

下一波生物晶片

微流體 生醫晶片

生醫晶片的定義是運用分子生物學、分析化學、生化反應等原理，以矽晶片、玻璃或高分子為基材，結合微機電技術與生物醫學技術，設計及製作具有微小化、快速、平行處理能力的生物及醫療用檢測元件，可在微小面積上快速進行大量生化感測或反應。基因晶片、蛋白質晶片、檢體處理晶片及生物感測晶片等，均屬微流體生醫晶片的應用範圍。

李國賓

微流體生物晶片的應用性

最近利用微機電系統技術製作的「生物晶片」深受矚目；廣義的生物晶片可區分成DNA 核酸探針晶片及實驗室晶片兩類。DNA (deoxyribonucleic acid, 去氧核糖核酸) 核酸探針晶片是指在小面積上安置大量的核酸探針，經由檢測後，可獲得基因序列的豐富資訊；實驗室晶片則利用微機電系統技術把取樣、樣品前處理、樣品分離、偵測等複雜功能整合在晶片上，以獲得降低成本、快速得到檢測結果及減少樣品消耗等優點，並可應用於新藥研發、基因工程、環境監督及臨床疾病檢測等。

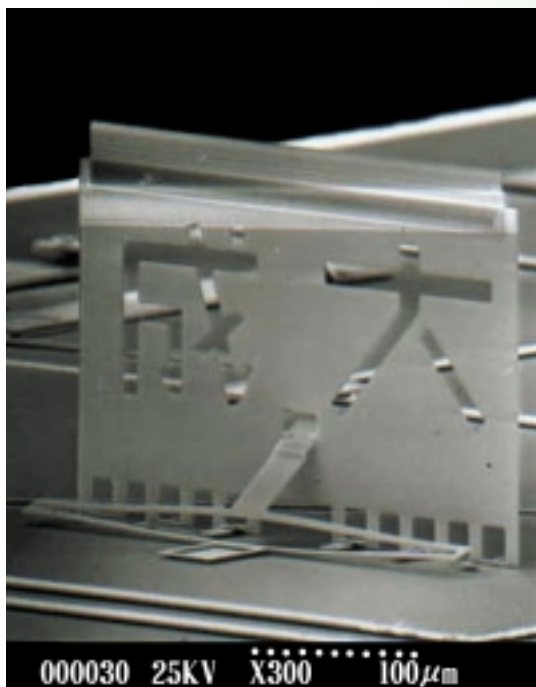
微機電系統加工技術可把傳統生化分析中所需的微幫浦、微閥門、微過濾器、微混合器、微管道、微感測器及微反應器等元件集中製作在生物晶片上，以進行樣品前處理、混合、傳輸、分離和偵測等程序，這樣的微流體生醫晶片又稱為微全程分析系統。利用微流體生醫晶片進行生物醫學檢測或分析具有降低人工操作的實驗誤差、

微機電系統 (micro-electro-mechanical-system, MEMS) 是一跨領域整合技術，被視為下世代重要的核心科技，美、日、歐等先進國家均已進入此領域並積極投入研發。微機電系統技術是一種包括光、機、電、材料、控制、化學、生醫等多重科技整合的技術，利用此製造技術可使產品因微小化而提高其性能、品質、可靠度及附加價值，同時可降低製造成本。繼微電子技術帶來輕薄短小的電子系統產品後，微機電技術將對資訊、通訊、消費性電子、工業生產、生醫保健、環保工安、國防工業、農林水產、太空航空等領域造成革命性的衝擊。

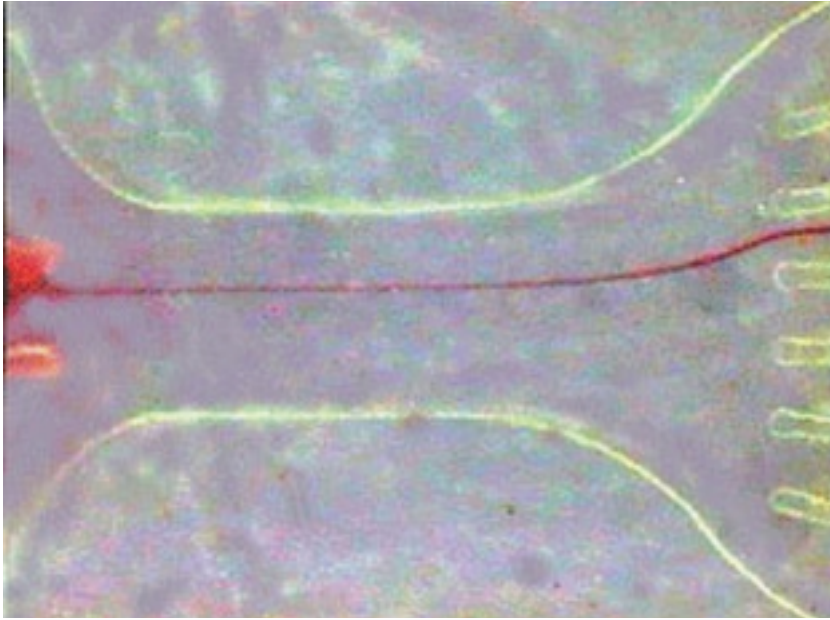
微機電系統發展的觀念是由積體電路的研究開始，藉由改善傳統精密機械加工技術並應用半導體製程技術，可製作各式各樣微小元件。微機電系統製程使用光微影技術，利用光罩複製微元件在矽晶片上，可一次製造多個具有相同精密度的微元件，大量製造的功能是其製程的一大特色。更重要的是，以矽晶為機械元件母材的微感測器和微致動器，可以與微電子控制線路同時製造，具有機械結構與積體電路整合的優點。

微機電系統科技是科技界公認最具發展潛力的整合型產業，現已成為世界各國在半導體產業之後相繼追求的新興整合型科技。政府已將生物技術列為本世紀的重點科技，而結合微機電系統與生物科技的「生物晶片」更是政府明訂發展的目標。

我國的優勢是這產業在國際上尚未有任何大型的生技公司出現，各國均處在同一起跑點，切入的時間極為恰當。又這項產業必須結合上游的晶片設計，中游的微機電製作技術，下游的自動化科技及生物電腦資訊技術才能融合成整合型的產業；而台灣在晶片設計、微機電製程、自動化及電腦資訊科技等方面均有良好的基礎，並在世界舞台上占有一席之地，如能結合方興未艾的生物技術並引進關鍵的瓶頸技術，預期將具有可觀的競爭優勢。



利用微機電系統技術製作的微型元件，具有輕薄短小快速切換的特性。圖中的微型「成大」招牌是一百微米高，大約是一根頭髮的直徑。



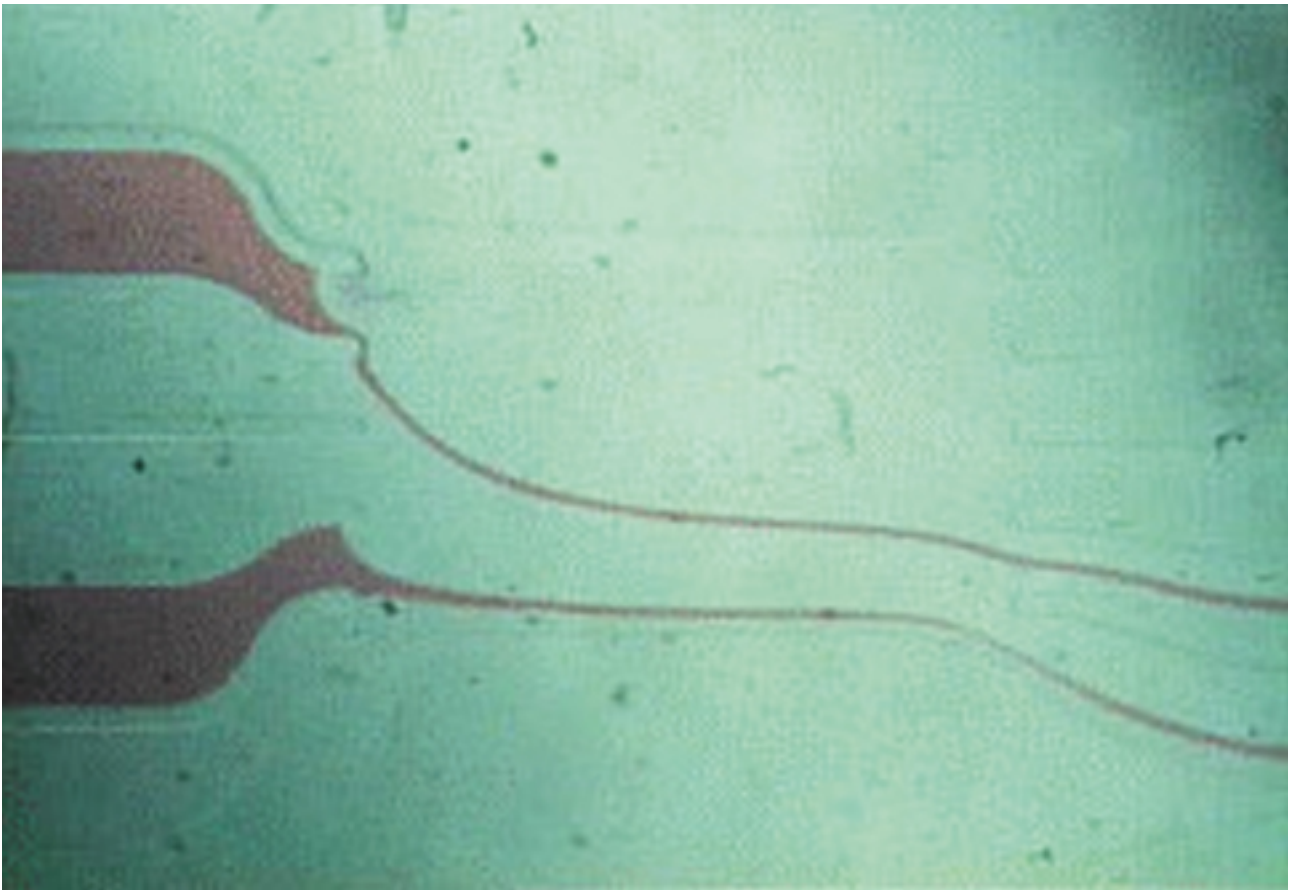
1 × N 微流體進樣晶片，此晶片具有把微量流體快速注入生物晶片進行後續檢測的功能，每一微管道的尺寸約兩百微米。

提高系統穩定性、降低耗能及樣品用量、節省人
力和時間等優點。若能配合開發出低成本和可大
量生產的製程，將可成為未來的新興產業。目前

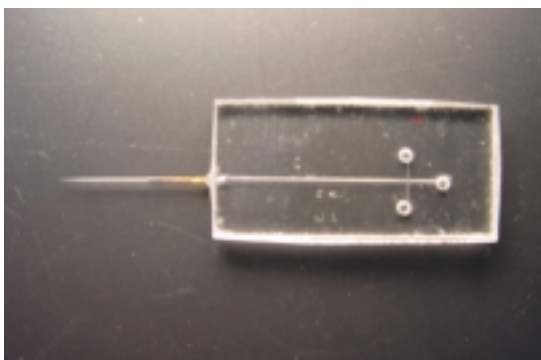
片的定義是運用分子生物學、分析化學、生化反應
等原理，以矽晶片、玻璃或高分子為基材，結合微
機電技術與生物醫學技術，設計且製作具有微小

微流體晶片在生物醫學方面
的主要應用領域包括基因
表現分析、疾病診斷、
藥物篩選、基因定序、蛋
白質分析等。

另外，在醫療上為避
免二次使用可能產生的污
染，實有必要開發便宜且
可拋棄的微流體系統。利
用微機電系統技術開發出
的微流體系統，具有輕薄
短小的特性，在某些特定
用途上更可發揮其優異特
性，其中以在生醫晶片的
應用上最受矚目。生醫晶



M × N 微流體晶片，此晶片可把多種不同的微量流體快速注入生醫晶片。



微電灑噴嘴晶片 此一晶片已成功地應用在蛋白質的快速檢測上。

化、快速、平行處理能力的生物及醫療用檢測元件，故可在微小面積上快速進行大量生化感測或反應。基因晶片、蛋白質晶片、檢體處理晶片及生物感測晶片等，均屬微流體生醫晶片的應用範圍。

微流體生物晶片的應用領域可簡單區分成研究用—如新藥開發、生物及醫學研究等；臨床檢驗用—如健診及疾病檢測、感染病原檢測、血液篩檢等；非醫學應用—如國防軍事偵測、法醫辨識鑑定、環境及食品檢驗等。

越來越多生技公司投資大量資金在生醫晶片的技術發展上，而研究人員相信生醫晶片將如同電腦改變人類生活一般，在新藥發展、基因工程、環境監督及臨床疾病診斷上會有革命性的突破；例如在新藥發展方面，生醫晶片的快速篩檢功能將可幫助研究人員更快速地發現新型藥物，縮短新藥上市時間。基因晶片也可協助研究人員更有效率地了解複雜的基因排列，探討生命之謎；各種微生醫及微化學感測器也可應用在環境監督及臨床疾病診斷上。也許若干年後，門診醫生將使用生醫晶片，上面布滿特殊蛋白質分析探針，在幾秒鐘內就能檢驗出病患是否感染特殊疾病；而慢性病患更可在家里自行取樣及檢測，隨時監測身體狀況。在最少的花費下，民眾可享受到高品質的醫療照顧。

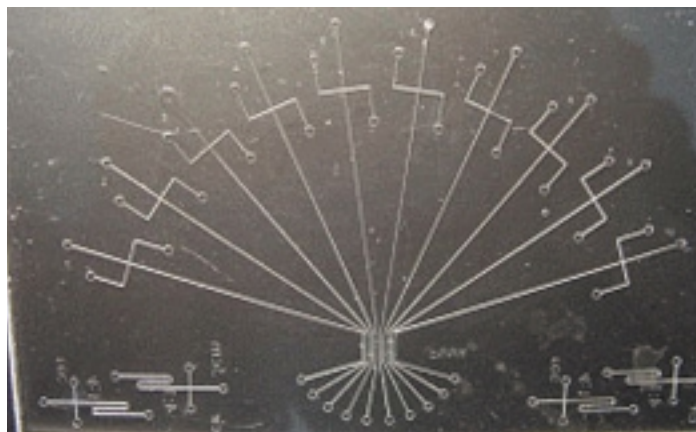
近年來國內相關研究單位在「製藥及生物技術國家型計畫」的支持下已建立了自行設計、製作微流體生物晶片模組的能力，以下簡要地介紹

這些研發成果。本文所報導的微機電技術是以微影製程、蝕刻、壓模等方式在玻璃、石英、矽晶片、高分子等基材上進行一系列的加工，再經過管道表面處理後，進行各種生化反應和分析。其中，高分子材料具有廉價、易加工和生物相容性佳等優點，因此被視為製作生物晶片的極佳基材。本文中所報導的微流體晶片，就是以高分子材料作為主要基材。

微流體生物晶片模組

如何把微量流體快速而連續注入微流體生醫晶片是一項非常重要的課題，因此，設計的概念是在晶片上建立一組可同時進行不同樣品注射的連續微量進料裝置，包含 $1 \times N$ 連續式微流體晶片以及 $M \times N$ 連續式微流體晶片兩種。前者透過兩側包覆流體流速的調控，除具有集中微量樣品的作用外，還可控制樣品流的流向，可將樣品集中流分別導入不同的出口管道以進行後續的檢測。後者更是利用 $1 \times N$ 的概念擴展至多個入口槽以及多個出口槽，其中 M 表示樣品流入口槽數， N 表示 N 個出口槽，可達成多功能連續式的樣品進料系統分析，且能在極短時間中，有效率地對樣品流進行檢測。

具微量樣品分離功能的電泳晶片 當樣品在電場的作用下，根據質量以及帶電荷的多寡會產生不同的速度因而造成分離的效果，這就是電泳晶片的原理。微電泳晶片在 DNA 的分析上相較



微電泳晶片 此晶片有十個相同微電泳管道，可同時進行多種樣品的電泳分析。此晶片已成功地應用在C型肝炎病毒和X脆性染色體的偵測。

於傳統膠電泳及毛細管電泳而言，由於尺寸較小使得分析速率相對提高。研究人員把製作好的微電泳晶片進行 DNA 片段、C 型肝炎病毒及遺傳性疾病的檢測，在一二分鐘內便完成樣品的電泳分析。這些實驗結果顯示，微電泳晶片的分離速度和解析度均優於傳統方法。

適用於蛋白質樣品偵測的微電灑噴嘴晶片

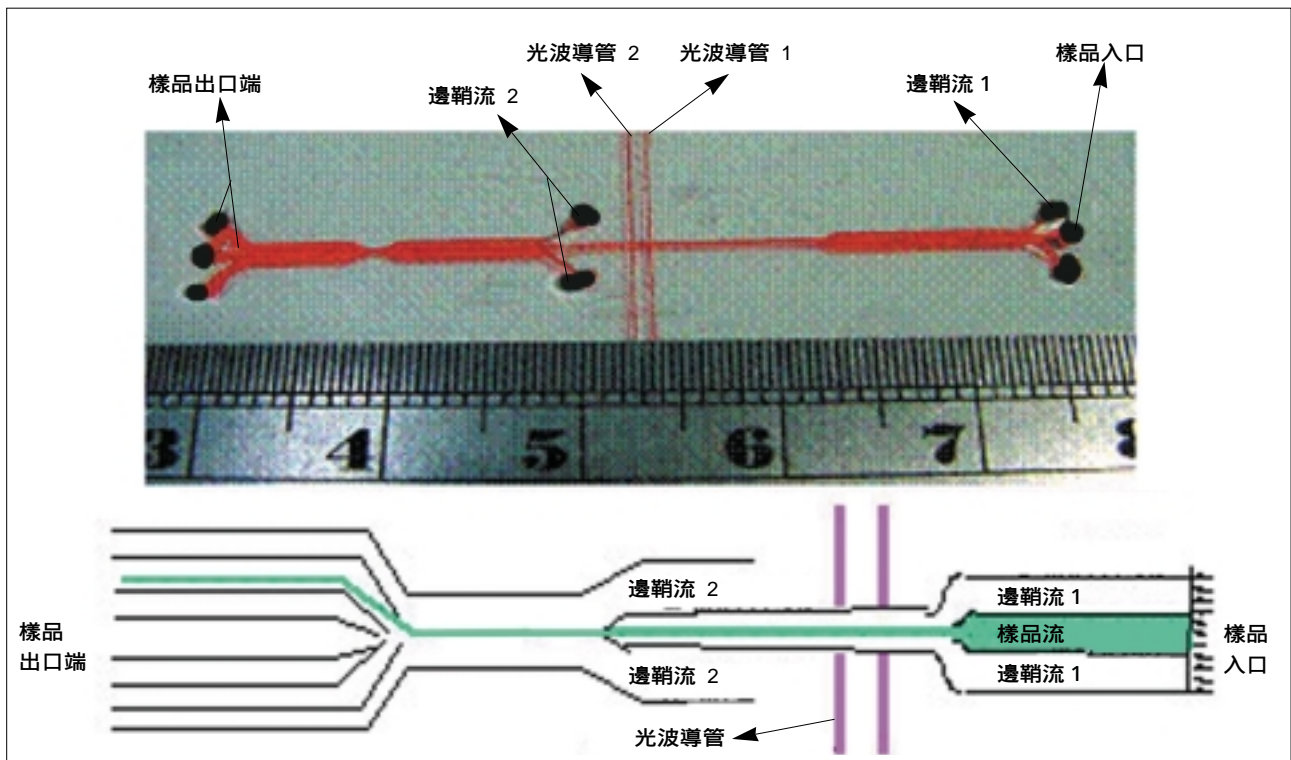
蛋白質體學的研究內容包括尋找基因體與蛋白質群體的關連性，研究蛋白質在細胞內的表現和對生理現象的調控。由於蛋白質直接參與各種生理機制、病理反應，我們便可藉由蛋白質體學及蛋白質表現偵測與分析技術，進行致病機制或藥物作用機制的研究與監控、特定疾病的診斷與治療及農業技術的改良等工作。

由於蛋白質種類繁多、結構複雜、性質多變，導致蛋白質分析的過程耗時費事。但近年來，透過微機電技術與生物科技的整合，利用微製造技術將傳統的分析儀器微小化，可提升蛋白質分析的效率及精確性，目前這些研究已有相當程度的進展，包括處理透析、層析及電泳程序的

微流體晶片均已成功地開發出來。這些應用於蛋白質的純化、分離的微流體晶片可進一步透過微小化的電灑離子化器與質譜儀連接，構成簡易的蛋白質分析系統，使蛋白質分析工作可一貫化作業。

研究人員利用微機電技術開發出電灑離子化質譜偵測晶片式微噴霧器，可應用在質譜偵測上。電灑離子化法是一種直接把溶液中的蛋白質在大氣壓力下，經由電噴灑的過程轉換成氣相蛋白質離子，以供質譜儀進行偵測的技術，已經成為鑑定未知蛋白質化學結構的重要工具之一。

細胞計數晶片 細胞計數晶片的操作原理是利用水力所引發的流體集中效應，其基本結構是由三條平行進樣管道、噴嘴及集中流管道組成。樣品由中間管道注入，兩側管道則注入緩衝液。控制各管道流體的注入流速，兩側管道流體在噴嘴口擠壓中間樣品流，使中間流體寬度變窄，兩側包覆流流速越快集中效果愈佳。此流體集中原理可應用在細胞計數晶片的操作上。被電解質包覆的細胞樣品，由電解液外圍的非導體溶



細胞計數及分類晶片 利用樣品流兩側的邊鞘流對樣品流進行水力集中，在適當控制邊鞘流流速之下，可把樣品流的寬度縮減至單一細胞的尺寸。細胞再以水流切換的方式，運送至不同的微管道中，並以光纖檢測機構進行細胞計數。

液加強水力集中效果，樣品集中流寬度被控制在單一細胞大小，用以進行細胞計數與尺寸的量測。

研究人員進一步以玻璃為基材，製作利用微流體聚焦的微型細胞計數器。其特點是把光學檢測機構整合在微流體細胞計數器中，而免除傳統細胞計數器龐大複雜的光學元件。此細胞計數器利用微影技術在玻璃上製作光纖軸通道及光波導結構，檢測光可在其中以全反射進行傳遞而不衰減，當細胞流中的細胞通過光波導檢測區時，對檢測光造成阻擋或散射而造成光強度的變化，其光訊號可由另一端的光波導結構收集而加以檢測。

DNA複製晶片 DNA複製是利用生物技術的聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR), PCR是一九九三年，諾貝爾化學獎得獎人穆里斯 (K. Mullis) 於一九八五年開發的技術，原理是在DNA檢體中加入所設計的引子，這引子的序列是依據所希望增殖的片段的兩端序列來設計，且兩端彼此相對，可以和DNA雙股分別黏合。再加上DNA聚合酵素及適當濃度的酵素緩衝溶液與DNA合成的原料，就可以進行核酸增殖反應。

增殖步驟包含三個溫度操作區。首先是雙股螺旋的DNA會分開，變成單股結構 (攝氏95度)，接著是引子煉合，引子會與單股的DNA結合，準備進行複製 (攝氏55度)；最後一步則是引子延伸，也就是在DNA合成酵素的作用下進行引子的延長及另一股的合成 (攝氏70度)。前面所述是一個溫度的循環，經過一個循環，DNA的個數會倍增，因此若是經過N個循環，則會有2的N次方倍的DNA個數。

研究人員以微機電製程技術，開發出微型DNA複製晶片。此PCR生物晶片包含了微溫度感測器、微加熱器及微控制器。由於感測器及加熱器都整合在PCR晶片的內部，晶片得以快速且準確執行溫度的循環控制，其溫度控制是三個溫度，攝氏95度、55度及70度的32次循環。實驗數

據顯示，在PCR的過程中加熱速率及冷卻速率分別是每秒攝氏20度及攝氏10度。此PCR晶片已能實際複製出DNA並提供後續的生醫檢測。

另外，研究人員也已完成數種微型流體感測器的研發，包含微型溫度感測器、微型壓力感測器及微型流量感測器。

利用微製造技術所製作的微型全分析系統的微流體晶片，因為系統的微小化，而使生化檢驗時間大為縮短、樣品用量大幅降低並顯著提升檢驗效率，對生物醫學技術將造成革命性的影響。因此，目前微型全分析系統已成為全球各研究機構競相投入的熱門領域，相關的生物微機電產業也被看好將成為未來的明星產業。

台灣在晶片製作上已具有國際競爭力，近年來在微機電系統的研發上更投入大量的人力及設備，在微流體生物晶片的研發上已具有一定基礎。未來經由國家級研究中心的成立及產業界的



適時參與，極有機會在此領域形成重要的產業。

目前微製造技術在生物科技上的應用尚屬於研發階段，而作為生物醫學的分析利器除須達到精確度的要求外，也必須能夠落實實用的目的，為使微流體生物晶片能夠早日推向市場並形成產業，產業界與學術界必須密切的配合才能獲致實質的成功。

李國賓
成功大學工程科學系

DNA複製晶片 此聚合酶連鎖反應生物晶片包含了微溫度感測器、微加熱器及微控制器，此晶片成功地快速複製DNA，以進行生醫檢測。