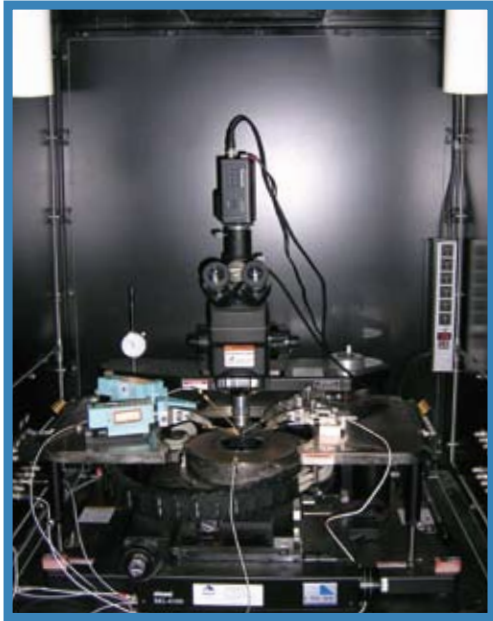


# 生醫電子

■ 張育維 · 黃遠東

您可曾期盼不論是騎單車休閒、爬百岳度假、在海灣作日光浴，或因年長不方便外出，還是可以隨時隨地關心健康狀況？現在因為生物醫學與電子技術的結合，讓這一切願望可能成真！



現今的半導體技術已相當成熟，可以製作極微小化的生醫感測元件，利用精密的探針平台系統，就可量測與分析所設計的功能是否滿足需求。

## 跨領域的絕妙組合

近年來，隨著科技的日新月異，各個領域的研究都突飛猛進，舉凡生物、化工、醫學、物理、電子、機械、光電、資訊等，在產業上也別有一番新風貌。如果把這些不同領域的研究結合起來，是否可能激盪出更璀璨的火花呢？

其實，生物醫學與電子工程這兩者在研究方法上是截然不同的。生物醫學在演化的過程中不斷發展，電子工程則是由上到下的系統設計，想結合兩者，勢必要克服一些技術上的困難。因此各地的研究團隊都努力嘗試以先進的電子工程，重新探索生物醫學的奧秘。

經由這種跨領域的神奇組合，竟然能偵測到從前所觀察不到的現象，還能針對許多生理狀況提供新的治療方法。生醫電子的新潮流就此拉開了序幕。

生醫電子的概念，就是希望能夠開發一種個人化的檢測儀器，不論我們身在何處，或正在進行什麼活動，都可以掌握身體的最新狀況。

## 美麗夢想

我們可以回想，每次到大醫院做檢查時，總是看到人山人海，光是排隊叫號就要消耗一段時間，然後抽個血、照X光，還要再等個幾天才有檢驗報告出來。萬一症狀一直沒有獲得改善，怎麼能不叫人心急如焚呢？

還有，在醫院裡總會看到許多年紀大的長者，他們每天準時到醫院報到，然後茫然地坐著，透露出內心的孤獨、不安及無奈。身為子女的我們，怎麼忍心看著父母、祖父母每天奔波往返於住家和醫院之間？先不提長期下來龐大的醫療檢測費用，如果他們的行動又不方便，每天這段艱辛的路程會更增加身心的負擔。我們每個人都會面對老去的一天，那麼應該如何改善這個困境呢？

生醫電子的概念，就是希望能夠開發一種個人化的檢測儀器，它必須具備一些特質：體積輕巧、攜帶方便、操作簡單、檢測精準、容易判讀、耗電量低、價格實惠等。也就是說，不論我們身在何處，或正在進行什麼活動，都可以隨時隨地、輕鬆地掌握身體的最新狀況。如果再搭配手機行動上網，還可以即時地把這些資訊傳遞給家人或醫院的資料庫做自動更新。現在這個美麗的梦想就要實現了。

## 生醫感測器的發展

生醫感測器主要是把生理參數，透過感測器或轉能器轉換為電器訊號輸出，因此可視為生理系統與電子儀表的介面。一般而言，感測的原理可分為熱學、電學、光學、化學、機械、磁學等。

整體儀器的系統組成，主要包括轉能器、控制電路、輸出入介面、智慧處理等。在應用上，可分為物理性與化學性用途。物理性用途可感測肌肉收縮時的長度變化、血壓、體溫、血流、心電圖、視力等；化學性用途則感測呼吸氣體成分參數、血糖、酸鹼度、質量等。



每次到了醫院總是看到大排長龍，有些年長者每天只是來做檢查，也只能兩眼茫然、無奈地等待叫號，我們該如何改善這個狀況呢？



研究機構使用的生醫檢測儀器，雖然相當精準，但是因體積龐大、不易攜帶、操作複雜、耗電量大、價格昂貴等諸多不便，很難發展成為居家型個人化的生醫感測器。

醫院或研究機構所使用的生醫檢測儀器的特色是，檢測的結果非常精準，但是體積龐大、不易攜帶、操作複雜、耗電量大、價格昂貴。由於諸多的不便，讓它很難發展成居家型的檢測儀器，而且不易符合個人化的需求。

現今的電子產業，技術已相當成熟，只要給予適當的設計與介面改良，就可以發展成理想的居家型個人檢測儀器，而且可以帶著跑。

現今的電子產業，以半導體矽為基材所發展出的各種元件、電路，技術都已相當成熟，而且價格實惠可以量產，封裝後的整合單晶片也體積輕巧、攜帶方便。因此，只要給予適當的設計與介面改良，使其操作簡單、檢測精準，就可以發展成理想的居家型個人檢測儀器，而且可以帶著跑，隨時隨地掌握身體健康的最新狀況。

### 生醫訊號的感測

生醫電子科技已經發展成一門跨多重學門的新興技術，在不同的領域中都有與生醫電子相關的研究進行著。例如在生物學的領域中，舉凡分子生物學、遺傳學、發生生物學、免疫學、生理學、毒理學、生物化學、營養學、藥理學、輻射生物學及環境生物學的研究，都和生醫電子息息相關。

近年來，光電技術的應用及電腦科技的蓬勃發展，帶動了以電腦輔助生命科學的研究模式，更為未來生命科技的進展帶來新的高峰，光電科技也被大量地引用於醫學研究、診斷和治療中。從最基本的光學顯微鏡，到高科技的超音波造影、雷射技術、核磁共振、光子刀等，都是光電產業成功結合醫療應用的典範。

在生醫系統的各种感測原理中，隨著生化反應的進行，偵測其光學性質的改變，是頗為有效且廣受歡迎的方法。

上述這種生醫訊號的光電感測，主要又可分為：表面電漿子（plasmon）共振、吸收光反應、發射光反應等。以下就進一步說明它們的工作原理。

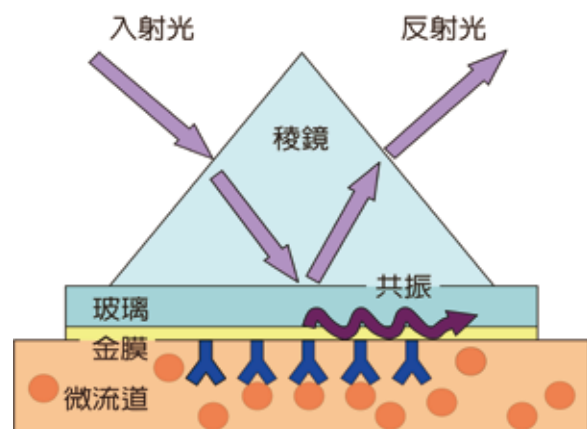
### 表面電漿子共振的原理

表面電漿子共振（SPR）是一種光學現象。

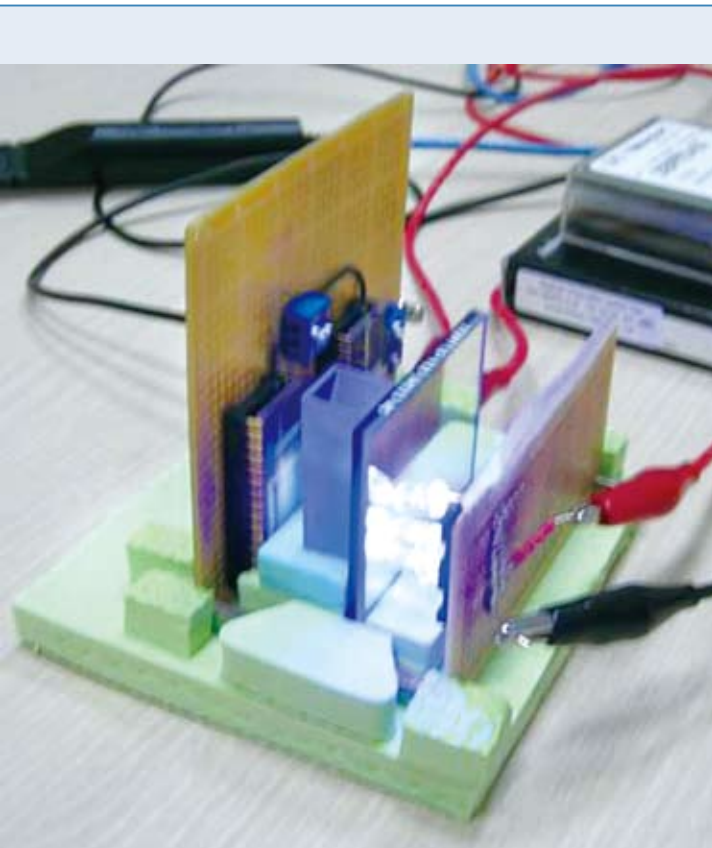
當一束偏極光進入感應片上方的玻璃稜鏡時，會產生全反射。但光在行進的時候，會與貼在稜鏡底部的感應片上所覆蓋的金箔膜的金屬原子產生共振，當光反射之後，在某一特定角度的光強度會因為共振作用而急速下降，這一角度就稱為共振角度或SPR角度。

當接觸流動槽的感應片表面因與分析物結合，導致感應片表面介質的折射率改變時，其共振角度也會跟著改變。因此可以測得分子之間結合的動力機制，也就是所謂的即時反應，而廣被國際生化界研究者使用。這系統包括3大部分：稜鏡SPR感測元件、生物分子感應片與微流體傳送。傳統方法是以各種角度入射到稜鏡與金屬膜界面，感測SPR耦合方式，系統較為複雜，因此設備價格昂貴，且不易做陣列多道光束同時平行檢測。

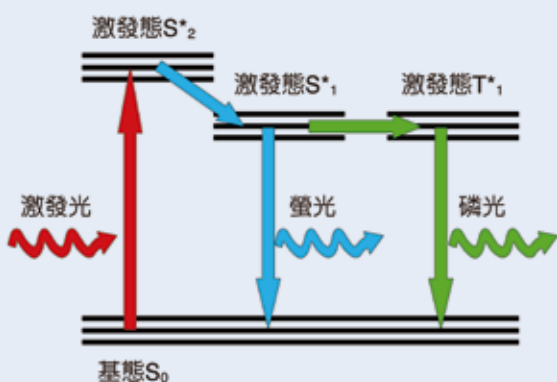
近年來由於微電子技術的進步，可以利用成熟的IC製程技術製造積體光波導SPR感測



表面電漿子共振的現象，是指光入射到稜鏡裡，部分電子會與貼在稜鏡底部玻璃感應片上金膜的金屬原子產生共振作用，使得某一反射角度的光強度急速下降，這個共振角度會隨著微流道中通入的待測分子濃度而改變。



利用吸收光反應所製成的微型生醫感測器的原理，是使用發光二極體與濾光片，讓特定波長的光通過試管，試管中裝有待測分子的溶液會產生呈色反應而吸收特定波長的光，剩下的光強度再用積體電路的光感測器晶片來偵測，從而分析出待測分子的濃度。



螢光與磷光的發光原理類似，都是藉由電子從基態被激發到激發態然後回到基態的過程放光。不過發光期的長短有所不同，螢光通常在奈秒到微秒之間，磷光則可持續數毫秒到數秒左右。

器，並能精確地控制元件的結構參數，增加其穩定度，而且感測器質輕、體積小，可與光纖耦合，達到遙感探測的目的。必要時，還可做成多重感測，又可把積體光波導SPR感測器與積體電路製作在同一基材上，組成積體光電模組，使得製作更有彈性，功能較佳，實際的應用也比傳統感測器經濟許多。

### 吸收光反應的檢測原理

許多體內的待測分子，經過特定的酵素催化之後，會從透明無色的反應物轉變成有顏色的產物，而能吸收特定波長的光。當待測分子的濃度越高時，產物的顏色就越深，該波段的光吸收量就會越大。因此只要能讓待測分子進行呈色反應，就可以透過偵測產物的光吸收值分析待測分子的濃度。

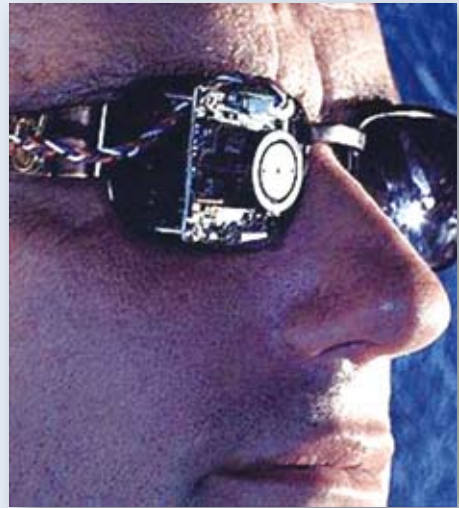
進行呈色反應常用的呈色劑有TMB（3,3',5,5'-tetra-methyl-benzidine）與ABTS（2,2-azino-bis-[3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid]），它們在反應前都是幾近透明的淡綠色，當有酵素HRP（辣根過氧化酶）參與在環境中時，就會被雙氧水氧化成正一價的TMB<sup>+</sup>與ABTS<sup>+</sup>，形成深藍色的產物。其中TMB因為比ABTS穩定，不會突變或致癌，所以更常被使用。

上述這些呈色反應是非常有用的，它們可以做為其他生化反應的基礎。因為人體中有許多重要的生物分子，可以被不同的酵素催化，氧化之後產生雙氧水，就可以接著進行上述的呈色反應。

常測的生物分子包括：葡萄糖、組織胺、乳酸、尿酸、三酸甘油脂、膽固醇等。其中血液中的葡萄糖是新陳代謝的重要分子，也是追蹤糖尿病患者健康狀況的有效指標。組織胺則與神經傳導物質有關，會影響細胞的免疫與發炎反應等。這些重要的生物分子，被不同的酵素催化後會氧化產生雙氧水，就可以進行TMB或ABTS的呈色反應，從而檢測出待測分子的濃度。



各種輕薄短小、可隨身攜帶之生醫電子產品，已逐漸出現在人們周遭，擔負起掌握身體健康狀況之守護神。



人工電子眼可望讓盲人重見光明，其原理是把體外微型攝影機所拍攝到的電子訊號，用無線電波的方式傳輸到已經植入眼球內部的積體電路晶片，再把與影像對應的刺激電流波形傳送到視網膜上的刺激電極，用電化學的方式使視覺大腦產生影像。

## 發射光反應的檢測原理

許多體內的待測分子，經過特定的酵素催化後會發出特定波長的光，當待測分子的濃度越高時，在該波段所發射的光就會越強。因此可以透過測量反應之後發射光的強度，來分析待測分子的濃度。

發射光反應可以偵測人體與新陳代謝有關的許多分子，包括細胞內的代謝物如ATP（adenosine-5'-triphosphate）、NADH（reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide）、FADH<sub>2</sub>（reduced form of flavin adenine dinucleotide）等，以及細胞外的代謝物如氧、二氧化碳、葡萄糖等。這種會發射光的生化反應，它們的機制又可分為冷光、螢光、磷光等。

所謂的冷光，是指在化學反應中，反應物和強氧化劑所得到的生成物，在由激發態回到

基態的過程中，所造成的電磁波發射的化學發光現象（與物體因熱而發光不同）。

而螢光，是指當螢光物質吸收入射光的能量後，螢光物質的電子會由基態S<sub>0</sub>被激發到第二激發態S<sub>2</sub><sup>\*</sup>，然後跳到較低能量但和S<sub>2</sub><sup>\*</sup>有相同自旋態的第一激發態S<sub>1</sub><sup>\*</sup>，最後回到基態S<sub>0</sub>的過程中，所造成電磁波發射的快速光致發光現象。發光期通常在奈秒（10<sup>-9</sup>s）到微秒（10<sup>-6</sup>s）之間。

至於磷光，則是指當磷光物質吸收入射光的能量後，電子由基態S<sub>0</sub>被激發到第二激發態S<sub>2</sub><sup>\*</sup>，再跳到較低能量但和S<sub>2</sub><sup>\*</sup>有相同自旋態的第一激發態S<sub>1</sub><sup>\*</sup>，然後跳到更低能量但具不同自旋態的激發態T<sub>1</sub><sup>\*</sup>後，再回到基態S<sub>0</sub>的過程中，所造成電磁波發射的緩慢光致發光現象。發光期比螢光還長，通常可持續數毫秒（10<sup>-3</sup>s）到數秒左右。

近年來，光電技術的應用及電腦科技的蓬勃發展，帶動了以電腦輔助生命科學的研究模式，更為未來生命科技的進展帶來新的高峰。

非侵入式檢測技術的成功，會有效減低檢查過程的疼痛，增進患者的生活品質與進一步配合檢查的意願。

在冷光、螢光及磷光的發光反應裡，它們的共同點都是藉由電子從基態被激發到激發態再回到基態的過程放光。它們的相異之處是，冷光屬於化學發光，能量來自於化學反應，需要特定的反應物才能產生冷光；螢光及磷光則屬於光致發光，能量來自於光子。而就三者的發光期而言，磷光最長，螢光較短，冷光則視發光種類而定。其中螢光技術現今已被廣為使用，以下做更進一步的說明。

### 螢光技術的檢測原理

利用螢光染劑能標定許多待測分子，藉由螢光顯微鏡就可以進行細胞內鈣離子（ $\text{Ca}^{2+}$ ），氫離子（ $\text{H}^+$ ）、酸鹼度（pH值），或離子通道電生理的量測。此外，還有一種低侵入性的組織診斷方法，就是採用紫外光誘發並量測人體組織所產生的螢光訊號，以取得人體組織形態學方面的資訊，稱為雷射誘發組織螢光診斷技術。

人體組織含有許多螢光物質，主要包括膠原蛋白、NADH、FAD（flavin adenine dinucleotide）、紫質等，受紫外光激發後會產生螢光。人體組織在癌化的過程中，會產生結構上的變化，例如：細胞變得較密集，結締組織膠原蛋白組織減少；癌細胞代謝較正常細胞快，使得NADH增多；血流貫注增加造成紫質上升。因此癌症組織的螢光光譜與正常組織會有所不同，而表現在螢光光譜波峰位置與強度的消長上。

雷射誘發組織螢光診斷技術，具有操作簡單、使用容易的優點。與傳統的切片診斷法相較，這個方法具有低侵入性與即時診斷的優點，可用來做早期癌症篩檢、輔助臨床切片位置選取，或提供臨床癌症治療時即時區分癌症與正常組織邊界的功能，協助醫生判斷癌症組織可能的病灶位置，減少不必要的切片，並增加治療範圍的準確性。

螢光組織診斷技術的研究，包含由組織自身所產生的自體螢光，與外加光感藥物產生的螢光，

兩者的發展都受到重視。這項技術近年來已應用在許多癌症組織診斷研究上，包括：子宮頸癌、口腔癌、喉癌、食道癌、肺癌、胃癌、膀胱癌、結直腸癌等，在癌前病變組織診斷上都獲得良好的初步成果。

將來可進一步研究改進光電偵測技術，使用更靈敏的光偵測元件並結合內視鏡系統，而發展為適於臨床使用的診斷系統。這類非侵入式檢測技術的成功，會有效減低檢查過程的疼痛，增進患者的生活品質與進一步配合檢查的意願，增加病症早期發現與早期治癒的機會。

### 需努力的課題

關於植入式的應用，如近年來相當受矚目的電子眼、電子耳，以幫助盲人重見光明、聾者聽見聲音為目標，已頗具貢獻，這方面在未來仍有許多值得深入發展的空間。其中，在視網膜晶片的部分，目前全球研發的成果已有突破性的進展，可以讓原本看不見的盲人感受到黑白亮暗等模糊影像，未來可望再持續提高解析度。

至於生醫系統介面的方面，由於這些植入的電子儀器會被人體視為異物，以致引發急性或慢性免疫發炎等反應，最後會影響感測器本身的效能，因此感測器表面材質與封裝材料的選擇，需要再做長期的測試與觀察。

此外，在植入式的活體應用中，對於模仿視網膜、視神經、視覺大腦等運作的控制訊號，以及晶片植入體內後的電源供應與散熱效應，也是目前積極研究的方向。

小小晶片，內有大大乾坤！生物電子讓我們的生活更加美好！

張育維·黃遠東

交通大學電子工程學系