

論文

上呼吸道模型微粒沉積特性研究： CT掃描模型與真人比對測試

黃盛修¹ 鄭見福¹ 陳春萬² 陳志傑¹

¹ 台灣大學職業醫學與工業衛生研究所

² 勞動部勞動及職業安全衛生研究所

摘要

了解微粒在呼吸道的沉積特性，不但有助於粒狀污染物的暴露評估，對於呼吸道疾病的藥物輸送效率設計也能提供有用的建議。上呼吸道模型是研究呼吸道微粒沉積效率常見的方法，已被沿用多年，但是過去的研究證明上呼吸道模型能有效代表真人實際沉積情形的方式，均為收集文獻中人體實驗的資料來互相比較，至今仍未有研究嘗試比較同一受試者之上呼吸道模型與真人測試資料的差異。為了探討上呼吸道模型的研究結果是否能有效代表真人的沉積情形，本研究找一名非吸菸的健康成年男性當受試者，以其電腦斷層掃描 (computed tomography, CT) 影像為基礎製作上呼吸道模型。CT影像諮詢專業的耳鼻喉科醫師協助判斷，避免混淆鼻道與鼻竇的範圍。使用超音波霧化器與定量輸出霧化器產生微米級與次微米級微粒。微粒經過射源 (25 mCi Am241)，使整個氣膠團帶電呈波茲曼平衡。使用氣動微粒分徑器 (偵測粒徑範圍大於 0.7 μm) 和微粒電移動度掃描分徑器 (偵測粒徑範圍小於 0.7 μm) 來量測上下游的微粒分佈與濃度。真人量測鼻入口出沉積率時，次微米級微粒改用快速微粒電移動度粒徑分析儀量測。實驗結果發現真人測試時，暫停呼吸的方式會顯著影響沉積率。上呼吸道模型的鼻入口出壓降與沉積率均與真人測試的結果很相似。隨著抽氣流率增加，微米級微粒的沉積率也會增加，代表微米級微粒的沉積機制是慣性衝擊。

關鍵字：微粒沉積、上呼吸道模型、電腦斷層掃描

民國 103 年 3 月 24 日投稿，民國 104 年 6 月 22 日修改，民國 104 年 6 月 24 日接受。

通訊作者：黃盛修，台灣大學職業醫學與工業衛生研究所，100台北市徐州路17號718室，

電子郵件信箱：shuangieh@ntu.edu.tw。

緒言

呼吸道模型主要的研究限制在於無法完全模擬人體真實情況。呼吸道模型的材質多為壓克力，不具有肌肉組織收縮的特性，呼吸道模型也無法模擬黏膜與纖毛等組織。而且由於製作技術的限制，無法做出細部支氣管的模型，因此這個方法被侷限在比較上部的呼吸道。但是使用呼吸道模型不會有人體試驗的倫理問題，也方便操控實驗條件，可以探討不同參數對沉積率的影響。而且能重複實驗，具有良好的再現性，因此直到現在仍是上呼吸道微粒沉積與藥物輸送等研究常用的工具。

根據文獻上人體試驗 (in vivo measurements) 與上呼吸道模型 (in vitro measurements) 的比較數據[1-4]，研究結果顯示，其使用的上呼吸道模型沉積率資料符合所收集之文獻中人體實驗的結果。但是不同的研究所使用的實驗條件不盡相同，如流量、粒徑、呼吸道部位，而且真人測試的受試者變異 (inter-subjects variability) 也很大，所以用文獻資料來比較並非是最嚴謹的方法。由於目前仍未有同一位受試者的人體實驗與其上呼吸道模型實驗結果的比較資料，所以本研究的目的在於比較同一位受試者的真人測試資料與其呼吸道模型實驗結果，以探討上呼吸道模型研究方法的有效性。

文獻探討

早期的人體上呼吸道模型主要取自於大體 (cadaver)，先製成負模 (post-mortem negative cast) 後再灌模做出上呼吸道中空模型[1]。此種方法的缺點除了實驗樣本取得不易以外，由於死去的肌肉細胞會萎縮，所以呼吸道整體的幾何構形會改變而失真。而且呼吸道體積會變大，與生前的情況有明顯的差異。

1991年，Swift[5]利用磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 的影像來製作鼻腔呼吸道模型。方法是先將 MRI 的呼吸道影像輪廓描繪在壓克力板上，壓克力板的厚度等於 MRI 影像的掃描間距。然後挖空壓克力板，依序堆疊固定成一連續之上呼吸道模型。根據每個壓克力板 (sandwich elements) 之周長、厚度與挖空之面積，便可計算出該模型的體積與表面積。這個方法不但比較容易取得實驗樣本，呼吸道的幾何構形與體積、表面積等參數都更接近活體狀況，因此越來越多研究採用 MRI 或電腦斷層掃描 (Computed Tomography, CT) 來製作上呼吸道模型。

隨著模具製作技術進步，有學者將快速成型技術 (Rapid Prototyping, RP) 應用在上呼吸道模型的製作[6,7]。RP 有多種技術，以 Kelly 等人使用的光固化成型法 (Stereolithography, SLA) 為例，SLA 使用的成型材料是感光聚合物 (photopolymer)，接觸雷射光後就會聚合變硬，是個不可逆的反應過程。所以將 MRI 或 CT 的影像以 CAD、STL 或其他相容檔案格式處理成 3D 圖檔後再輸入 RP 機台，機台以紫外光描繪每層影像之輪廓，雷射光再打至紫外光標示之位置，至此完成一層 (build layer)。每層的厚度 (build layer thickness) 視機台種類而定，通常在次微米級的範圍內。然後機台會升高成型材料的液面或降低操作平台高度，使半成品沒入液面下再重新構圖、打雷射光。如此逐層製作，一體成型，可以大幅增加上呼吸道模型製作的準確性。

上呼吸道模型大多以壓克力製成，由於每種壓克力成分或配方不同，如果材料的表面電阻係數很大，電子不容易流動，靜電就能累積在表面很長一段時間，如果微粒有帶電時，容易產生靜電吸引的效果使微粒沉積在管壁。

即使微粒不帶電，也可能產生感應電荷而相吸再沉積於表面。Cheng 等人曾使用大鼠的鼻腔呼吸道模型來研究靜電吸引的影響程度。他們的測試微粒先經過 Kr₈₅ 電性中和器，使微粒團呈波茲曼平衡，然後比較有無噴灑抗靜電液 (antistatic fluid) 的沉積率差異。結果顯示經過抗靜電處理後，微粒粒徑 0.2 μm 時沉積率沒有改變，粒徑 0.005 μm 時改變量少於 10 %，因此他們認為實驗前如果先使用射源中和微粒的帶電後，靜電吸引的影響是可以忽略的[8]。

測試微粒的物化特性也會影響上呼吸道模型沉積實驗的結果。真人的呼吸道表面有黏膜，吸入的微粒如果附著在黏膜上就不會再彈回呼吸道。由於上呼吸道模型的材質多為壓克力，固態的測試微粒如氯化鈉 (Sodium Chloride, NaCl)、酒石酸鉀鈉 (Potassium Sodium Tartrate Tetrahydrate, PST) 容易產生彈跳現象 (bounce effect) 而造成上呼吸道模型沉積率的低估。如果使用油性的液態微粒就能避免彈跳現象發生。文獻中常見的液態微粒有磷苯二甲酸二辛酯 (Dioctyl Phthalate, DOP)、癸二酸二辛酯 (Di-2-ethylhexyl sebacate, DEHS)、油酸 (Oleic acid) 等，但是 DOP 具有致癌性，油酸有嚴重異味，所以最常用的是 DEHS。此外，真人的呼吸道內相對濕度高達 100%，DEHS 無毒性且非吸濕性[9]的特點，也非常適合用來做真人與上呼吸道模型的微粒沉積實驗。

在上呼吸道模型的微粒沉積研究中，模擬人體如何主動吸入微粒也是個重要的影響因素。過去的研究大多使用真空幫浦 (vacuum pump) 抽取固定流量 (constant flow) 來模擬人體的呼吸情況[10-14]，但是也有研究使用循環式呼吸模擬器 (cyclic-simulated breathing machine) 來模擬人體的呼吸情況[15, 16]。

直觀來看，循環式呼吸模擬器的抽氣流量

率與時間的關係呈一正弦波 (sinusoid) 的形式，相較於固定流量率的真空幫浦，是比較接近於真人的呼吸方式，但是實際上兩者是否有差異仍需要釐清。Golshahi 等人[3]的研究中曾比較兩種呼吸模擬方式的沉積率差異。方法是調整呼吸模擬器的抽氣體積與抽氣時間來模擬不同的潮氣容積 (tidal volume) 與呼吸頻率 (breathing frequency)，進一步將潮氣容積除以吸氣時間就能換算成吸氣平均流率。潮氣容積與呼吸頻率的組合是 tidal breathing pattern，而吸氣平均流率即為 steady flow pattern。使用 10 個嬰兒與 6 個成人的上呼吸道模型（包含鼻腔至氣管上端），在測試微粒粒徑 13 ~ 100 nm 的範圍中，發現嬰兒的 tidal breathing pattern 明顯高於 steady flow pattern，而成人的兩種 patterns 差異很小，tidal breathing pattern 只略高於 steady flow pattern。作者認為這是因為嬰兒的呼吸頻率較高 (33 ~ 43 breathings/minute)，呼吸道內的 recirculation regions 可以維持比較長的時間，所以增加了微粒的停留時間而提高沉積率。

Häußermann 等人[17]亦利用鼻腔呼吸道模型來比較粒徑 1.7 ~ 10 μm 的微粒在 constant flow 與 cyclic flow 下的沉積率。結果顯示在相同的平均流率下，constant flow 的沉積率比 cyclic flow 高，微粒粒徑越小，兩者的沉積率差異會越大。但是他們的實驗設計並未考量微粒粒徑分析儀器的採樣流量所造成的影響，而且沉積率也無法很有效的以慣性衝擊機制來解釋，表示他們的研究設計仍有些問題必須解決。

美國國家職業安全衛生研究所 (National Institute of Occupational Safety and Health, NIOSH) 的呼吸防護具認證規範中，粒狀污染物的過濾效率測試是以固定流量率的方式模擬吸入氣流流量，但是真人呼吸的方式並非固定流量率，所以呼吸模擬方式的影響也必須釐

清。Eshbaugh 等人[18]的研究比較了 constant flow 和 cyclic flow 情況下的濾材過濾效率。根據 cyclic flow 的潮氣容積與呼吸頻率計算出三種對應的 constant flow 指標：minute volume、peak inhalation flow、mean inhalation flow，並比較哪個 constant flow 指標的過濾效率表現最接近 cyclic flow 的結果。以潮氣容積 1.6 L，呼吸頻率 25 breathings/min 為例，minute volume、peak inhalation flow、mean inhalation flow 分別是 40、130、85 L/min。測試微粒的粒徑範圍是 0.02 ~ 2.9 μm 。實驗結果發現 mean inhalation flow 和 peak inhalation flow 的過濾效率都很接近對應的 cyclic flow，表示如果認證規範中選用適當的 constant flow 指標，測試結果可以代表相對應的 cyclic flow 過濾表現。

由於人體呼吸道也能視為一種濾材，同理可證，如果選用適當的固定流量指標當比較基準，tidal breathing pattern 和 steady flow pattern 這兩種呼吸模擬方式對沉積率的影響差異應該是可以忽略的。

利用呼吸道模型來研究呼吸道的沉積率時，為了實驗設計上的方便性，實驗時希望採樣的氣流方向固定，又因為實驗目的多為評估吸入微粒在呼吸道的沉積特性，所以通常是設定為吸氣方向。如果實驗設計是使用呼吸模擬器來模擬真人呼吸方式，則會使用單向閥或其他裝置來控制氣流方向。但是進入呼吸道的微粒，如果沒有完全沉積在呼吸道，呼氣時微粒也有機會再次沉積在呼吸道上，所以吸氣或呼氣方向是否有不同的沉積率也值得討論。

Cheng 等人發表過多篇研究[4,19,20]都有討論上呼吸道吸氣與呼氣沉積率的比較。方法是利用呼吸道模型或人體試驗來看頭部區不同氣流方向的沉積率，測試微粒是奈米級與微米級微粒。雖然實驗結果經統計方法處理後發

現皆為吸氣沉積率略高於呼氣，且均達到統計上顯著差異，但是實際上兩個值的差距非常小，因此作者認為其結果可視為吸氣與呼氣沉積率相同。

1989年 Kim 曾用 bifurcating airway 來討論過這個問題。bifurcating airway 是 Y 型圓管，目的是模擬氣管與支氣管，依分岔的角度分成對稱 Y 管與不對稱 Y 管。吸氣方向是從母管進入，由兩個子管流出。呼氣方向則相反。測試微粒粒徑是 3、5、7 μm ，並用螢光素鈉 (uranine) 標記，以便觀察微粒沉積的位置。研究結果發現吸氣時 bifurcating airway 的分叉角度越大，沉積率越高。而分叉對稱與否並不會影響微粒在管內的沉積率。吸氣方向的沉積率高於呼氣，因為兩個方向的沉積機制不同。吸氣方向主要是受慣性衝擊影響，微粒因慣性作用而直接撞擊在 bifurcating airway 分叉處；呼氣方向由 secondary flow 支配，兩個子管在分叉處交會，使分叉處的流場產生較強的 secondary flow，造成較大的微粒因慣性作用被甩至分叉處的上下兩端[21,22]。

材料與方法

1. 上呼吸道模型的製作，本實驗取得一位國人非吸菸的健康成年男性自願者胸部以上之 CT 圖像各點三維方向座標，以醫療數位影像檔 (Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM) 輸入 Mimics (Materialise NV, Leuven, Belgium) 醫學影像處理軟體，先完成其 3D 影像，再利用 RP 快速成型技術製作呼吸道中空模型，完成之模型 Cast 1 包含鼻腔、口腔、咽、喉與氣管。

最初製作完成的上呼吸道模型，經測試發現阻抗與沉積率均較真人（同一位受試者）高，進一步檢討發現其主要的問題

在於口腔至口咽 (oropharynx) 之間的呼吸道似乎異常狹窄。為了釐清造成此現象的原因，透過醫師的協助使用內視鏡觀察受試者的鼻咽與口咽附近的呼吸道內部情形。並以錄影的方式紀錄，再進一步利用影像處理的方式來重建口腔與口咽之間的正確尺寸。觀察發現受試者呼吸道內部狹窄處有許多黏膜造成的小薄膜與氣泡。當受試者用鼻子呼吸時，軟腭 (soft palate) 會蓋住口腔與口咽之間的通道，使氣流完全經由鼻腔、咽部、往下至喉部；改用嘴巴呼吸時，則會擋住鼻咽與口咽之間的通道。如果受試者暫停呼吸，以真空幫浦抽氣時，在固定的抽氣流率 (15 L/min) 下，可以發現軟腭固定了一個角度，使氣流可以順利由鼻腔經鼻咽、口咽至口腔。

將拍完的影像送至內視鏡的設備商去分析呼吸道尺寸，但是由於耳鼻喉科的醫療用內視鏡鏡頭沒有比例尺，因此無法正確得知尺寸與面積等資訊。另外，雖然工業用內視鏡廠商的產品有附比例尺，但是工業用內視鏡規定不得用於人體量測，所以想用內視鏡影像來重建口腔與口咽之間通道的正確尺寸的計畫是不可行的。目前只能重拍 CT。而先前拍攝 CT 時受試者是經鼻呼吸，因此軟腭蓋住口腔與咽喉之間的通道，拍攝結果就是這段通道變成異常狹小，使上呼吸道模型失真。有鑑於此，重拍時我們請受試者暫停呼吸，再以真空幫浦抽氣，使軟腭固定了一個特定位置，讓氣流可以順利通過。這個抽氣方式與人體測試時相同，因此也增加上呼吸道模型與真人測試的可比較性。

2. 實驗系統與方法

呼吸道模型實驗系統 (圖 1) 包含了

微粒產生系統與採樣量測系統兩個部分。本系統使用超音波霧化噴嘴 (Ultrasonic Atomizing Nozzle, Model 8700-120MS, Sono-tek, Highland, NY, USA) 產生微米級微粒，利用定量輸出霧化器 (Constant Output Atomizer; Model 3075, TSI Inc., St. Paul, MN, USA) 產生次微米級及奈米級微粒，均為多粒徑分布。微粒的成分為 DEHS。在儀器的適用範圍內，可調整不同的濃度來產生計數中位數粒徑 (CMD) 不同之微粒分布。本研究中超音波霧化噴嘴產生的微粒粒徑分布之 CMD 約為 $4.78 \mu\text{m}$ 、GSD (geometric standard deviation, GSD) 約為 1.72、數目濃度約 100 \#/cm^3 ；而定量輸出霧化器所產生的微粒分布之 CMD 約為 $0.043 \mu\text{m}$ 、GSD 約為 1.68、數目濃度約 $9 \times 10^4 \text{ \#/cm}^3$ 。由於剛產生的氣懸微粒往往帶有相當高的電量，為了使實驗結果不受微粒帶電影響，提高系統穩定度，微粒會先通過一個射源 (25 mCi Am241)，使其微粒的帶電達到波茲曼平衡再進入體積 $0.2 \times 0.2 \times 1.6 \text{ m}^3$ 的測試腔中，腔內通入經由高效率濾材 (HEPA) 過濾之稀釋空氣，氣體流率為 90 L/min，用來乾燥、稀釋產生之微粒。實驗產生之廢氣則由下方排氣管道排出。為了增加實驗穩定性，系統中所有的流量都以質量流量控制器 (Mass Flow Controller, Hastings Instrument, Hampton, VA, USA) 來控制與監視，並使用紅外線造泡計 (Primary Flow Calibrator, Gilian Instrument Co. West Caldwell, NJ, USA) 與乾式流量計 (Dry Test Gas Meter, Model DS-16A-T, Tokyo Shinagawa Co. Japan) 做流量校正。

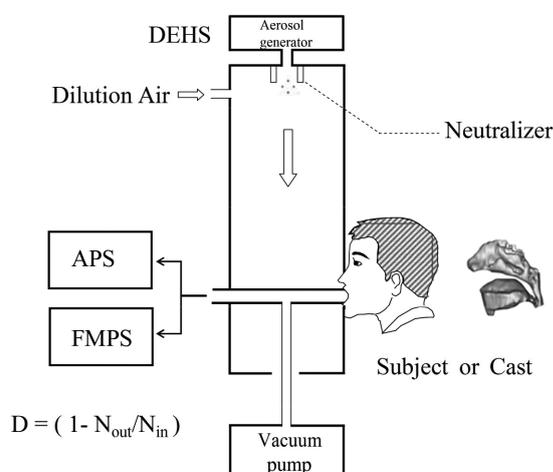


圖1 沉積率測試系統圖

量測上呼吸道模型的沉積率時，微粒的粒徑分布與數目濃度使用 APS (Aerodynamic Particle Sizer, Model 3321A, TSI Inc.) 與 SMPS (Scanning Mobility Particle Sizer, Model 3936, TSI Inc.) 來做量測，APS 每筆採樣 1 分鐘，SMPS 每筆採樣 5.5 分鐘，每次採樣分別進行五次的穿透率測試，將五組穿透率換算成沉積率後再取其平均值來表示。真人測試時，大微粒的量測也是使用 APS，小微粒的量測則改用 FMPS (Fast Mobility Particle Sizer™ Spectrometer; Model 3091, TSI Inc.)，採樣時間調整為每秒一筆，取連續 10 筆平均值來計算上下游。每次實驗進行五次穿透率測試，將五組穿透率換算成沉積率後再取其平均值來表示。由於真人每日的生理狀況（如黏膜分泌物與 nasal cycle）不同，而且呼吸時呼吸道的尺寸也會隨著呼吸曲線而有所變化，所以真人測試的資料以一星期的平均值來呈現。

結果與討論

1. 經耳鼻喉科醫師確認前（舊型）、後（新型）上呼吸道模型參數比較比較上呼吸道模型修正前後其 Nasal route 部分的幾何

參數，Nasal route 是指經鼻呼吸的路徑，模型包含鼻腔、咽、喉、氣管。可以發現修正後其體積與表面積都變小了，但是比表面積 4.4 cm^{-1} 則和原先的 4.5 cm^{-1} 差不多。舊模型的 nasal route 最小截面積在口咽，約 0.53 cm^2 ，而新模型則是在喉咽，約 0.98 cm^2 。如果以鼻孔為起點，每隔 1 mm 計算一次鼻腔截面積，可以發現兩次模型的截面積變化趨勢一致，但是舊模型大於新模型。這個差異來自於 CT 影像處理過程中，軟體工程師與耳鼻喉科醫師對鼻道與鼻竇的範圍判斷不同所致，新模型請耳鼻喉科醫師判斷鼻道範圍，應該是比較正確的做法。

2. FMPS、SMPS (long DMA)、SMPS (nano DMA) 的量測結果比較

SMPS 的採樣時間依實驗需求而定，一般為 3 至 5 分鐘，由於真人測試時受試者必須暫停呼吸，所以 SMPS 不適用於真人測試的微粒量測。FMPS 每筆的採樣時間是一分鐘，但是儀器的數據紀錄可以轉存成每秒的資料，因此非常適合用來做真人測試的微粒量測。實驗前必須先比較兩台儀器的差異，以確認兩台儀器的量測結果是否一致。我們使用一塊 100 ppi、直徑 2.2 cm、厚度 3 cm 的海綿，在抽氣流率 5 L/min、表面風速 21.5 cm/s 的情況下比較兩台儀器的微粒穿透率。如圖2，SMPS 無論是 Long DMA (Differential Mobility Analyzer)（微粒量測範圍 14.1 ~ 737 nm）或 Nano DMA（微粒量測範圍 4.45 ~ 163 nm），沉積率結果都一樣。與 SMPS 相比，FMPS（微粒量測範圍 6.04 ~ 523.3 nm）只有在 25 ~ 100 nm 左右的量測結果一致，所以真人測試的 FMPS 資料只呈現

25 ~ 100 nm 的部分。

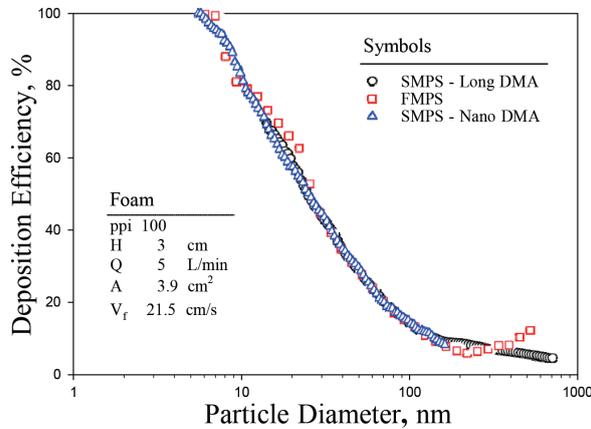


圖2 比較 FMPS、SMPS (long DMA)、SMPS (nano DMA) 的量測結果

3. 壓降的比較

呼吸道模型的壓降與流量的關係並非線性關係（圖3），代表管道內的部分流場屬於擾流狀態。雖然新模型的鼻腔截面積變小，但是整個 nasal route 的最小截面積接近舊模型的 2 倍，所以新模型的壓降明顯小於舊模型，在測試流量 15 與 30 L/min 的情況下，新模型的壓降為 0.06 ± 0.004 、 0.22 ± 0.006 "H₂O，舊模型的壓降為 0.23 ± 0.004 、 0.91 ± 0.005 "H₂O。

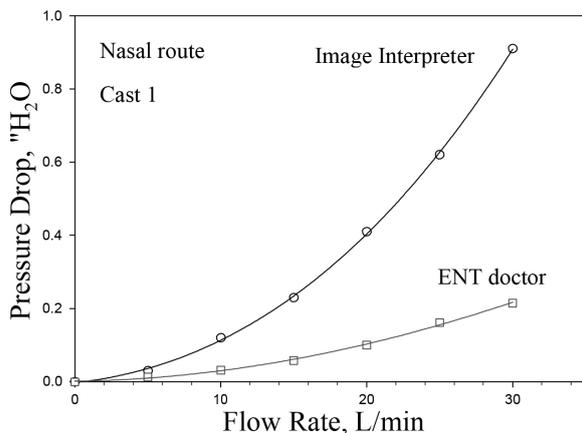


圖3 上呼吸道模型修正前、後的壓降比較

如果要同時比較真人與上呼吸道模型的壓降，只能利用鼻腔-咽部-口腔這段呼吸道 (nasal-in oral-out route)。另外，真人測試時必須暫停呼吸，暫停呼吸的方式有兩種，一是吸飽氣後再暫停呼吸，這時肺部容積達到最大 (Total Lung Capacity, TLC)；一是吐完氣後再暫停呼吸，這時只剩肺餘容積 (Residual Volume, RV)。由圖4可以看到兩種閉氣方式的壓降不同。測試流量為 15 L/min 時，Subject 1 (RV) 的壓降是 0.12 ± 0.03 "H₂O，高於 Subject 1 (TLC) 的 0.09 ± 0.06 "H₂O。

這是因為先吸飽氣後，肺部內是正壓，受試者暫停呼吸的過程會不自覺地慢慢吐氣，所以壓降較低。而 Subject 1 (RV) 的壓降則與上呼吸道模型 (0.11 ± 0.003 "H₂O) 較為接近。

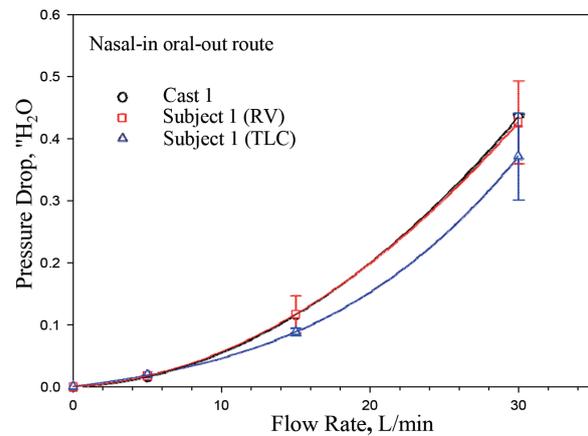


圖4 受試者與修正後上呼吸道模型的壓降

4. 比較上呼吸道模型修正前後沉積率

上呼吸道模型的沉積率（圖5）在大微粒沉積機制為慣性衝擊，所以在固定的表面風速下，粒徑越大的微粒有越高的沉積率；小微粒的沉積機制是布朗運動所造成的擴散沉積，所以粒徑越小，布朗運動的現象越明顯，沉積率越高。由於新模型在 nasal route 的最小截面積大於舊模型，因此在相同測試流量率下，最小截面積處

的管道風速低於舊模型，以至於較大粒徑微粒的沉積率也比較低，粒徑 5、7、10 μm 的微粒，新模型的沉積率約為 11、25、46 %。舊模型的沉積率約為 16、44、75 %。至於小微粒沉積率的部分，因為新舊模型的比表面積差不多，所以靠擴散沉積的效率也差不多，微粒粒徑 14.1 nm 的沉積率分別為 8.9 與 8.6 %。

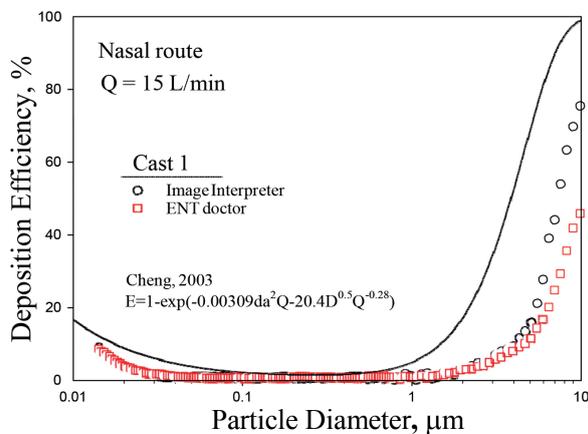


圖5 比較上呼吸道模型修正前後沉積率

但是本研究的上呼吸道模型沉積率整體皆小於 Cheng [23] 的經驗式計算結果。Cheng 的經驗式是來自於整理文獻上 in vivo 與 in vitro 的研究數據，然後使用統計軟體找出 best fitting curve。Cheng 引用的文獻中，in vivo 實驗方法主要有兩種，第一種是受試者以鼻入口出與口入口出的呼吸方式量測兩者的總沉積率，再把兩個總沉積率相減就是鼻腔與鼻咽的沉積率。第二種是與本實驗方法相似，受試者閉氣，以鼻入口出方式量測沉積率，並且假設口腔沉積率很小的前提下，計算出鼻腔的沉積率，但是受試者皆為吸飽氣後再閉氣，以求較長的測試時間。兩種實驗方法都未要求受試者清除鼻毛，所以鼻毛的存在自然增加了沉積率，而且文獻中不同的受試者之間變異性也非常大。因此鼻毛、閉氣方式與受試者變異性這三個因素

可能是本研究的上呼吸道模型沉積率與經驗式有差異的原因。

5. 比較兩種暫停呼吸方式的沉積率差異

真人測試之前，受試者必須先清除鼻毛。圖6是真人在兩種閉氣方式下與上呼吸道模型的沉積率比較，可以看到 Subject 1 (RV) 的沉積率低於 Subject 1 (TLC)，並且以 Subject 1 (RV) 和 Cast 1 比較接近。意即 Subject 1 (RV) 和 Subject 1 (TLC) 之間的差異可能是由於受試者不自覺吐氣造成下游濃度稀釋，所以我們進一步利用上呼吸道模型來模擬這個現象。方法是在採樣流率 15 L/min 的情況下，於模型的氣管下方給 1 與 5 L/min 的乾淨空氣來模擬不自覺吐氣 (line plot)，可以看到沉積率的確有顯著增加。而 1 L/min air supply 的沉積與 Subject 1 (TLC) 差不多，粒徑 2 μm 以下的沉積率約在 7~8 %。

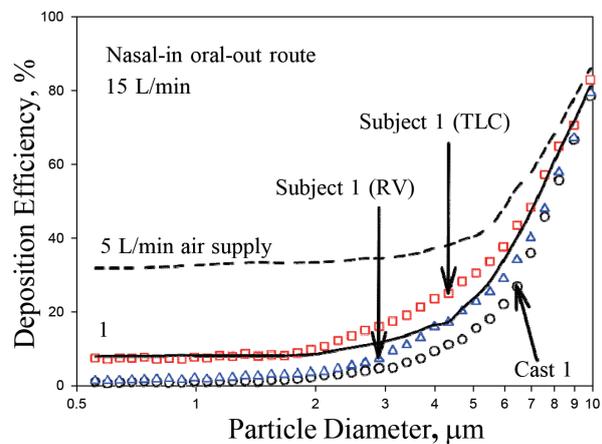


圖6 比較兩種閉氣方式的差異並以上呼吸道模型模擬不自覺吐氣的影響

6. 比較受試者與上呼吸道模型的沉積率本實驗中，無論是大微粒或小微粒，受試者的沉積率與上呼吸道模型都差不多（圖 7），表示我們製作上呼吸道模型的方式是正確的，而且可以代表真人的沉積狀

況。與文獻中使用相同真人測試方法的資料[20,24]比較（圖8），這些實驗的受試者皆以西方人為主要。可以看到在奈米與次微米微粒的部分，本研究的受試者之沉積趨勢與西方人相同，但是沉積率比西方人小。因為 Cheng 等人的實驗設計要求受試者吸飽氣後再暫停呼吸，因此實驗結果會受到受試者不自覺吐氣的稀釋效應干擾而使沉積率偏高。此外 Cheng 等人的受試者做實驗時並未清除鼻毛，所以鼻毛的存在也增加了沉積率。微米級微粒的部分，Kesavanathan 和 Swift 的研究有個值得注意的問題，就是他們和本實驗一樣都是使用 APS 量測液態 DEHS 微粒，但是論文中並未交代是否有做微粒粒徑的校正，我們假定他們沒做校正（方型實心圖示），經過本實驗的校正曲線調整粒徑後（方型空心圖示），其沉積曲線更接近本實驗結果。另外，Kesavanathan 和 Swift 的研究結果也有稀釋效應與鼻毛的干擾。所以本實驗與上述研究結果的差異，主要來自於鼻毛、閉氣方式與受試者差異的影響。

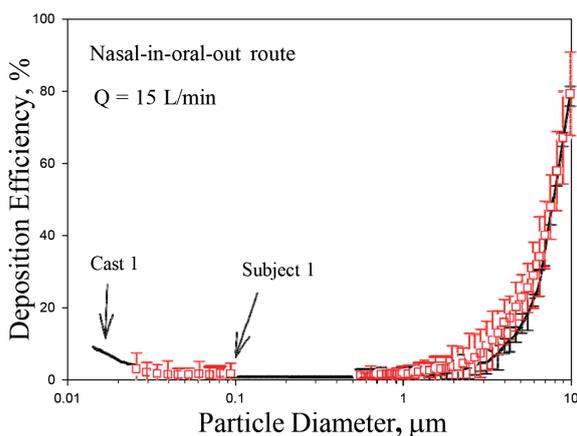


圖7 比較上呼吸道模型與真人測試結果

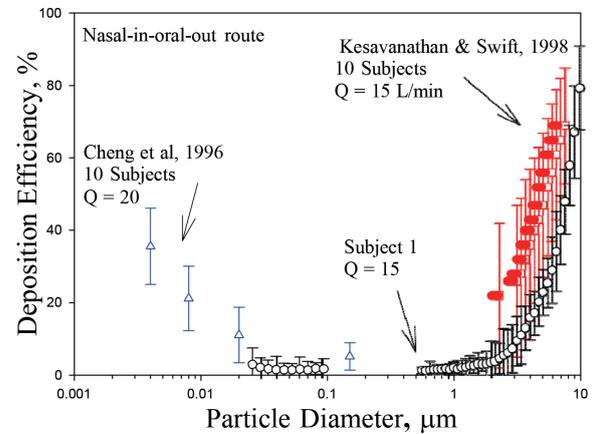


圖8 比較本研究的真人測試資料與文獻數據的差異

結論與建議

諮詢耳鼻喉科醫師協助判讀 CT 影像中鼻竇與鼻道範圍，有助於減少模型製作的誤差。當受試者做電腦斷層掃描時，先暫停呼吸，以固定流量率幫浦抽氣，使軟腭固定在一特定位置，避免阻擋口腔與口咽之間的呼吸道。當執行真人測試時，受試者使用 RV 型的閉氣方式，可以減少不自覺吐氣造成的稀釋作用。實驗結果發現，無論是壓降或沉積率，上呼吸道模型與真人測試的結果皆非常相近，代表本研究的上呼吸道模型製作方式是可行的，而上呼吸道模型也確實可以有效代表受試者的沉積情況。觀察沉積率曲線的關係，可以發現大微粒的沉積機制主要受慣性衝擊支配。

雖然本研究只有一組比較資料，但是我們掌握的上呼吸道模型製作方法與受試者正確閉氣方式兩項因素，可以提供給後續的相關研究參考，藉由增加樣本數或其他方法，重覆驗證本研究的結果，進一步確認上呼吸道模型是否能代表真人沉積情況。

誌謝

本研究承蒙勞動部勞動及職業安全衛生研究所 99 年度研究 (IOSH99-H323) 經費支持，謹此敬表謝忱。

參考文獻

- [1] Cheng YS, Yamada Y, Yeh HC, Swift DL. Diffusional deposition of ultrafine aerosols in a human nasal cast. *Journal of Aerosol Science* 1988; 19: 741-51.
- [2] Cheng YS, Zhou Y, Chen BT. Particle Deposition in a Cast of Human Oral Airways. *Aerosol Science and Technology* 1999; 31: 286-300.
- [3] Golshahi L, Finlay WH, Olfert JS, Thompson RB, Noga ML. Deposition of Inhaled Ultrafine Aerosols in Replicas of Nasal Airways of Infants. *Aerosol Science and Technology* 2010; 44: 741-52.
- [4] Cheng YS, Yeh HC, Guilmette RA, Simpson SQ, Cheng KH, Swift DL. Nasal Deposition of Ultrafine Particles in Human Volunteers and Its Relationship to Airway Geometry. *Aerosol Science and Technology* 1996; 25: 274-91.
- [5] Swift DL. Inspiratory Inertial Deposition of Aerosols in Human Nasal Airway Replicate Casts - Implication For the Proposed NCRP Lung Model. *Radiation Protection Dosimetry*, 1991; 38: 29-34.
- [6] Kelly JT, Asgharian B, Kimbell JS, Wong BA. Particle deposition in human nasal airway replicas manufactured by different methods. Part I: Inertial regime particles. *Aerosol Science and Technology* 2004; 38: 1063-71.
- [7] Kelly JT, Asgharian B, Kimbell JS, Wong BA. Particle deposition in human nasal airway replicas manufactured by different methods. Part II: Ultrafine particles. *Aerosol Science and Technology* 2004; 38: 1072-9.
- [8] Cheng YS, Hansen GK, Su YF, Yeh HC, Morgan KT. Deposition of ultrafine aerosols in rat nasal molds. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1990; 106: 222-33.
- [9] Johnson GR, Ristovski Z, Morawska L. Method for measuring the hygroscopic behaviour of lower volatility fractions in an internally mixed aerosol. *Journal of Aerosol Science* 2004; 35: 443-55.
- [10] Cheng YS, Yamada Y, Yeh HC, Swift DL. Deposition of Ultrafine Aerosols in a Human Oral Cast. *Aerosol Science and Technology* 1990; 12: 1075-81.
- [11] Cheng KH, Cheng YS, Yeh HC, Swift DL. Deposition of Ultrafine Aerosols in the Head Airways During Natural Breathing and During Simulated Breath Holding Using Replicate Human Upper Airway Casts. *Aerosol Science and Technology* 1995; 23: 465-74.
- [12] Swift DL, Montassier N, Hopke PK, Karpen-Hayes K, Cheng YS, Fong Yin, et al. Inspiratory deposition of ultrafine particles in human nasal replicate cast. *Journal of Aerosol Science* 1992; 23: 65-72.
- [13] Zhou Y, Cheng YS. Particle Deposition in a Cast of Human Tracheobronchial Airways. *Aerosol Science and Technology* 2005; 39: 492-500.
- [14] Zhou Y, Sun J, Cheng YS. Comparison of Deposition in the USP and Physical Mouth-

- Throat Models with Solid and Liquid Particles. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Deliv* 2011; 24: 277-84.
- [15] Dai YT, Chang CP, Tu LJ, Hsu DJ. Development of a Taiwanese Head Model for Studying Occupational Particle Exposure. *Inhalation Toxicology* 2007; 19: 383-92.
- [16] Storey-Bishoff J, Noga M, Finlay WH. Deposition of micrometer-sized aerosol particles in infant nasal airway replicas. *Journal of Aerosol Science* 2008; 39: 1055-65.
- [17] Häußermann S, Bailey AG, Bailey MR, Etherington G, Youngman M. The influence of breathing patterns on particle deposition in a nasal replicate cast. *Journal of Aerosol Science* 2002; 33: 923-33.
- [18] Eshbaugh JP, Gardner PD, Richardson AW, Hofacre KC. N95 and P100 Respirator Filter Efficiency Under High Constant and Cyclic Flow. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 2009; 6: 52-61.
- [19] Cheng YS, Smith SM, Yeh HC, Kim DB, Cheng KH, Swift DL. Deposition of Ultrafine Aerosols and Thoron Progeny in Replicas of Nasal Airways of Young Children. *Aerosol Science and Technology* 1995; 23: 541-52.
- [20] Cheng KH, Cheng YS, Yeh HC, Guilmette RA, Simpson SQ, Yang YH, Swift DL. In vivo measurements of nasal airway dimensions and ultrafine aerosol deposition in the human nasal and oral airways. *Journal of Aerosol Science* 1996; 27: 785-801.
- [21] Kim CS, Iglesias AJ. Deposition of Inhaled Particles in Bifurcating Airway Models: I. Inspiratory Deposition. *Journal of Aerosol Medicine* 1989; 2: 1-14.
- [22] Kim CS, Iglesias AJ, Garcia L. Deposition of Inhaled Particles in Bifurcating Airway Models: II. Expiratory Deposition. *Journal of Aerosol Medicine* 1989; 2: 15-27.
- [23] Cheng YS. Aerosol Deposition in the Extrathoracic Region. *Aerosol Science and Technology* 2003; 37: 659-71.
- [24] Kesavanathan J, Swift DL. Human Nasal Passage Particle Deposition: The Effect of Particle Size, Flow Rate, and Anatomical Factors. *Aerosol Science and Technology* 1998; 28: 457-63.

Commentary

Characteristics of Aerosol Deposition in Human Upper Airway Casts Based on Computed Tomography: an in vivo Validation

Sheng-Hsiu Huang¹ Chien-Fu Cheng¹ Chun-Wan Chen²
Chih-Chieh Chen¹

¹ Institute of Occupational Medicine and Industrial Hygiene, College of Public Health, National Taiwan University

² Institute of Labor, Occupational Safety and Health, Ministry of Labor

Abstract

Aerosol deposition efficiency in airway is useful for particle matter exposure assessment and inhaled drug delivery industry. Upper airway cast is a conventional method for airway deposition studies. The object of this study is to characterize the artificial cast deposition efficiency by comparing with in vivo measurements of the same subject. This study recruited a Taiwanese healthy male adult volunteer to take computed tomography (CT) scan, and the dimensions of the cast were referred to the CT scan images. For aerosol deposition test, a TSI constant output and an ultrasonic atomizing nozzle were used to generate submicro-meter-sized and micrometer-sized aerosols, respectively. The aerosol output was then neutralized by a radioactive source, 25 mCi Am241, to the Boltzmann charge equilibrium. A Scanning Mobility Particle Sizer (for particle < 0.7 μm) and an Aerosol Particle Sizer (for particles > 0.7 μm) were used to measure the aerosol concentration and size distribution upstream and downstream of the casts. A Fast Mobility Particle Sizer was used to measure the aerosol deposition in the nasal cavity while the subjects held breaths. The breath holding maneuvers of the subject would affect aerosol depositions significantly. The nasal-in-mouth-out aerosol deposition through the cast correlated reasonably well with that through the same human subject. However, the CT scan image takes a well trained ENT doctor to correctly interpret. Otherwise, some of the sinus cavity might be treated as the air pathways. For micrometer-sized aerosols, the deposition efficiency in the

Accepted 24 June, 2015

Correspondence to: Sheng-Hsiu Huang, Institute of Occupational Medicine and Industrial Hygiene, College of Public Health, National Taiwan University, Room718, No.17, Xuzhou Rd., Taipei 100, Taiwan(R.O.C),

Email address:shhuangieh@ntu.edu.tw

casts increased with increasing sampling flow, indicating that inertial impaction was the dominating mechanism.

Keywords: Aerosol deposition, Upper airway cast, Computed tomography