



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I672603 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：107134913

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 03 日

(51)Int. Cl. : G16B40/00 (2019.01)

G06Q10/04 (2012.01)

(30)優先權：2017/11/17 中華民國

106139961

(71)申請人：高雄醫學大學(中華民國) KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY (TW)  
高雄市三民區十全一路 100 號

(72)發明人：王姿乃 WANG, TSU NAI (TW)；蕭涵嬪 HSIAO, HAN PIN (TW)；曾鈺庭 TSENG, YU TING (TW)；林孟志 LIN, MENG CHIH (TW)；吳沼漄 WU, CHAO CHIEN (TW)

(74)代理人：林文杰

(56)參考文獻：

TW I233563

TW I484940

US 2011/0034818A1

US 2016/0085909A1

審查人員：陳泰龍

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：4 共 39 頁

(54)名稱

一種依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法

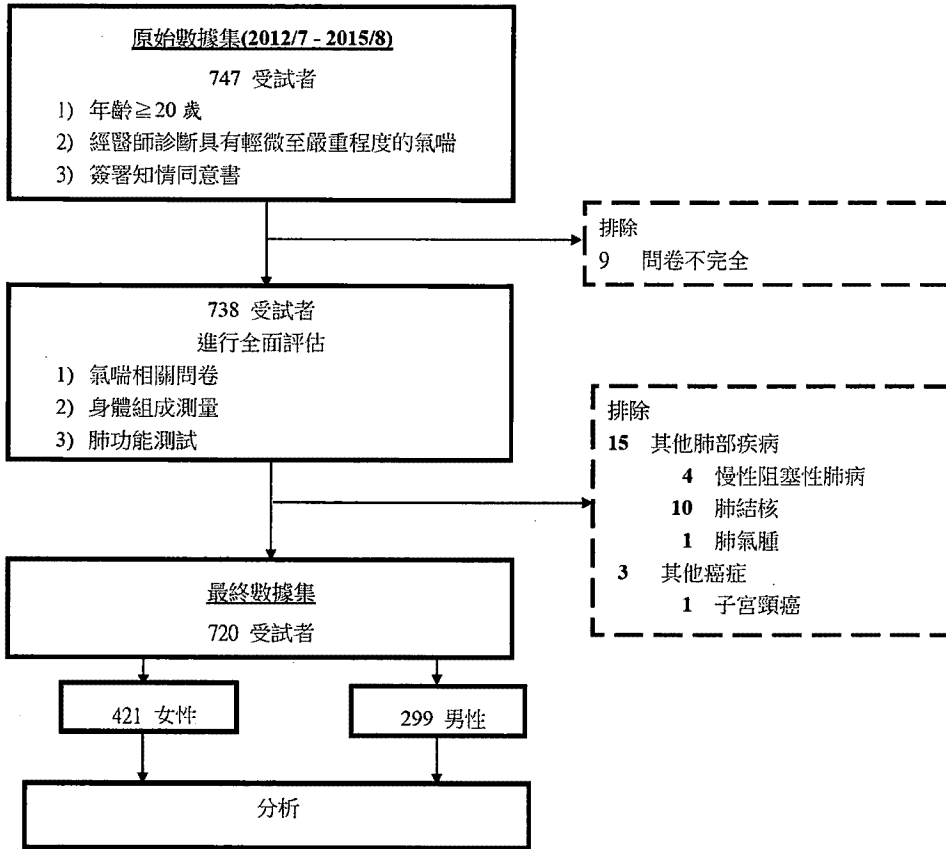
(57)摘要

本發明係關於一種依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其係包含：A.建立一分群模式資料庫子系統，用於儲存不同性別之多個氣喘患者分群模式；B.提供一偵測子系統，用於偵測一待分群氣喘患者之多項生理因子；C.提供一計算模組，用於計算該待分群氣喘患者之生理因子後進行分群；以及 D.提供一輸出模組，用於輸出該待分群氣喘患者之分群結果。

The invention relates to a grouping method for asthma patients according to different genders, which comprises: A. establishing a group mode database subsystem for storing a plurality of asthma patient grouping modes of different genders; B. providing a detection subsystem for detecting a plurality of physiological factors of an asthma patient to be grouped; C. providing a calculation module for calculating a physiological factor of the asthma patients to be grouped and produce a grouping result; and D. providing an output module for exporting the grouping result of the asthma patient to be grouped.

指定代表圖：

圖 1



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

一種依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其係包含：A. 建立一分群模式資料庫子系統，用於儲存不同性別之多個氣喘患者分群模式；B. 提供一偵測子系統，用於偵測一待分群氣喘患者之多項生理因子；C. 提供一計算模組，用於計算該待分群氣喘患者之生理因子後進行分群；以及D. 提供一輸出模組，用於輸出該待分群氣喘患者之分群結果。

## 【先前技術】

【0002】 氣喘是一種常見的慢性呼吸道炎症性疾病，伴有可變的氣流阻塞，影響全世界所有年齡組。氣喘通常與氣道炎症，過度反應和狹窄有關，伴有喘息，咳嗽氣短和胸悶等臨床症狀，以及鼻炎，鼻竇炎，鼻息肉和特應性皮炎等相關疾病。世界衛生組織（World Health Organization，WHO）報告指出，目前有近2.35億人患有氣喘，並且在過去幾年中，世界大部分地區的患病率仍呈暫時上升趨勢或保持穩定。在台灣，使用ISAAC問卷的流行病學研究表明，氣喘患病率具有同樣的趨勢，從1995年的4.5%到2001年的6.0%，而另一項研究表明，老年患者的氣喘嚴重程度和合併症增加。

【0003】 在成立全球氣喘創議組織（Global Initiative for Asthma，GINA）之後，氣喘的診斷係依據可變的呼吸道症狀及可變的呼氣氣流限制的歷史，而氣喘的嚴重程度則依據症狀，病史，肺部測試，身體檢查和過

敏原。然而，氣喘為一種異質性疾病，導致各種症狀以及對治療的不同反應，且發展成氣喘的機制非常複雜。流行病學研究表示這些不同的變化主要受到種族，人口，病毒和環境觸發因素的影響。

【0004】 關於醫療保健的利用，部分研究指出氣喘的患病率自從用藥以來有所下降，然而世界上仍然沒有標準的氣喘臨床診斷標準。傳統方法忽略了亞表型中氣喘的嚴重程度，且亦不能完全反映氣喘人口的綜合性以及異質性。此外，患者須定期去診所監測其症狀控制情況，從而給醫療系統，患者及其家屬帶來巨大的醫療負擔。了解氣喘表型亞群變得很重要。

【0005】 大量研究採用無監督的集群分析（Cluster analysis）來鑑別新的亞表型並在成人和兒童中皆提供分類，以便明確疾病因果關係並開發新的氣喘管理方法。集群分析是一種無監督的機器學習法，基於變量的相似性或不相似性將個體分類為多個群組，增加了集群內的同質性或集群之間的異質性。二階段集群分析是一種結合分層和非分層集群的方法。第一步使用分層方法來決定集群的數量，並進一步透過k均值集群方法將每個個體移動到群組內以及群組之間。

【0006】 近數十年來，研究在不同人群中進行集群分析，包括嚴重，難以治療和所有嚴重程度的氣喘患者，試圖發現和分類亞表型並開發新的氣喘治療方法。集群氣喘嚴重程度有不同的炎症模式。Moore等人進行了一種層次集群算法，選擇包括嗜酸性粒細胞和嗜中性粒細胞百分比在內的15個變量來識別4個集群，並指出中度至重度氣喘呈現出嗜中性粒細胞為主或混合的細胞炎症模式（Moore, W.C., et al., *Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014. **133**(6): p. 1557-1563. e5.）。Konno等人將抽菸人群納入其中，發現有兩個截然不同的戒菸者和目前抽菸者

(Konno, S., et al., *Distinct Phenotypes of Cigarette Smokers Identified by Cluster Analysis of Patients with Severe Asthma*. *Annals of the American Thoracic Society*, 2015. **12**(12): p. 1771-1780.)。然而，沒有研究使用集群分析按性別分層以探索它們之間潛在的不同氣喘表型。

### 【發明內容】

【0007】 本發明探討了性別對氣喘表型不同機制的炎症反應的影響。

【0008】 本發明首先鑑別和表徵按性別劃分出的潛在表型集群，其後並檢視了兩種性別中這些潛在的氣喘表型與氣喘相關的健康結果之間的關係。

【0009】 本發明包括所有氣喘嚴重程度的譜系，以及按性別測量的臨床和生物因素。

【0010】 本發明納入了720名氣喘患者，包括各種氣喘嚴重程度的441名女性和299名男性。具有目前或過去抽菸史的個體亦包含在內。評估了臨床特徵，生理變量和細胞炎症並將相同的八個變量選擇入無監督集群方法內。

【0011】 本發明在男女性其間以及之間鑑定出三個具有明顯不同特徵的不同集群。

【0012】 本發明鑑定了在各個性別層中具有異質特徵的三個集群，並且在男性和女性之間顯示出不同的氣喘表型。該六個透過以臨床和生物為基礎的集群分析的集群確定是有意義的。

【0013】 本發明揭露了六組集群中細胞炎症的不同臨床特徵和分群模式暗示了在性別方面存在著氣喘潛在機制的潛在信息。炎症模式受到男性抽菸狀況的影響，最後並預測了集群中後續健康結果的風險。在女性中，集群2的過敏性傾向特徵以及集群3的肥胖和嗜中性粒細胞增多特徵為氣喘

急性發作的顯著高風險；在男性中，集群5（早發性氣喘，目前抽菸者，低嗜酸性粒細胞）和集群6（長期氣喘持續時間，戒菸者，高嗜酸性粒細胞）相較於集群4 有三倍以上氣喘惡化的風險。

【0014】 本發明係揭露一根據性別差異對氣喘表型進行分類的方法。

【0015】 本發明納入了氣喘患者的所有水平，涉及氣喘患者的所有嚴重程度。

【0016】 本發明藉由台灣版本的氣喘生活品質評估問卷（Taiwan version of the Asthma Quality of Life, TAQLQ）和氣喘控制試驗™（Asthma Control Test™, ACT）來評估氣喘控制和生活質量。

【0017】 本發明揭露了集群1和集群4具有更好的氣喘健康結果。這兩個集群與老年和遲發氣喘具有相似的特徵，並且表現出最佳的肺功能和最低的嗜酸性粒細胞和嗜中性粒細胞百分比。在較差的氣喘控制組中，女性組顯示出兩種亞表型集群。然而，男性的兩個亞表型受到抽菸狀況的影響，與女性群體不同。此外，女性可以透過嗜中性粒細胞的百分比來區分，惟嗜中性粒細胞的平均值在男性集群中並不顯著。

【0018】 本發明揭示了嗜中性粒細胞的濃度可能受到女性和男性不同身體成分的影響。女性比男性有較多的皮下脂肪，比起腹部脂肪可增加分泌兩到三倍的瘦素。此外，肥胖女性的血漿瘦素濃度高於男性，並導致嗜中性粒細胞炎症增加。因此，本發明揭露了氣喘表型可以透過性別來識別。

【0019】 本發明涵蓋抽菸人口，並探討抽菸與炎症細胞之間的影響。

【0020】 本發明鑑別了每個性別層中具有異質特徵的三個集群，並且在男性和女性之間顯示出不同的氣喘表型。本發明的六個透過以臨床和生物為基礎的集群分析的集群確定是有意義的。

【0021】 本發明揭露了利用逐步鑑別分析(discriminate analysis) 找到區別3種女性氣喘特性的8個重要預測因子，包括有年齡、使用支氣管擴張劑前之第一秒用力吐氣量(Pre-FEV<sub>1</sub>，%)、嗜酸性粒細胞(Log\_Eosinophil)、免疫球蛋白E(Log\_IgE)、身體質量指數(Body mass index，BMI)、使用支氣管擴張劑前之用力肺活量(Pre-FVC，%)、嗜中性粒細胞(Neutrophil)、及氣喘得病時程(Asthma\_duration)。

【0022】 本發明以此8個重要預測因子進一步以分類函數係數(Fisher's線性區別函數)來進行女性氣喘病人特性之分群，將女性病人此8項檢查之結果輸入3種分群模式函數進行計算後，以得分最高者作為預測結果，並且得知此分類函數係數之預測正確性達93.8%。

【0023】 本發明利用逐步鑑別分析(discriminate analysis) 找到區別3種男性氣喘特性的6個重要預測因子，包括有年齡、使用支氣管擴張劑前之第一秒用力吐氣量(Pre-FEV<sub>1</sub>，%)、氣喘發病年齡(Asthma onset age)、使用支氣管擴張劑前之用力肺活量(Pre-FVC，%)、嗜酸性粒細胞(Log\_Eosinophil)、身體質量指數(Body mass index，BMI)。

【0024】 本發明以此6個重要預測因子進一步以分類函數係數(Fisher's線性區別函數)來進行男性氣喘病人特性之分群，將男性病人此6項檢查之結果輸入3種分群模式函數進行計算後，以得分最高者作為預測結果，並且得知此分類函數係數之預測正確性達93.3%。

【0025】 本發明係關於一種依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其係包含：A. 建立一分群模式資料庫子系統，用於儲存不同性別之多個氣喘患者分群模式，該分群模式資料庫子系統包含一女性氣喘患者分

群模式資料庫以及一男性氣喘患者分群模式資料庫；B. 提供一偵測子系統，用於偵測一待分群氣喘患者之多項生理因子，該偵測子系統包含一性別資訊收集模組、一年齡資訊收集模組、一第一秒用力吐氣量偵測模組、一嗜酸性粒細胞偵測模組、一身體質量指數偵測模組以及一用力肺活量偵測模組；C. 提供一計算模組，用於計算該待分群氣喘患者之生理因子後進行分群：c1. 輸入該待分群氣喘患者之生理因子，依據該待分群氣喘患者之性別分別以該性別資料庫中之多個氣喘患者分群模式計算出該待分群氣喘患者於各個氣喘患者分群模式之得分，及c2. 選擇該待分群氣喘患者於各個氣喘患者分群模式之得分中得分最高者作為該待分群氣喘患者之分群結果；以及，D. 提供一輸出模組，用於輸出該待分群氣喘患者之分群結果。

**【0026】** 於一實施例中，該偵測子系統更進一步包含一氣喘發病年齡資訊收集模組、一氣喘得病時程收集模組、一免疫球蛋白偵測模組或一嗜中性粒細胞偵測模組。

**【0027】** 於一實施例中，該女性氣喘患者分群模式資料庫係儲存多個女性氣喘患者分群模式，其中該女性氣喘患者分群模式係由女性氣喘患者之年齡、第一秒用力吐氣量、嗜酸性粒細胞、免疫球蛋白、身體質量指數、用力肺活量、嗜中性粒細胞以及氣喘得病時程所綜合界定。

**【0028】** 於一實施例中，該多個女性氣喘患者分群模式係包含分群模式一、分群模式二以及分群模式三，其中分群模式一具有遲發性、正常BMI、非異位性、低嗜中性粒細胞、低嗜酸性粒細胞之特徵，分群模式二具有年輕、早發、正常BMI、特應性、高血液嗜酸性粒細胞、低嗜中性粒細胞之特徵，分群模式三具有遲發、肥胖、高嗜中性粒細胞、低嗜酸性粒細胞和免



疫球蛋白之特徵。

【0029】 於一實施例中，該分群結果為分群模式2或分群模式3之該氣喘患者為氣喘急性發作的顯著高風險族群。

【0030】 於一實施例中，該男性氣喘患者分群模式資料庫係儲存多個男性氣喘患者分群模式，其中該男性氣喘患者分群模式係由男性氣喘患者之年齡、第一秒用力吐氣量、氣喘發病年齡、用力肺活量、嗜酸性粒細胞以及身體質量指數所綜合界定。

【0031】 於一實施例中，該多個男性氣喘患者分群模式係包含分群模式四、分群模式五以及分群模式六，其中分群模式四具有遲發，BMI正常，輕度之特徵，分群模式五具有年輕、氣喘發病年齡小、目前抽菸、血液嗜中性粒細胞略高、血液嗜酸性粒細胞低之特徵，分群模式六具有遲發性、戒菸者、高血液總免疫球蛋白和嗜酸性粒細胞之特徵。

【0032】 於一實施例中，該分群結果為分群模式5或分群模式6之該氣喘患者為氣喘急性發作的顯著高風險族群。

【0033】 本發明另關於一種氣喘患者分群系統，其係包含：一分群模式資料庫子系統，用於儲存不同性別之多個氣喘患者分群模式，該分群模式資料庫子系統包含一女性氣喘患者分群模式資料庫以及一男性氣喘患者分群模式資料庫；一偵測子系統，用於偵測一待分群氣喘患者之多項生理因子，該偵測子系統包含一性別資訊收集模組、一年齡資訊收集模組、一第一秒用力吐氣量偵測模組、一嗜酸性粒細胞偵測模組、一身體質量指數偵測模組以及一用力肺活量偵測模組；一計算模組，用於計算該待分群氣喘患者之生理因子後進行分群；以及一輸出模組，用於輸出該待分群氣喘

患者之分群結果。

**【0034】** 於一實施例中，該偵測子系統更進一步包含一氣喘發病年齡資訊收集模組、一氣喘得病時程收集模組、一免疫球蛋白偵測模組或一嗜中性粒細胞偵測模組。

**【0035】** 於一實施例中，該女性氣喘患者分群模式資料庫係儲存多個女性氣喘患者分群模式，其中該女性氣喘患者分群模式係由女性氣喘患者之年齡、第一秒用力吐氣量、嗜酸性粒細胞、免疫球蛋白、身體質量指數、用力肺活量、嗜中性粒細胞以及氣喘得病時程所綜合界定。

**【0036】** 於一實施例中，該多個女性氣喘患者分群模式係包含分群模式一、分群模式二以及分群模式三，其中分群模式一具有遲發性、正常BMI、非異位性、低嗜中性粒細胞、低嗜酸性粒細胞之特徵，分群模式二具有年輕、早發、正常BMI、特應性、高血液嗜酸性粒細胞、低嗜中性粒細胞之特徵，分群模式三具有遲發、肥胖、高嗜中性粒細胞、低嗜酸性粒細胞和免疫球蛋白之特徵。

**【0037】** 於一實施例中，該分群結果為分群模式2或分群模式3之該氣喘患者為氣喘急性發作的顯著高風險族群。

**【0038】** 於一實施例中，該男性氣喘患者分群模式資料庫係儲存多個男性氣喘患者分群模式，其中該男性氣喘患者分群模式係由男性氣喘患者之年齡、第一秒用力吐氣量、氣喘發病年齡、用力肺活量、嗜酸性粒細胞以及身體質量指數所綜合界定。

**【0039】** 於一實施例中，該多個男性氣喘患者分群模式係包含分群模式四、分群模式五以及分群模式六，其中分群模式四具有遲發，BMI正常，

輕度之特徵，分群模式五具有年輕、氣喘發病年齡小、目前抽菸、血液嗜中性粒細胞略高、血液嗜酸性粒細胞低之特徵，分群模式六具有遲發性、戒菸者、高血液總免疫球蛋白和嗜酸性粒細胞之特徵。

**【0040】** 於一實施例中，該分群結果為分群模式5或分群模式6之該氣喘患者為氣喘急性發作的顯著高風險族群。

### **【圖式簡單說明】**

**【0041】** 圖1、選擇研究對象的流程圖

**【0042】** 圖2、三個女性集群中的血液粒細胞模式。依據血液嗜酸性粒細胞百分比（<2%或>2%）和痰液嗜中性粒細胞百分比（<60%或>60%），將受試者分配為4種可能模式中的一種。

**【0043】** 圖3、女性氣喘相關結果之間關聯的風險比值（Odds ratio，OR）。A. 氣喘急性發作（住院或急診就診）B. TAQLQ（截止分數>61則反映了生活質量控制不良）C. ACT（截止分數<19則反映了氣喘控制不佳）。邏輯迴歸的參考組是集群1（成人發病，輕度），其係基於最低TAQLQ和最高平均ACT。

**【0044】** 圖4、男性氣喘相關結果之間關聯的風險比值（Odds ratio，OR）。A. 氣喘急性發作（住院或急診就診）B. TAQLQ（截止分數>61則反映了生活質量控制不良）C. ACT（截止分數<19則反映了氣喘控制不佳）。邏輯迴歸的參考組是集群1（成人發病，輕度），其係基於最低的TAQLQ和最高平均的ACT。

### **【實施方式】**

**【0045】** 下面將結合本發明實施例中的附圖，對本發明實施例中的技術方案進行清楚、完整地描述，顯然，所描述的實施例僅僅是本發明一部

分實施例，而不是全部的實施例。基於本發明中的實施例，本領域普通技術人員在沒有作出創造性勞動前提下所獲得的所有其他實施例，都屬於本發明保護的範圍。

**【0046】** 材料與方法

**【0047】** 研究人口

**【0048】** 橫斷面研究設計試圖鑑別氣喘表型，所有受試者均於2012年7月至2015年8月期間，來自台灣長庚紀念醫院 - 高雄醫學中心肺科和重症醫學科。本發明包含胸部醫師診斷為輕度至重度氣喘的年齡超過20歲的受試者。診斷標準係依據GINA的建立：(1) 呼吸道症狀的病史，(2) 吸入支氣管擴張劑後FEV<sub>1</sub>增加超過12%和200毫升，(3) 平均每日晝夜PEF變異 > 10%，(4) 抗炎治療4週後，FEV<sub>1</sub>從基線增加超過12%和200毫升。

**【0049】** 在簽署知情同意書後，標準化培訓人員引領受試者完成氣喘相關問卷以及肺部檢查，並收集他們的血液樣本，以獲得人口統計信息，氣喘症狀，病史和生物測量數據。本發明最後，共有720名患者符合後續分析的條件（圖1）。

**【0050】** 所有受試者在完成整個過程之前都提供了書面知情同意書，詳細協議得到了高雄長庚紀念醫院的機構審查委員會（Institutional Review Board，IRB）的認可。

**【0051】** 問卷

**【0052】** 氣喘相關問卷

**【0053】** 按照標準化流程，在獲得書面知情同意後，受過訓練的工作人員對受試者進行訪談，並面對面地完成調查問卷。氣喘相關問卷分為五個部分，分別包括了人口統計學信息，氣喘症狀，保健利用率（Health care utilization，HCU），過敏史和病史以及周圍環境因素。

【0054】 本發明收集了包括性別，年齡，種族，教育程度和抽菸狀況在內的人口統計信息。關於氣喘症狀，有4個問題涉及前一年的呼吸困難，咳嗽，打噴嚏和鼻塞的頻率。HCU的資訊來自氣喘住院或急診就診的時間。過敏和病史提供了有關過敏性鼻炎，異位性皮膚炎和其他肺部疾病的資訊。調查問卷的最後一部分是室內環境因素，動物皮毛，蟑螂，黴菌，燒香，驅蚊香，地毯，使用空調，防蟻床上用品，空氣淨化器和除濕機。

【0055】 台灣版本的氣喘生活品質評估問卷 (Taiwan version of the Asthma Quality of Life, TAQLQ)

【0056】 氣喘生活品質評估問卷 (AQLQ) 能夠評估氣喘患者的重要組成部分。測量了對藥物有反應或有自然波動 ( $p < 0.001$ ) 的患者的變化。AQLQ具有穩定的測量特性，是一種有效的評估工具。5分制27項的台灣版本的氣喘生活品質評估問卷 (TAQLQ) 是由原本7分制32項的AQLQ簡化而來。簡化了的AQLQ人員分離可靠性為0.92 (類似於Cronbach的 $\alpha$ )，被認為它為氣喘患者提供了可接受的精確估計，特別是台灣南部受過較少教育的氣喘患者。

【0057】 向患者提供TAQLQ並計算了其分數。分數越高代表氣喘患者的生活質量越差。以截止分數作為基準共有五個層次 (61,89,106和120)，意味著相當輕微，輕度，中度或嚴重的氣喘。在統計分析之前，總得分將根據得分61轉換成二進制變量，其分別表示良好控制和對生活質量的控制不良。

【0058】 氣喘控制試驗™ (Asthma Control Test™, ACT)

【0059】 ACT是一項基於患者的5分制5項問卷，用以評估過去四周的氣喘控制情況。GINA定義了如截止分數 $< 19$ 則反映氣喘控制不佳。由於其易於引導，在本發明中ACT評估用於評估常規臨床訪視或研究中控制不佳

的氣喘患者的評分，。

【0060】 ACT具有很高的可靠性和有效性，其內部一致性可靠性為0.84，並且發現專家評級與ACT評分具有最高的顯著相關係數（ $r = 0.45$ ， $p = .0001$ ）。在縱向研究和橫斷面研究中有類似的發現。於本發明中，將分數轉換為二元變量（ $<19$ 或 $\geq 19$ ），分別代表控制不佳的氣喘和控制良好的氣喘組。

【0061】 炎症模式

【0062】 基於嗜酸性粒細胞和嗜中性粒細胞百分比大於或小於中位數，痰中被鑑定出來具有4種粒細胞模式。炎症模式的定義可提供這些粒細胞的更具意義的信息。在本發明中，儘管測量的是血液中的粒細胞，但也使用了根據嗜酸性粒細胞和嗜中性粒細胞的中位數的相同方法。在女性群中，嗜酸性粒細胞和嗜中性粒細胞百分比的中位數分別為2%和40%。在男性群中，嗜酸性粒細胞和嗜中性粒細胞百分比的中位數分別為2.4%和40.4%。四種炎症模式的定義如下表1（女性）：

表1、四種炎症模式定義(女性)

發炎形態	定義
寡顆粒球性(Paucigranulocytic)	嗜酸性粒細胞 $<2\%$ 且嗜中性粒細胞 $<60\%$
嗜酸性粒細胞主導 (Eosinophil-predominant)	嗜酸性粒細胞 $\geq 2\%$ 且嗜中性粒細胞 $<60\%$
嗜中性粒細胞主導 (Neutrophil-predominant)	嗜酸性粒細胞 $<2\%$ 且嗜中性粒細胞 $\geq 60\%$
混合粒細胞性 (Mixed granulocytic)	嗜酸性粒細胞 $\geq 2\%$ 且嗜中性粒細胞 $\geq 60\%$

【0063】 研究測量

【0064】 人體測量學檢查

【0065】 生理測試包括身高，體重，體重指數（BMI），腰圍，臀圍和腰臀比（Waist to hip ratio, WHR）。在臨床訪問的同一天，透過使用TANITA（BF-720）FAT MONITOR測量受試者的身體組成。BMI透過標準算法計算：體重（公斤）/身高（平方公尺）。腰圍和臀圍係由工作人員以皮尺獲得。WHR的數值由腰圍/臀圍計算。

【0066】 肺功能

【0067】 所有肺部檢查數據均來自醫院病歷系統。專業呼吸治療師遵循標準方案測量使用支氣管擴張劑前和使用支氣管擴張後的“基線”肺活量測定，並評估最高值的用力肺活量（Forced vital capacity, FVC），第一秒用力吐氣量（Forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>）和FEV<sub>1</sub> / FVC比值至少三次。

【0068】 血液樣本

【0069】 在受試者臨床訪問當天收集血液樣本，並由醫院實驗室工作人員進行分析。透過測量總血清免疫球蛋白（Total serum IgE）和炎性細胞來評估特應性狀態，包括白細胞計數（White blood count, WBC），嗜酸性粒細胞，嗜中性粒細胞，單核細胞，淋巴細胞和嗜鹼性粒細胞的百分比。所有數據均來自醫院的病歷系統。

【0070】 變量和定義

【0071】 最初在氣喘相關問卷中共有273個變量，後經刪除了文本形式問題，處理冗餘變量和排除變量，缺失率大於10%的變量，最終對26個變量進行了進一步的統計分析。可變過程和定義如下：兒童氣喘定義為發病年齡<16歲，肥胖定義為BMI≥30公斤/平方公尺。過敏性鼻炎，一位性皮膚炎，氣喘症狀，均為二元變量。其中，受試者自我報告他們被醫生診斷為鼻炎和異位性皮膚炎則編碼為「是」，如果沒有則編碼為「否」。BMI，

WHR，體脂肪，氣喘發作年齡，氣喘持續時間，使用支氣管擴張劑前之pre-FEV<sub>1</sub>%預測值，使用支氣管擴張劑前之pre-FVC%預測值，FEV<sub>1</sub> / FVC比值，總免疫球蛋白，嗜中性粒細胞，淋巴細胞，單核細胞，嗜酸性粒細胞，嗜鹼性粒細胞以及WBC是連續變量。高劑量吸入皮質類固醇（inhaled corticosteroids，ICS）的定義相當於布地奈德>800微克/天，氟替卡松>500微克/天。氣喘藥物控制器包括ICS，OCS，茶鹼和白三烯。

【0072】 氣喘健康結果變量評估如下：(1)氣喘急性發作，包括住院、過去一年的急診就診。(2) TAQLQ獲得2週內氣喘生活質量評分，並且以61作為決斷分數以定義為生活品質為良好或是較差，(3) ACT係由受試者自我報告氣喘控制4週來測定，並且以19作為決斷分數以定義為氣喘控制為良好或是較差。

【0073】 最後的八個變量係為二階段集群分析中的選擇變量。選擇TAQLQ，ACT和氣喘急性加重（氣喘和急診就診的醫院）作為結果變量。

【0074】 統計分析

【0075】 為了檢視變量分佈的資訊觀察到一些變量呈現非常態分佈，如總血清免疫球蛋白，血液嗜酸性粒細胞計數百分比，以及嗜鹼性粒細胞計數百分比。為了改善分佈的常態性，對這些變量進行對數轉換以用於隨後的統計分析。關於缺失數據處理，變量之缺失率如果大於10%則從該研究中排除，如果缺失率為10%或更低則透過多重插補法來估計。

【0076】 進行正交最大因子分析以減少和總結眾多變量，為集群分析提供變量選擇。提取變量之間的公因數，用較小的維數（因素）代替原始的複雜多變量結構。共有12個和13個變量（女性和男性）由5個因子組成，自每個因子中選擇一個或兩個代表性變量進行集群分析。8個變量包括（1）年齡，（2）BMI，（3）氣喘發病年齡，（4）使用支氣管擴張劑前之pre-FEV<sub>1</sub>



%預測值，(5) 使用支氣管擴張劑前之pre-FVC%預測值，(6) 總血清免疫球蛋白，(7) 血液中嗜酸性粒細胞百分比，(8) 血液嗜中性粒細胞百分比進一步提供二階段集群分析。

**【0077】** 進行二階段集群分析，根據變量的相似性或不相似性將受試者分為較大的群組。逐步判別分析以確定3個集群之間最有影響的集群參數。為了找到男性和女性的這3個集群中受試者之間的差異，分別使用 $X^2$ 和單因子變異數分析(One-way ANOVA tests)來分類變量和連續變量的數據。透過使用多變量邏輯回歸評估集群中氣喘相關結果的風險。使用SPSS 20.0版本分析數據，並且將小於0.05的p值視為顯著。

**【0078】** 結果

**【0079】** 研究對象的人口統計學

**【0080】** 在初始數據集中，從台灣南部長庚紀念醫院招募了747名被診斷為氣喘的受試者。依據排除標準共有421名女性和299名男性成人氣喘患者總計共720名受試者(96.3%)符合條件，其中58%的患者為女性。

**【0081】** 本發明中大多數受試者是成人發病的氣喘。與女性相比，男性早發性氣喘的百分比(10%)更高。女性的肥胖百分比(BMI> 30公斤/平方公尺，15%)高於男性，相比之下，WHR的男性平均值更高。大約一半(45.3%)的男性受試者有抽菸史。與女性相比，男性的血清免疫球蛋白平均總濃度略高。女性的支氣管擴張前肺功能略高於男性。女性和男性受試者的合併症比例相似。過去一年中氣喘症狀的發生率在女性中高於男性。大多數(44.7%)女性受試者使用低至中等劑量的ICS，而男性受試者使用的高劑量ICS百分比(44.8%)較高。

**【0082】** 因子分析

**【0083】** 正交最大因子分析確定了女性和男性中的5個因子(表2)。

選擇來自每個維度（因子）的一個或兩個代表性變量用於集群分析。在女性和男性中，因子分析都有類似的結果。

表2、女性及男性間因子分析：正交轉軸最大變異法

	因子 1	因子 2	因子 3	因子 4	因子 5
女性					
身體質量指數 (BMI) <sup>a</sup>	<u>0.932</u>	-0.077	-0.094	-0.016	-0.033
腰圍	<u>0.910</u>	-0.069	-0.131	-0.126	-0.112
體脂	<u>0.877</u>	0.059	-0.055	-0.035	-0.071
血液淋巴細胞 (%)	-0.008	<u>0.981</u>	0.123	-0.106	0.129
血液嗜中性粒細胞 (%) <sup>a</sup>	0.056	<u>-0.981</u>	-0.105	0.104	-0.318
使用支氣管擴張劑前之第一秒用力吐氣量 (Pre-FEV <sub>1</sub> , %預測值) <sup>a</sup>	-0.081	0.095	<u>0.969</u>	-0.054	-0.064
使用支氣管擴張劑前之用力肺活量(Pre-FVC, %預測值) <sup>a</sup>	-0.119	0.129	<u>0.961</u>	-0.008	0.040
氣喘發作的年齡 e <sup>a</sup>	0.032	0.105	0.074	<u>-0.916</u>	-0.059
年齡 <sup>a</sup>	0.128	0.113	-0.025	<u>-0.904</u>	0.005
血液嗜酸性粒細胞 (%) <sup>a</sup>	-0.104	0.308	-0.118	0.027	<u>0.824</u>
血液嗜鹼性粒細胞 (%)	-0.114	0.192	0.131	-0.185	<u>0.726</u>
總免疫球蛋白 <sup>a</sup>	0.034	0.013	-0.061	0.336	<u>0.487</u>
男性					
身體質量指數 (BMI) <sup>a</sup>	<u>0.935</u>	-0.014	0.049	-0.082	0.029
腰圍	<u>0.906</u>	0.073	-0.076	0.109	-0.020
體脂	<u>0.876</u>	-0.034	-0.107	-0.024	-0.051
血液淋巴細胞 (%) <sup>a</sup>	-0.059	<u>0.938</u>	-0.002	0.063	-0.190
血液淋巴細胞 (%)	0.116	<u>-0.918</u>	0.045	-0.120	-0.011
白血球 (WBC)	0.219	<u>0.625</u>	-0.112	-0.234	0.035
使用支氣管擴張劑前之用力肺活量(Pre-FVC, %預測值) <sup>a</sup>	-0.041	-0.029	<u>0.952</u>	-0.063	-0.016
使用支氣管擴張劑前之第一秒用力吐氣量 (Pre-FEV <sub>1</sub> , %預測值) <sup>a</sup>	-0.084	-0.079	<u>0.934</u>	0.037	-0.168
年齡 <sup>a</sup>	-0.029	0.005	-0.099	<u>0.920</u>	-0.012
氣喘發作的年齡 <sup>a</sup>	0.041	-0.022	0.066	<u>0.918</u>	0.004
總免疫球蛋白 <sup>a</sup>	0.090	0.207	-0.017	-0.158	<u>0.715</u>
血液嗜鹼性粒細胞 (%)	-0.081	-0.137	-0.074	0.066	<u>0.655</u>
血液嗜酸性粒細胞 (%) <sup>a</sup>	-0.056	-0.470	-0.132	0.109	<u>0.652</u>
<sup>a</sup> 選擇用於集群分析的最終變量					

【0084】 選擇最終的8個變量：年齡，BMI，氣喘發病年齡，使用支氣管擴張劑前FEV<sub>1</sub>%預測值 (Pre-FEV<sub>1</sub>)，使用支氣管擴張劑前FVC%預測值 (Pre-FVC)，總血清免疫球蛋白，血液嗜酸性粒細胞百分比和血液嗜中性粒細胞百分比進行集群分析。在兩個性別中，三個最具影響力的因子是身體成分參數 (BMI，腰圍和體脂)，一些血液生物標誌物 (淋巴細胞和嗜中性粒細胞) 和肺功能參數 (Pre-FEV<sub>1</sub>預測值和Pre-FVC預測值) 特徵。

【0085】 逐步判別分析

【0086】 使用相同的26個變量的逐步判別分析呈現了在女性和男性中集群分配的9個和8個最強的鑑別變量。在兩個性別中，年齡和使用支氣管擴張劑前之pre-FEV<sub>1</sub>%預測值是第一和第二影響最大的變量 (F = 209.3，P < 0.0001以及F = 237.1，p < 0.0001；F = 192.5，P < 0.0001以及F = 167.6，p < 0.0001)。

【0087】 於女性集群中，九個判別變量為年齡，使用支氣管擴張劑前之pre-FEV<sub>1</sub>%預測值，血液嗜酸性粒細胞，總免疫球蛋白，BMI，FEV<sub>1</sub> / FVC比值，血液嗜中性粒細胞，氣喘發病年齡和血液嗜鹼性粒細胞。在男性集群中，六個判別變量是年齡，使用支氣管擴張劑前之pre-FEV<sub>1</sub>%預測值，氣喘發病年齡，使用支氣管擴張劑前之FVC%預測值，血液嗜酸性粒細胞和BMI。

【0088】 集群分析

【0089】 透過對研究對象的二階段集群分析，分別在女性和男性中鑑定出三個集群。

【0090】 參考集群

【0091】 在女性和男性集群中，集群1和集群4呈現氣喘控制最好的集群，其具有最高的肺功能以及隨後在，例如，氣喘急性加重方面，TAQLQ

上以及ACT上的最佳健康結果。ACT評分較高的患者肺功能較高。這兩個群體代表了相對輕微的氣喘症狀，具有老年人的臨床特徵，正常的BMI，成人發病的氣喘。集群1和集群4均具有最低的總免疫球蛋白和最低的嗜酸性粒細胞百分比嗜中性粒細胞的百分比，並且主要由寡顆粒球性模式所組成。寡顆粒球性是輕度-中度氣喘集群中所觀察到的最常見模式。

**【0092】 女性集群特徵**

**【0093】** 三個集群在臨床特徵和炎症模式方面表現出明顯不同。集群1和集群2在臨床特徵和炎症模式方面彼此之間存在著顯著差異，這表明了兩個集群間的顯著異質性是可以被觀察到的。反之，集群1和集群3似乎有一些相似的臨床特徵，例如年齡和成人發作的氣喘，然而在BMI，體脂，腰圍和WHR的體格檢查上可被區分為兩組。集群3定義為肥胖組，具有最低的肺功能和不良的氣喘控制。

**【0094】** 集群1 (N = 174)。集群特徵：遲發性，正常BMI，非異位性，低嗜中性粒細胞，低嗜酸性粒細胞

**【0095】** 集群1之特徵做為之後氣喘患者分群之分群模式一。此集群為最大的群組 (N = 174)，係由年齡略長的受試者 (平均57.95歲) 組成，且大約所有受試者為具有正常BMI (平均值，25.1公斤/平方公尺)，體脂和WHR的遲發性氣喘 (發病年齡> 16歲)。集群1的肺功能具有最高的FEV<sub>1</sub>% 預測值 (平均值，99.2%) 和FEV<sub>1</sub> / FVC比率 (平均值，79%) 的平均值。與其他集群相比，該組血清總免疫球蛋白 (80.79 IU / 毫升)，血液中嗜酸性粒細胞計數 (平均值，2.34%) 和血液嗜中性粒細胞計數 (平均值58.77%) 在三個集群中最低。三個女性集群之間存在不同的炎性細胞模式。該群組在過去一年中氣喘症狀的發生率較低。在藥物方面，有33.3%的受試者有大劑量吸入皮質類固醇，12.7%的受試者有OCS，第1組比第2組和第3組

更少。第1組的受試者TAQLQ得分最低，ACT得分最高。與集群2和集群3相比，集群1是相對較好的氣喘控制組。

**【0096】** 集群2 (N = 117)。集群特徵：年輕，早發，正常BMI，反應性，高血液嗜酸性粒細胞，低嗜中性粒細胞

**【0097】** 集群2之特徵做為之後氣喘患者分群之分群模式二。此集群受試者的平均年齡 (37.56歲) 以及氣喘發病年齡 (30.28歲) 最小。10.3%的受試者是早發性氣喘 (發病年齡 $\leq$ 16歲)。集群2受試者具有最差的BMI，體脂，腰圍和WHR平均值。使用支氣管擴張劑前之pre-FEV<sub>1</sub> (平均值，87.3%) 和FEV<sub>1</sub> / FVC比率 (平均值，78.9%) 的平均百分比是正常的。異位性氣喘組血液嗜酸性粒細胞計數最高 (平均為3.70%)，總血清免疫球蛋白水平 (平均值為312.55 IU / 毫升) 在三組中最高。這些受試者中有一半 (53.0%) 為自我報告的過敏性鼻炎。值得注意的是，該組血液嗜中性粒細胞計數 (平均59.8%) 較低。該群體中氣喘症狀的發生率略高，63.8%的受試者在報告了平時的噴嚏症狀。受試者的最低百分比 (24.8%) 接受高劑量ICS治療，然而，21.4%的受試者接受OCS治療，這是三組中最多的。超過一半 (59%) 的受試者使用抗組胺藥。

**【0098】** 集群3 (N = 130)。集群特徵：遲發，肥胖，高嗜中性粒細胞，低嗜酸性粒細胞和免疫球蛋白

**【0099】** 集群3之特徵做為之後氣喘患者分群之分群模式三。與集群2相比，集群3為老年及成人時發病的氣喘。將此具有最高BMI和體脂平均值的群組定義為肥胖組。在細胞炎症中，此組具有最高的血液嗜中性粒細胞百分比，但具有最低的總免疫球蛋白和嗜酸性粒細胞的百分比。集群3的特徵似乎是非嗜酸性粒細胞性氣喘。集群3在氣喘急性發作，氣喘控制不良和肺功能惡化的風險較高。顯示主要由嗜中性粒細胞和混合粒細胞模式組成

的亞組呈現較差的肺功能以及較多的藥物使用。由於脂肪組織產生促炎介質，如瘦蛋白，TNF $\alpha$ 和IL-6，而瘦素刺激單核細胞釋放TNF $\alpha$ ，其激活嗜中性粒細胞並可將嗜嗜中性粒細胞聚集到氣道中。活化的嗜中性粒細胞會釋放如嗜中性粒細胞彈性蛋白酶的介質，並使人氣道平滑肌（hASM）收縮，導致氣道狹窄。儘管接受了高劑量的皮質類固醇治療，NEA患者對皮質類固醇的治療依舊反應不佳。這意味著集群3使用的ICS比例較高，氣喘健康狀況較差。

**【0100】** 女性集群中集群1和集群3具有不同的炎症模式(圖2)，指出肥胖不僅影響隨後的健康結果，同時還具有不同的生物學途徑。在多變量邏輯回歸中，相較於集群1，集群2和集群3為最差的氣喘控制群組。兩個集群中在臨床特徵以及炎症模式均存在明顯的異質性。集群2和集群3中可以看到氣喘的兩種生物學途徑。

**【0101】** 男性集群特徵

**【0102】** 集群4 (N = 112)。集群特徵：遲發，BMI正常，輕度

**【0103】** 集群4之特徵做為之後氣喘患者分群之分群模式四。此集群受試者年齡較大（平均62.45歲），BMI，體脂，腰圍和腰臀比正常。所有受試者均為遲發性氣喘（發病年齡> 16歲）。該組的氣喘持續時間短（平均2.89年），與集群5和集群6不同。該組抽菸史的受試者百分比較少，只有9.9%的受試者為目前抽菸者。與其他男性集群相比，集群4具有最高的使用支氣管擴張劑前之pre-FEV<sub>1</sub>平均值（平均值，94.59%）和FEV<sub>1</sub> / FVC比率（平均值，76%）。該組血清總免疫球蛋白（136.19 IU / 毫升）和血液嗜酸性粒細胞計數（平均值為2.92%）最低，兩種生物標誌物顯著低於集群6。儘管氣喘症狀的頻率在男性群體中無顯著差異，此組受試者在睡眠期間的氣喘症狀似乎較少（28.6%）。9.8%的受試者使用口服皮質類固醇，其比率低於集群5。

此組具有最低的TAQLQ評分和最高的ACT評分。如同女性中的集群1，此組被定義為相對良好的氣喘控制組。

**【0104】** 集群5 (N = 92)。集群特徵：年輕，氣喘發病年齡小，目前抽菸，血液嗜中性粒細胞略高，血液嗜酸性粒細胞低。

**【0105】** 集群5之特徵做為之後氣喘患者分群之分群模式五。此年齡小（平均39.06歲），氣喘發病年齡最小（平均29.30歲）的群組具有持續時間長的氣喘。集群5具有略高的BMI平均值。22.4%的受試者為肥胖（BMI≥30公斤/平方公尺），但男性集群之間的體脂肪含量不顯著。與其他男性集群相比，該集群的目前抽菸者百分比最高（28.4%）。肺功能中使用支氣管擴張劑前之pre-FEV<sub>1</sub>的平均百分比為86.22%，FEV<sub>1</sub> / FVC比值（平均值，78%）在該組中是正常的。40.5%的受試者是自我報告的過敏性鼻炎，該組顯示高血清總免疫球蛋白水平（277.83 IU / 毫升）和血液嗜中性粒細胞（62.14%），但血液嗜酸性粒細胞百分比比較低。炎症模式與女性群體不同，女性集群被定義為年輕和異位性狀態。雖然這三個群組之間的氣喘症狀沒有顯著差異，但該組受試者每日氣喘症狀的百分比比較高。超過一半的受試者（62.1%）接受ICS治療，23.5%的受試者需要OCS。總的來說，第5組被定義為年輕，目前抽菸者和低血液嗜酸性粒細胞計數。在男性集群中，與集群4（參考組）相比，集群5和集群6顯示出較高的氣喘急性發作風險，而這三組具有相似的自己報告的氣喘控制。集群5和集群6中的受試者在臨床特徵和血液嗜酸性粒細胞百分比方面具有顯著差異。年輕並且氣喘發病年齡早的集群5個體中有28.4%為目前抽菸者。在炎性細胞模式中，該組具有稍高百分比的血液嗜中性粒細胞和低百分比的血液嗜酸性粒細胞。然而，平均年齡最年長且氣喘發病時為成人的集群6具有最高百分比（56.3%）的抽菸群體，包括抽菸者和戒菸者。大多數（43.7%）的個體為戒菸者。該組中的受試者



具有低FEV<sub>1</sub>/FVC（平均值，0.69%）和最高百分比的血液嗜酸性粒細胞的特徵，意味著可以觀察到兩個抽菸集群的明顯異質性。這集群表明了嚴重氣喘的目前抽菸者和戒菸者中存在兩種不同的表型。

**【0106】** 28.4%的受試者為目前抽菸者，這是三個集群中比例最高的。儘管集群5中的受試者具有較高的血液嗜中性粒細胞百分比，這點在三個男性集群中並沒有統計學上的差異。然而，根據炎性細胞模式，該組在三個男性集群中具有最高百分比的以嗜中性粒細胞為主的模式。表明了抽菸與嗜中性粒細胞炎症相關，但不會加重嗜酸性粒細胞炎症。由於香煙煙霧部分誘發Th-17型炎症，Th-17的細胞因子在氣道中募集嗜中性粒細胞並從上皮細胞中激活IL-8，因此支持了集群5的特徵。與被定義為禁菸組的集群6相比，集群5的血液嗜酸性粒細胞的比例降低。此外，集群5氣喘患病的風險為2.23，並且使用的OCS比例最高。相較於禁菸者以及未曾抽菸者，抽菸的嚴重氣喘患者其預後較差。

**【0107】** 集群6（N = 77）遲發性，戒菸者，高血液總免疫球蛋白和嗜酸性粒細胞

**【0108】** 集群6之特徵做為之後氣喘患者分群之分群模式六。此集群由年齡較大的受試者（平均65.56歲）和氣喘持續時間長（平均10.37歲）組成。與集群4類似，大多數受試者患有遲發性氣喘（平均55.20歲）。該組的BMI，體脂，腰圍和WHR均正常，只有一名受試者肥胖（BMI≥30公斤/平方公尺）。相較於集群4和集群5此組的抽菸史百分比最高，並顯示出最高百分比（43.7%）的戒菸者。集群6中的受試者具有使用支氣管擴張劑前之pre-FEV<sub>1</sub>%預測值（平均值，65.43%）和FEV<sub>1</sub>/FVC（平均值，69%）的肺功能降低。在炎症模式中，集群6具有最高的血液嗜酸性粒細胞且總血清免疫球蛋白水平（252.21IU / 毫升）適度升高。這些受試者報告了與集群4相

似，以及接受了比兩個氣喘醫療控制者多9.9%的皮質類固醇治療。集群6由具有抽菸和嗜酸性粒細胞性氣道炎症病史的老年患者組成。43.7%的受試者是戒菸者。結果發現戒菸者具有嗜酸性粒細胞表型。目前抽菸者和戒菸者中持續的嗜酸性粒細胞炎症的機制主要透過誘導由抽菸誘導的胸腺基質淋巴細胞生成素（Thymic stromal lymphopoietin，TSLP）然後促進 $T_H2$ 免疫反應。關於肺功能，集群6肺功能較差（ $FEV_1/FVE$ 比值，平均值為69%）可能緣由自該組受試者的年齡較大，由於老年人肺功能受損，胸壁順應性下降和支撐組織如彈性纖維減少，肺泡管周圍受損所致。抽菸者主要是非嗜酸性痰液表型，而戒菸者的嗜酸性粒細胞表型與集群5和集群6相似。血液中炎症模式的改變表明抽菸狀況可能影響男性患者的炎症表型。

**【0109】 集群與氣喘控制相關的結果**

**【0110】** 在多邏輯斯迴歸分析中，氣喘急性發作、TAQLQ和ACT被選擇作為氣喘相關結果。氣喘急性發作的定義是去年住院或急診就診。TAQLQ和ACT分別根據決斷分數61和19轉換為二進制變量。在女性和男性群體中，基於氣喘急性發作的最低頻率（住院或急診科就診），TAQLQ的最低分數和ACT的最高分數，集群1和集群4被選為參考組。

**【0111】** 在女性集群中，集群2（早發性氣喘，異位性）和集群3（遲發性氣喘，肥胖）的氣喘急性發作風險顯著超過2倍（OR = 2.51, 95% CI = 1.12~5.59以及OR = 2.22, 95% CI = 1.01至4.93，圖3A）。集群2（早發性氣喘，異位性）患者與集群1相比，表現出氣喘生活質量差（TAQLQ，OR = 1.69, 95% CI = 1.01至2.89，圖3B），但這些在控制不佳的氣喘中無顯著性（ACT，OR） = 1.01, 95% CI = 0.60至1.73，圖3C）。集群3（遲發性氣喘，肥胖）與氣喘控制不良的機率增加相關（ACT，OR = 1.74, 95% CI = 1.01至3.00，圖3B），但氣喘生活質量（TAQLQ）無顯著相關性（圖3C）。

【0112】 在男性集群中，集群5（目前抽菸者，低嗜酸性粒細胞）和集群6（抽菸者，嗜酸性粒細胞）具有邊緣性顯著趨勢，增加超過氣喘急性發作風險的三倍（OR = 3.12, 95% CI = 0.97至9.97和OR = 3.43, 95% CI = 0.99至11.84，圖4A）。集群5（目前抽菸者，低嗜酸性粒細胞）氣喘生活質量差的風險顯著增加（TAQLQ，OR = 2.23, 95% CI = 1.10-4.50，圖4B），氣喘控制不良風險增加 > 50%（ACT），OR = 1.56, 95% CI = 0.84至2.89，圖4C），但ACT的結果未達到統計學意義。在TAQLQ和ACT中，集群6（抽菸者，嗜酸性粒細胞）和參考組之間沒有顯著差異（TAQLQ，OR = 1.42, 95% CI = 0.62至3.29，圖4B，和ACT，OR = 1.005, 95% CI = 0.48至2.12，圖4C）

【0113】 分群模式建立

【0114】 利用逐步鑑別分析(discriminate analysis) 找到的區別3種女性氣喘特性的8個重要預測因子包括有年齡、使用支氣管擴張劑前之第一秒用力吐氣量(Pre-FEV<sub>1</sub>, %)、嗜酸性粒細胞(Log\_Eosinophil)、免疫球蛋白E(Log\_IgE)、身體質量指數(BMI)、使用支氣管擴張劑前之用力肺活量(Pre-FVC, %)、嗜中性粒細胞(Neutrophil)、及氣喘得病時程(Asthma\_duration)，如表3。

表3、透過逐步鑑別分析女性集群分配

步驟	變量	Partial R <sup>2</sup>	F 值	P 值
1	年齡	.497	211.901	<.0001
2	Pre-FEV <sub>1</sub> (% 預測) <sup>†</sup>	.266	195.457	<.0001
3	Log_Eosinophil	.231	149.637	<.0001
4	Log_IgE	.210	122.769	<.0001
5	BMI	.195	104.513	<.0001
6	Pre-FVC (% predicted) <sup>†</sup>	.185	91.041	<.0001
7	Neutrophil	.177	80.989	<.0001
8	Asthma_duration	.172	72.583	<.0001

<sup>†</sup>使用支氣管擴張劑前之第一秒用力吐氣量%預測值係選自三次中的較大值

【0115】 以此8個重要預測因子進一步以分類函數係數(Fisher's線性區別函數)來進行女性氣喘病人特性之分群，將女性病人此八項檢查之結果輸入三種分群模式函數進行計算後，以得分最高者作為預測結果，並且得知此分類函數係數之預測正確性達93.8%。

表4、女性氣喘分群模式函數係數( Fisher's線性區別函數)

女性分群	分群模式 1	分群模式 2	分群模式 3
年齡	.712	.451	.788
BMI	1.246	1.125	1.372
Log_IgE	2.185	3.857	3.085
Log_Eosin	5.652	8.401	5.896
pre_FEV_p	.080	.060	-.017
pre_FVC_p	.574	.544	.458
Neutrophil	.791	.802	.871
Asthma_duration	-.200	-.140	-.176
常數	-96.332	-81.019	-91.828
預測分群 1	152 人(87.4%)	2 人(1.7%)	1 人(0.8%)
預測分群 2	14 人(8.0%)	114 人(97.4%)	0 人(0%)

預測分群 3	8 人(4.6%)	1 人(0.9%)	129 人(99.2%)
--------	-----------	-----------	--------------

【0116】 利用逐步鑑別分析(discriminate analysis) 找到的區別 3 種男性氣喘特性的 6 個重要預測因子包括有年齡、使用支氣管擴張劑前之第一秒用力吐氣量(Pre-FEV<sub>1</sub>, %)、氣喘發病年齡(Asthma onset age)、使用支氣管擴張劑前之用力肺活量 (Pre-FVC, %)、嗜酸性粒細胞(Log\_Eosinophil)、身體質量指數(BMI)，如表 5。

表5、透過逐步鑑別分析男性集群分配

步驟	變量	Partial R <sup>2</sup>	F 值	P 值
1	年齡	0.384	237.1	<.0001
2	Pre-FEV <sub>1</sub> (% 預測) <sup>†</sup>	0.219	167.6	<.0001
3	Asthma onset age	0.182	131.7	<.0001
4	Pre-FVC (% 預測) <sup>†</sup>	0.167	106	<.0001
5	Log_Eosinophil	0.155	89.9	<.0001
6	BMI	0.15	76.89	<.0001

<sup>†</sup> 使用支氣管擴張劑前之第一秒用力吐氣量%預測值係選自三次中的較大值

【0117】 以此6個重要預測因子進一步以分類函數係數( Fisher's線性區別函數)來進行男性氣喘病人特性之分群，將男性病人此六項檢查之結果輸入三種分群模式函數進行計算後，以得分最高者作為預測結果，並且得知此分類函數係數之預測正確性達93.3%。

表6、男性氣喘分群模式函數係數( Fisher's線性區別函數)

男性分群	分群模式 4	分群模式 5	分群模式 6
年齡	.644	.446	.715
氣喘發病年齡	.109	-.036	.090
BMI	2.220	2.326	2.078
Log_Eosinophil	3.753	2.209	5.390
pre_FEV_p	.109	.159	.004
pre_FVC_p	.802	.712	.679

(常數)	-98.123	-79.718	-79.669
預測分群 4	105 人(93.8%)	7 人(6.0%)	5 人(7.0%)
預測分群 5	3 人(2.7%)	109 人(94.0%)	1 人(1.4%)
預測分群 6	4 人(3.6%)	0 人(0%)	65 人(91.5%)

**【0118】 實施例一**

**【0119】** 一氣喘女性病人A女士的年齡(56歲)、使用支氣管擴張劑前之第一秒用力吐氣量(Pre-FEV<sub>1</sub>, %)、嗜酸性粒細胞(Log\_Eosinophil)、免疫球蛋白E(Log\_IgE)、身體質量指數(BMI)、使用支氣管擴張劑前之用力肺活量 (Pre-FVC, %)、嗜中性粒細胞 (Neutrophil)、及氣喘得病時程 (Asthma\_duration)的資料如下(表7)：

表7、一氣喘女性病人A女士資料與預測分數

A 女士	資料	分群模式一	分群模式二	分群模式三
年齡	56	.712	.451	.788
BMI	28.44	1.246	1.125	1.372
Log_IgE	2.41	2.185	3.857	3.085
Log_Eosin	1.34	5.652	8.401	5.896
pre_FEV <sub>1</sub> _p	55.1%	.080	.060	-.017
pre_FVC_p	65.4%	.574	.544	.458
Neutrophil	80.1%	.791	.802	.871
Asthma_duration	0	-.200	-.140	-.176
常數	-	-96.332	-81.019	-91.828
預測分數	-	97.57	99.29	105.40

**【0120】** 將 A 女士資料代入分群模式一可得到：

$$-96.332+0.712* \text{年 齡} +1.246* \text{ BMI}+2.185* \text{ Log\_IgE}+5.652* \text{ Log\_Eosin}+0.080* \text{ pre\_FEV\_p}+0.574* \text{ pre\_FVC\_p}+0.791* \text{ Neutrophil}-0.200* \text{ Asthma\_duration}$$

**【0121】** 將 A 女士資料代入分群模式二可得到：

$$-81.019+.451* \text{年 齡} +1.125* \text{ BMI}+3.857* \text{ Log\_IgE}+8.401*$$

Log\_Eosin+.060\* pre\_FEV\_p+0.544\* pre\_FVC\_p+0.802\* Neutrophil-0.140\*  
Asthma\_duration

【0122】 將 A 女士資料代入分群模式三可得到：

-91.828+0.788\* 年 齡 +1.372\* BMI+3.085\* Log\_IgE+5.896\*

Log\_Eosin-0.017\* pre\_FEV\_p+0.458\* pre\_FVC\_p+0.871\* Neutrophil-0.176\*  
Asthma\_duration

【0123】 經計算後所得之分群模式一為97.57分，分群模式二為99.29分，分群模式三為105.40分，由於分群模式三的預測分數105.40分為最高，所以A女士被判定屬於為集群3，為女性氣喘具有肥胖及高特性嗜酸性粒細胞之特性，此集群3預測正確性為99.2%。

【0124】 實施例二

【0125】 一氣喘男性病人B先生的年齡(30歲)、使用支氣管擴張劑前之第一秒用力吐氣量(Pre-FEV<sub>1</sub>,%)、氣喘發病年齡(Asthma onset age=30歲)、使用支氣管擴張劑前之用力肺活量 (Pre-FVC,%)、嗜酸性粒細胞(Log\_Eosinophil)、身體質量指數(BMI)的資料如下(表8):

表8、一氣喘男性病人B先生資料與預測分數

B 先生	資料	分群模式 4	分群模式 5	分群模式 6
年齡	30	.644	.446	.715
氣喘發病年齡	30	.109	-.036	.090
BMI	22.42	2.220	2.326	2.078
Log_Eosinophil	0.65	3.753	2.209	5.390
pre_FEV <sub>1</sub> _p	80.8%	.109	.159	.004
pre_FVC_p	100.6%	.802	.712	.679
(常數)	-	-98.123	-79.718	-79.669
預測分數	-	66.18	70.65	63.23

【0126】 將 B 先生資料代入分群模式四可得到：

$-98.123 + 0.644 * \text{年齡} + 0.109 * \text{氣喘發病年齡} + 2.220 * \text{BMI} + 3.753 * \text{Log\_Eosinophil} + 0.109 * \text{pre\_FEV\_p} + 0.802 * \text{pre\_FVC\_p}$

【0127】 將 B 先生資料代入分群模式五可得到：

$-79.718 + 0.446 * \text{年齡} - 0.036 * \text{氣喘發病年齡} + 2.326 * \text{BMI} + 2.209 * \text{Log\_Eosinophil} + 0.159 * \text{pre\_FEV\_p} + 0.712 * \text{pre\_FVC\_p}$

【0128】 將 B 先生資料代入分群模式六可得到：

$-79.669 + 0.715 * \text{年齡} + 0.090 * \text{氣喘發病年齡} + 2.078 * \text{BMI} + 5.390 * \text{Log\_Eosinophil} + 0.004 * \text{pre\_FEV\_p} + 0.679 * \text{pre\_FVC\_p}$

【0129】 經計算後所得之分群模式四為66.18分，分群模式五為70.65分，分群模式六為63.23分，由於分群模式五70.65分為最高，所以B先生被判定為屬於集群5，為男性氣喘具有抽菸者且低嗜酸性粒細胞之特性，此集群5預測正確性為94.0%。

【0130】 本領域普通技術人員可以理解實現上述實施例方法中的全部或部分流程，是可以通過電腦程式來指令相關的硬體來完成，所述的程式可存儲於一電腦可讀取存儲介質中，該程式在執行時，可包括如上述各方法的實施例的流程。其中，所述的存儲介質可為磁片、光碟、唯讀存儲記憶體（Read-Only Memory，ROM）或隨機存儲記憶體（Random Access Memory，RAM）等。

【0131】 以上所述是本發明的優選實施方式，應當指出，對於本技術領域的普通技術人員來說，在不脫離本發明原理的前提下，還可以做出若干改進和潤飾，這些改進和潤飾也視為本發明的保護範圍。



## 發明摘要

### 【發明名稱】(中文/英文)

一種依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法/

Grouping method for asthma patients according to different genders

### 【中文】

本發明係關於一種依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其係包含：A. 建立一分群模式資料庫子系統，用於儲存不同性別之多個氣喘患者分群模式；B. 提供一偵測子系統，用於偵測一待分群氣喘患者之多項生理因子；C. 提供一計算模組，用於計算該待分群氣喘患者之生理因子後進行分群；以及D. 提供一輸出模組，用於輸出該待分群氣喘患者之分群結果。

### 【英文】

The invention relates to a grouping method for asthma patients according to different genders, which comprises: A. establishing a group mode database subsystem for storing a plurality of asthma patient grouping modes of different genders; B. providing a detection subsystem for detecting a plurality of physiological factors of a asthma patient to be grouped; C. providing a calculation module for calculating a physiological factor of the asthma patients to be grouped and produce a grouping result; and D. providing an output module for exporting the grouping result of the asthma patient to be grouped.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（ 1 ）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

無

## 申請專利範圍

1. 一種依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其係包含：
  - A. 建立一分群模式資料庫子系統，用於儲存不同性別之多個氣喘患者分群模式，該分群模式資料庫子系統包含一女性氣喘患者分群模式資料庫以及一男性氣喘患者分群模式資料庫；
  - B. 提供一偵測子系統，用於偵測一待分群氣喘患者之多項生理因子，該偵測子系統包含一性別資訊收集模組、一年齡資訊收集模組、一第一秒用力吐氣量偵測模組、一嗜酸性粒細胞偵測模組、一身體質量指數偵測模組以及一用力肺活量偵測模組；
  - C. 提供一計算模組，用於計算該待分群氣喘患者之生理因子後進行分群：
    - c1. 輸入該待分群氣喘患者之生理因子，依據該待分群氣喘患者之性別分別以該性別資料庫中之多個氣喘患者分群模式計算出該待分群氣喘患者於各個氣喘患者分群模式之得分，及
    - c2. 選擇該待分群氣喘患者於各個氣喘患者分群模式之得分中得分最高者作為該待分群氣喘患者之分群結果；以及，
  - D. 提供一輸出模組，用於輸出該待分群氣喘患者之分群結果。
2. 如請求項1所述之依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其中該偵測子系統更進一步包含一氣喘發病年齡資訊收集模組、一氣喘得病時程收集模組、一免疫球蛋白偵測模組或一嗜中性粒細胞偵測模組。
3. 如請求項2所述之依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其中該女性氣喘患者分群模式資料庫係儲存多個女性氣喘患者分群模式，其中該

- 女性氣喘患者分群模式係由女性氣喘患者之年齡、第一秒用力吐氣量、嗜酸性粒細胞、免疫球蛋白、身體質量指數、用力肺活量、嗜中性粒細胞以及氣喘得病時程所綜合界定。
4. 如請求項3所述之依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其中該多個女性氣喘患者分群模式係包含分群模式一、分群模式二以及分群模式三，其中分群模式一具有遲發性、正常BMI、非異位性、低嗜中性粒細胞、低嗜酸性粒細胞之特徵，分群模式二具有年輕、早發、正常BMI、特應性、高血液嗜酸性粒細胞、低嗜中性粒細胞之特徵，分群模式三具有遲發、肥胖、高嗜中性粒細胞、低嗜酸性粒細胞和免疫球蛋白之特徵。
  5. 如請求項4所述之依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其中該分群結果為分群模式2或分群模式3之該氣喘患者為氣喘急性發作的顯著高風險族群。
  6. 如請求項2所述之依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其中該男性氣喘患者分群模式資料庫係儲存多個男性氣喘患者分群模式，其中該男性氣喘患者分群模式係由男性氣喘患者之年齡、第一秒用力吐氣量、氣喘發病年齡、用力肺活量、嗜酸性粒細胞以及身體質量指數所綜合界定。
  7. 如請求項6所述之依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其中該多個男性氣喘患者分群模式係包含分群模式四、分群模式五以及分群模式六，其中分群模式四具有遲發，BMI正常，輕度之特徵，分群模式五具有年輕、氣喘發病年齡小、目前抽菸、血液嗜中性粒細胞略高、血液嗜酸性粒細胞低之特徵，分群模式六具有遲發性、戒菸者、高血液總免疫

球蛋白和嗜酸性粒細胞之特徵。

8. 如請求項7所述之依據不同性別進行分群的氣喘患者分群方法，其中該分群結果為分群模式5或分群模式6之該氣喘患者為氣喘急性發作的顯著高風險族群。