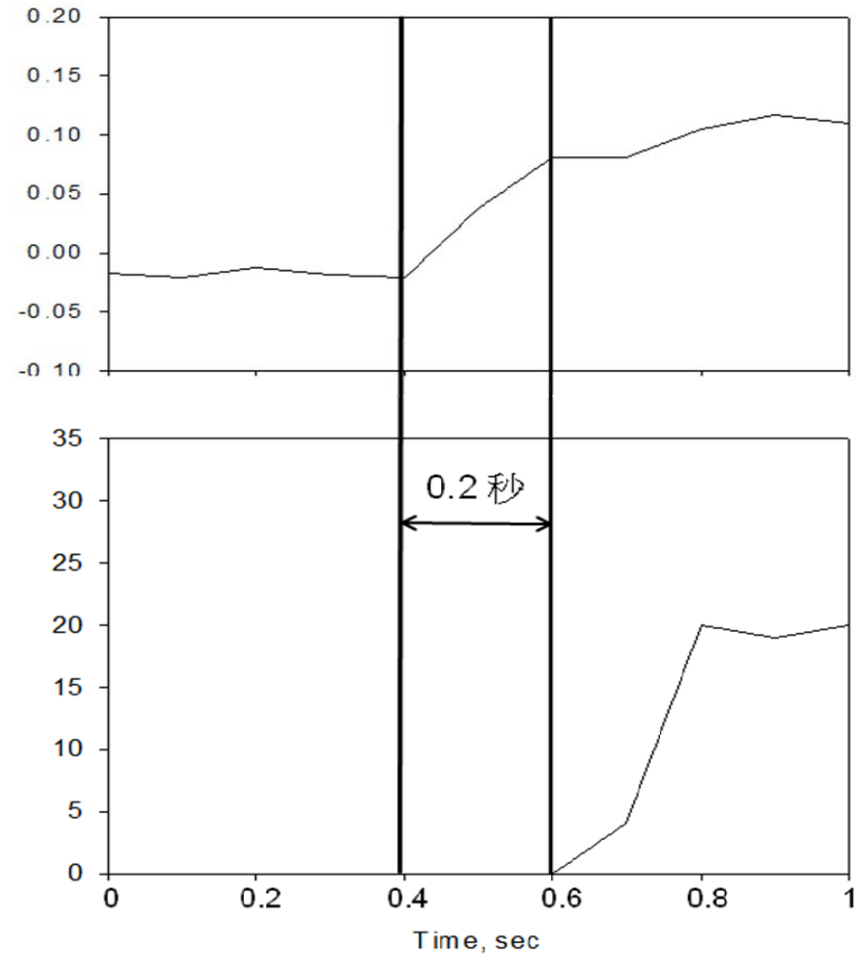
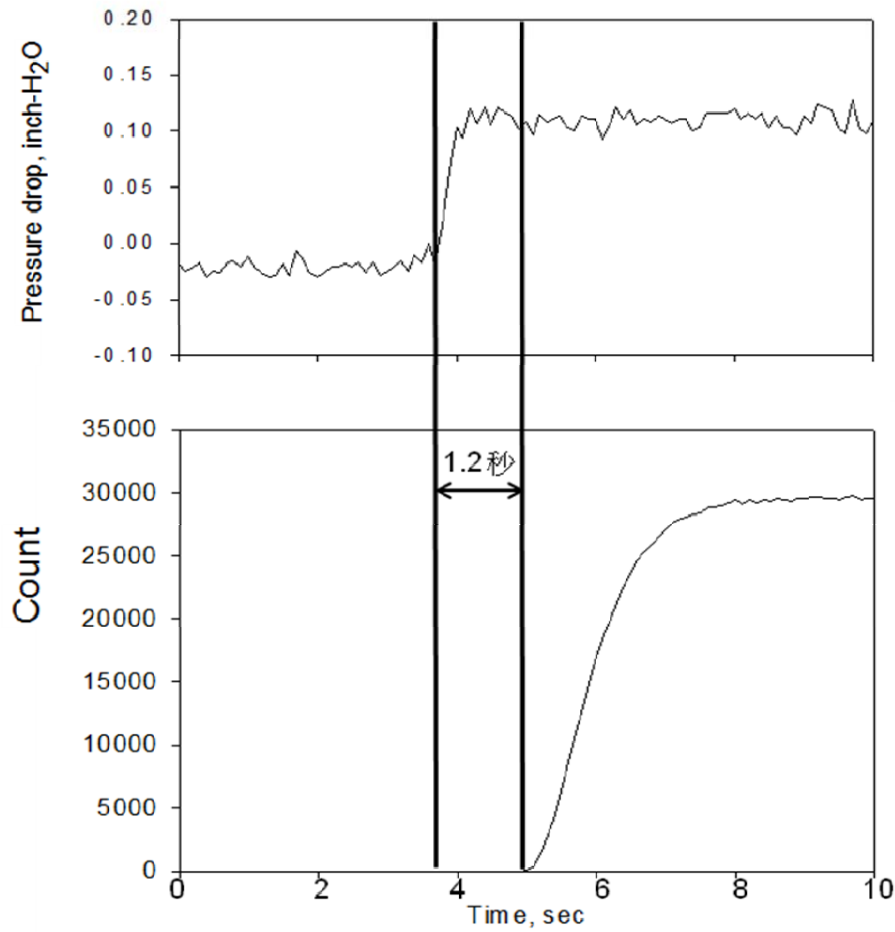




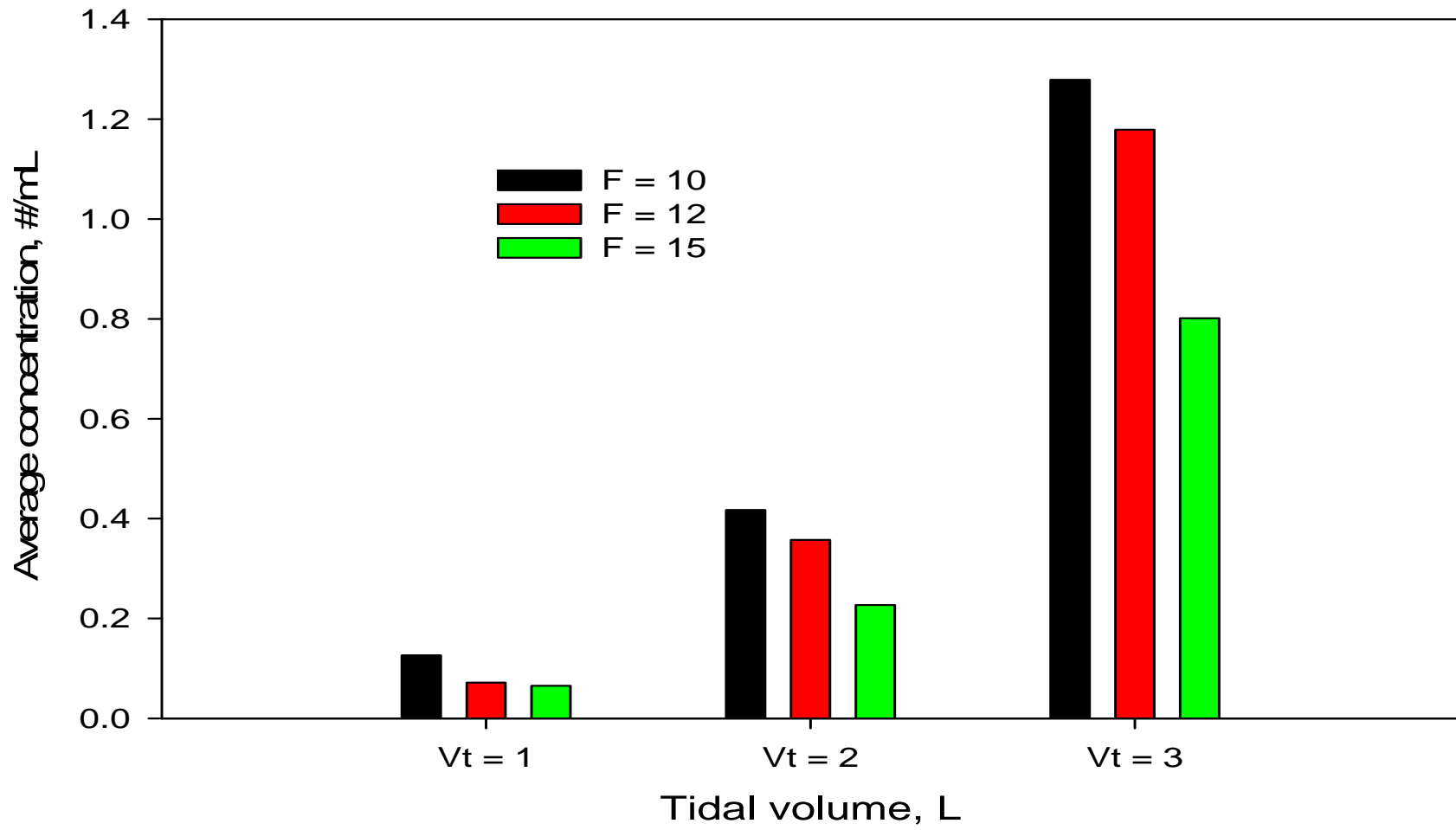
圖十五、CPC 3010 和 WELAS 的反應時間在不同呼吸頻率下對微粒濃度計算的干擾
以呼吸模擬器測試



圖十六、CPC 3010 和 WELAS 的反應時間在不同呼吸頻率下對微粒濃度計算的干擾
以受試者測試



圖十七、系統的延遲時間測試 CPC 3010(左)和 WELAS (右)



圖十八、人體在不同呼吸條件下呼出微粒濃度