

論述	大陸透視	法令天地	工作園地	科技新知	健康生活	生態保育	文與藝	友善校園、快樂學習	其他
----	------	------	------	------	------	------	-----	-----------	----

這些看似神奇的事，已悄悄地發生在你我的身邊。

生醫環境整合晶片帶來的新世界

◎ 蔡瀚輝

請想像一下，當你起床照鏡子時，這個神奇的鏡子會建議你今天要吃什麼食物，要抹什麼化妝品；當你上完洗手間，馬桶會告訴你今天要多攝取纖維素，要避免糖類或油的點心。再想像一下，有一個多功能的手錶或戒指，它能隨時監控你的心跳、血糖、血壓等，並提醒你現在不宜做激烈的運動，或該吃降血壓的藥了。其實這些看似神奇的事，卻已悄悄地發生在你我的身邊。近幾年中，已有不少的生醫電子產品問市，以下簡介其中的兩種：

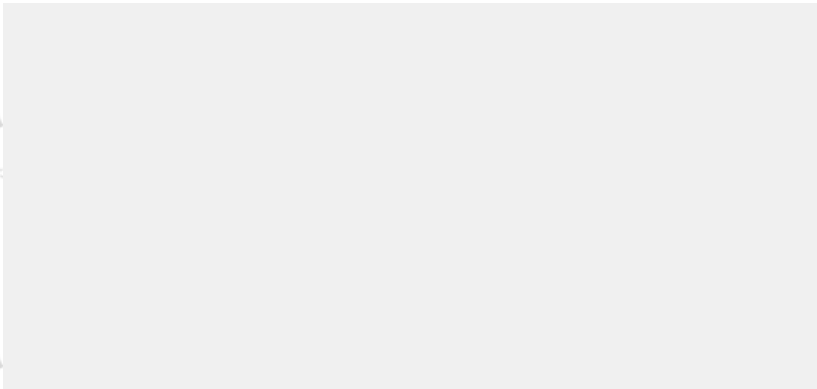
第一種是量血糖的手錶。傳統的血糖監控必須逐次進行血液的採集，造成相當的不便與痛苦，現今已有商品化的量血糖手錶上市（圖一）；它的原理是利用電極將皮下組織的水及葡萄糖驅動到感測器上。此項技術更帶領出非侵入式檢測的概念，讓一般大眾更容易上手，也不致因疼痛而排斥。此外，藉由隨身攜帶，可實現隨時監控體內血糖值變化的目的，在血糖突發性升高時，可適時注射胰島素，如此一來，血糖便可控制在一定範圍內。

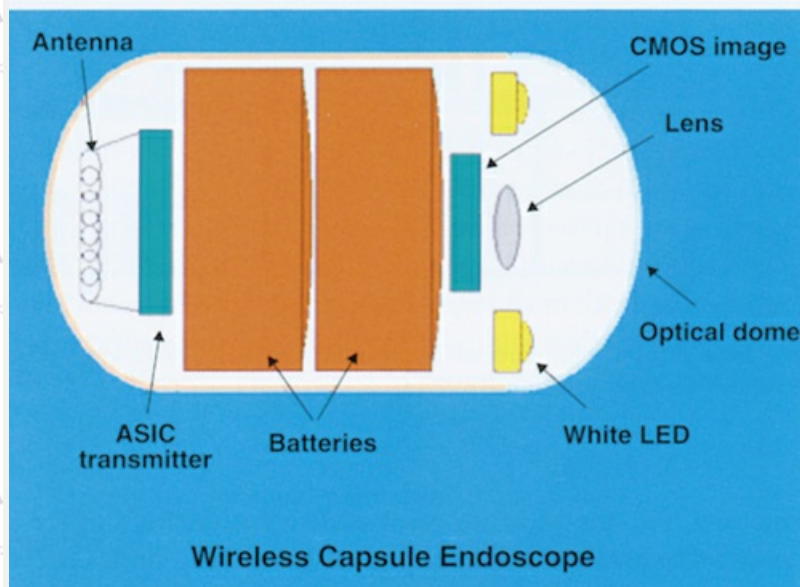
另一種發明更可減輕病人的痛苦，只要吞入一顆像感冒藥的神奇小膠囊，便可將食道或胃腸的潰瘍照出來，免去病友吞胃鏡的痛苦。以色列團隊研發出的膠囊內視鏡(Smart Pill)（圖二），可將影像感測器（Image sensor）放置於膠囊內，並整合了包括光源、透鏡、擷取電路、電源與無線傳輸等模組；當膠囊在消化系統中運動時，會即時地將影像以無線方式傳出，且可將死角拍攝得更清楚。在新一代的膠囊更加裝了噴藥系統，在測得腸胃病變的同時，可即時地將藥物噴達患處。



圖一：非侵入式血糖監測器

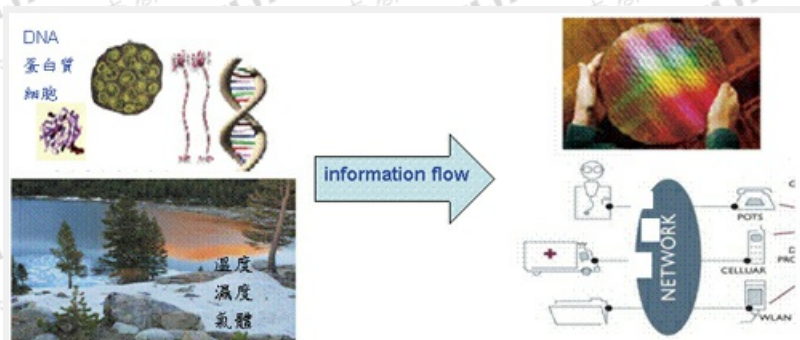
除了這些便利的生醫電子產品之外，若要達成上述的神奇境界，便需要將生醫環境的資訊傳送到電子的世界，如圖三所示。在前述提到的神奇鏡子上將有一些感測器來偵測你呼出氣體中的分子，以了解你的身體狀況；另外鏡子上還有接收器及發射器，用來傳輸資訊。環境中的感測器會把偵測到的資料，例如溫度、溼度、特殊氣體濃度等，傳輸到資料處理中心；當所有身體狀況及環境中的資料匯整到資料處理中心後，經過資料處理及判斷，再將訊息傳遞到鏡子上，於是鏡子便可建議你今天要吃什麼食物，要抹什麼化妝品了。





圖二：膠囊內視鏡

要達到上述的應用，生醫環境整合晶片技術平台的建立是很重要的。而所謂「生物環境整合晶片」是指在玻璃、矽、塑膠等材質上，利用微電子、微機械等工業技術來製成應用於生化分析的產品，其作用對象可以為基因、蛋白質或細胞組織等。其應用範圍非常廣泛，諸如基因及蛋白質的功能研究、新藥開發、臨床檢驗、菌種檢測、法學檢定及軍事偵防等。生物晶片技術的主要特點是其分析靈敏度及專一性高、分析速度快，所使用的檢測樣品及試劑少，平行檢測等。總體來說，生物晶片研究在國際上仍屬於初期發展階段，依功能用途來區分，主要可分為二大類，第一類為檢測型晶片(微陣列晶片)，諸如基因晶片(DNA Micro-array)、蛋白質晶片(protein chip)；第二類為處理型晶片，諸如微流體晶片(Micro-fluidics)及縮微實驗室晶片(Lab-on-a-chip, LOC)。目前以微陣列晶片(Micro-array)發展較為成熟，而LOC(縮微實驗室晶片)會是最終目標。目前世界各國皆積極投入這類工具型的產業，可預期生物晶片將是繼半導體產業後蓬勃發展的重要新興技術，當然其所帶來的衍生利益是無可限量的。

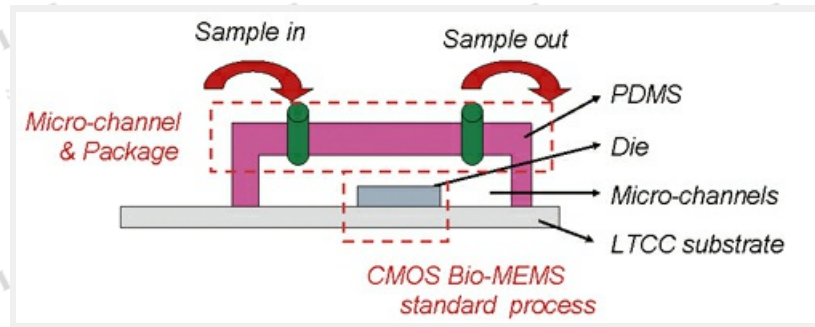


圖三：將生醫環境的資訊傳到電子世界

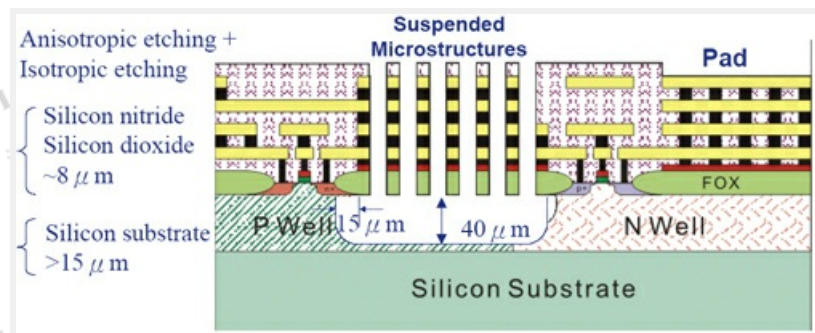
國家晶片系統設計中心（下稱晶片中心）將從原本IC設計與製作部分切入，使用了原本現有CMOS標準製程，加上部分的後製程，製作出生物感測器晶片。此技術可同時整合生物感測器及相關電路，最後再以微流體系統將晶片封裝，成為所謂的「CMOS Bio-MEMS System」。此流程的優點在於應用目前相當成熟的半導體技術，搭配後製程所製作之生物感測器，將數位、類比、高頻等電路以SiP（系統級封裝，System-in-Package，SiP）進行異質性的整合。其系統可完整包含檢體的導入與導出、檢體感測與電路讀取及更後端的無線傳輸、記憶、危急警示等。

針對生物感測器的製作平台，可由本身電路設計與微機電製程開發切入，希望能將人體上的許多訊號轉換成電子訊號。根據原有的技術領域為基礎，規劃了以下三大主要整合領域（圖四）：(1)以Bio-MEMS製程製作的晶片，希望能整合生物感測器、高頻、類比與數位電路；(2)量測電路；(3)微流體系統和封裝。所謂Bio-MEMS製程，是近期晶片中心正在開發的一個技術平台，此平台技術主要以既有的TSMC 0.35 μ m 2P4M CMOS MEMS技術（圖五）為基礎，根據台積電TSMC 0.35 μ m 2P4M 製程，此一製程可以適用大部分包括高頻、類比與數位電路的實現。

經過CMOS標準製程後，再將微機電技術導入成為標準化的後製程，便可在電路旁邊製作微機電結構，經過部分後製程的修正，使其在生物感測應用上相容度提高。其與原本MEMS系統的差異在於裸露的表面定義了一層厚度約3000Å的生物感測金屬層（圖六）。當生物分子上修飾了硫醇（Thiols）鍵之後，可與金質（Au）材料表面形成高強度鍵結，因此，金常用來作為讓生物分子固定的表面，而Bio-MEMS平台的金屬可定義於氧化層（Oxide）與金屬導電層（AlCu）上，且無黏著上的問題。懸浮結構則可依照需求狀況，從2 μ m至7 μ m等分為5種不同結構的厚度，方便適應未來生物檢體的多樣性。

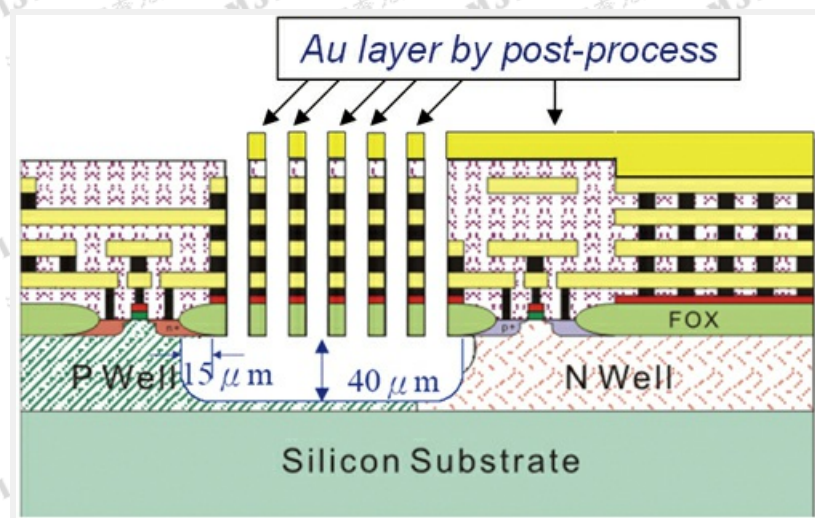


圖四：生物感測系統技術平台架構圖



圖五：CIC TSMC 0.35um 2P4M CMOS MEMS示意圖

在平台驗證階段，晶片中心亦設計包括電化學(Electrochemical)、懸臂樑(Cantilever)、石英晶體微天平（Quartz Crystal Microbalance，QCM）等生物傳感器，進行同步驗證。在機械式懸臂樑量測中，常以光學的方式來分辨其變形量；但在本研究中，利用CMOS製程中之Poly-silicon壓阻材料感知懸臂樑的變形，已得到初步的驗證。



圖六：CIC TSMC 0.35um 2P4M CMOS Bio-MEMS示意圖

微流體系統與封裝在生物感測系統中看似配角，但是在整合或商品化的過程中，往往是決定最後是否成功的最重要關鍵。在微小的流體系統內，同時存在著流體驅動、流體流場、化學反應、生物反應、探針分子保存等複雜的問題必須同時被解決，其重要性與難度確實不容小覷。本晶片中心目前初步規劃的系統配置如圖六所示，此以載版來做整合，包括生物晶片、晶片封裝、PDMS微流道系統等；未來再搭配現有已經驗證成功的高頻、類比與數位電路等技術整合之後，從生物、化學、機械、電機、通訊等專業人才在投入此高度整合性的CMOS Bio-MEMS系統時，根據此平台讓製程整合與系統整合產生初步的雛形與解決方案，最終將提供學術界使用，以達到異質整合研究環境的提升。

（作者為國家實驗研究院晶片系統設計中心副研究員）

論述	大陸透視	法令天地	工作園地	科技新知	健康生活	生態保育	文與藝	友善校園、快樂學習	其他
----	------	------	------	------	------	------	-----	-----------	----

科學新聞摘要

◎ 林治平

諾貝爾醫學獎 病毒研究影響深遠

今（2008）年的諾貝爾醫學獎由歐洲3位科學家分享，他們都在病毒研究上有傑出成就。法國的蒙坦耶與巴瑞－西諾希女士是在1980年代發現導致愛滋病的人類免疫不全病毒(HIV)；德國的楚爾郝森則發現可能是引發子宮頸癌的人類乳突病毒(HPV)。他們的研究成果有助於醫界對抗這兩種致命疾病，其中子宮頸癌是女性第二大癌症殺手，每年約有五十萬新病例，而愛滋病奪走的人命更是以千萬計。

蒙、巴兩人當年分離出愛滋病毒，希望能防止這種疾病的大流行，不料疫情後來蔓延迅速，成了20世紀的黑死病，對非洲大陸衝擊尤大；不過他們的研究仍有助於愛滋病的檢驗、診斷和治療，讓患者壽命大為延長，而且蒙坦耶預期4年後即可研發出治療用的疫苗。楚爾郝森獨排眾議找出人類乳突病毒是子宮頸癌的高危險因子，對如今醫界使用的子宮頸抹片檢查與子宮頸癌疫苗也大有功勞。

諾貝爾物理學獎 高能物理成為顯學

由歐洲粒子物理研究中心主導的大強子對撞機最近才啟用，備受舉世關注；而贏得今年諾貝爾物理學獎的3位日本科學家小林誠、益川敏英和已取得美國籍的南部陽一郎，就是因為對物質基本粒子夸克進行開創性研究而獲此殊榮。他們的研究對建構粒子物理的「標準理論」體系有重大貢獻，有助於了解夸克這種最微小粒子的存在與行為，也解答了為什麼宇宙主要是由物質組成。

3人中的老前輩南部陽一郎於1960年代率先指出，在基本粒子的世界中，對稱性會自動消失；這項「自發性對稱破壞」理論解決了基本粒子理論的許多謎題，而且後來果然獲得證實。小林與益川則在1970年代建立理論模型，認為夸克至少有3代，而且至少有6種；這項理論原本受到不少質疑，但多年後也獲得實驗證明，對如今基本粒子的基本標準理論大有貢獻。

諾貝爾化學獎 綠螢光蛋白貢獻大

諾貝爾化學獎的得主也是3個人，包括美國科學家查爾費、華裔學者錢永健，以及日本老前輩下村脩，得獎原因是綠色螢光蛋白的發現與應用。其中下村脩早在1962年就在水母體內發現這種耀眼的螢光蛋白，查爾費後來辨識出基因，而錢永健則在其應用上加以改進。3人接棒研發，使這種蛋白成為當代生物科學領域最重要的工具之一，獲推崇為生命科學帶來革命性的轉變，貢獻卓著。

有人將發現綠色螢光蛋白的重要性與當年發明顯微鏡相比，因為將之作為追蹤標記，植入觀察的對象後，研究人員可以見以往所未見，觀測各種生物機轉，例如腦部神經細胞的發展和癌細胞如何擴散，或是追蹤基因的走向。這項利器使得研究工作得以節省大量時間和人力，並大幅提高精確度。目前專攻癌症的錢永健期望今後應將之用在癌症的顯像和治療，而它在商業上也頗具潛力。

常因病請長假 恐係重大健康警訊

員工常請病假，不但令老闆傷腦筋，對自己而言也可能是關係生死的警訊，因為英國的最新研究顯示，常請病假的員工較可能產生威脅生命的健康問題，早逝的機率較一般人高出許多。因此醫師看診時，病假紀錄也是好用而快捷的參考指標，因為常請病假可能意味有潛在的健康問題；這項資料也可以協助雇主評判員工是否苦於工作壓力和負擔過大，得要接受適當治療。

這項研究的對象是英國六千餘名的公務員，取得他們20年前3年期間的病假紀錄，比對這些人至2004年的死亡數據，結果發現常請病假的人死亡率明顯較高。該3年內請過至少一次7天以上病假的人，有近三成早逝的風險比該3年內沒有請過病假的同事高出了六成六；同時研究結果也顯示，患有循環系統疾病或精神疾病的員工死亡率特別高。

保持健康生活 婦女死亡率可大減

美國研究人員發現，生活上一些很輕微的差異，都可能對減少死亡率有重大的影響。例如婦女若能注意飲食、經常運動，而且不抽菸，死於癌症或心臟病的風險就可以降低多達五成。這項長期研究頗具參考價值，因為對象多達八萬名美國婦女，年齡在34至59歲，由1980年起持續調查她們的飲食、運動、體重和健康狀況。

至2004年時，這些婦女有八千八百餘人已經過世，其中近一千八百人死於心臟病，還有約四千五百人罹患癌症病逝，而單是抽菸一項因素據估計就是其中逾四分之一死者病故的禍首。研究人員估計，若能避開易致肥胖的食物及經常運動，保持身材苗條，而且不碰香菸，這些過世的婦女有八成五應該可以活得更久。這項研究也證實，每晚喝杯葡萄酒或啤酒有助於防範心臟病。

刷牙清潔口腔 可減少心臟病風險

想要健康長壽，要做的事很多，刷牙也是其中之一，因為英國的研究人員發現，口腔衛生不佳也有可能提高心臟病和中風的風險，而心臟病正是全球頭號殺手，每年奪走約一千七百萬人的性命。這一點也不誇張，除了抽菸、肥胖和膽固醇過高等因素外，英國這項研究已經確認細菌感染也是導致心臟病的危險因子；而牙床正是細菌的溫床，不管身體練得多棒，一口壞牙也可能使前功盡棄。

研究顯示，口腔可能是人身上最髒的地方，有700種細菌，大部分無害，有的還有助於保持健康；但如果未妥善保持口腔衛生，造成細菌繁衍，有些可能會引發生物串聯反應，造成與心臟病和中風有關的動脈疾病。例如牙齦的血管如果破裂，細菌就可能由此進入血流，附著在血小板上，導致血

管阻塞，流到心臟的血液減少，以致引發心臟病和中風；也有研究顯示這些細菌可能導致動脈硬化。