

出國報告（出國類別：實習）

赴 HKUST 進行奈米生醫材料檢驗試劑 之研發與應用研究實習

服務機關：核能研究所

姓名職稱：陳冠因 助理工程師

派赴國家：香港

出國期間：102 年 8 月 16 日~102 年 10 月 14 日

報告日期：102 年 11 月 18 日

摘要

衛生署於 102 年 6 月 13 日公佈民國 101 年國人十大死因，惡性腫瘤已連續 31 年蟬聯十大死因榜首，癌症死亡人數為 43,665 人，占所有死亡人數的 28.4%，在十大癌症中，以肺癌居首。由於生活環境的改變、污染的食物和水、生活壓力提升與進入老年化社會之影響，衍生而出的健康問題一一浮現，其中，惡性腫瘤疾病已嚴重威脅國人健康。許多藥廠、生技公司與研究單位莫不希望盡速尋找出早期診斷方法，以延緩或阻斷癌症病程發展，所以對於惡性腫瘤篩檢技術之開發刻不容緩。為因應早期診斷、早期治療的疾病防治措施及預防醫學之發展，惡性腫瘤疾病的功能性及奈米層級之診斷技術，將成為 21 世紀醫學科技發展的當務之急。

職本次實習目的主要到香港科技大學 (HKUST)，進行研習生物奈米/微機電系統 (NEMS/MEMS, Nano/Micro Electro Mechanical Systems) 應用於生物醫學及檢驗試劑研製。在 HKUST 內參觀的單位包含：阿布杜拉國王科技大學及香港科大聯合微/奈流體實驗室 (The Joint KAUST-HKUST Micro/Nanofluidics Laboratory)、集成微系統研究所 (I²MS, the Institute of Integrated Microsystem)、生物醫學工程科 (BIEN, Division of BioMedical Engineering) 以及奈米電子製程設備中心 (NFF, Nanoelectronics Fabrication Facility) 等。針對「奈米材料篩選」、「微流體系統特性」、「微機電製造技術」及「生醫晶片製造」等四大方向，從微機電系統設計概念及奈米流體力學到生物晶片製程，進行實際觀摩研習。

研習最終目的希望能拓展傳統製作檢驗試劑的視野，並學到 prof. Lee Yi-Kuen 奈米材料和奈米流體晶片開發研究之專業知識外，同時更希望朝向與 prof. Lee Yi-Kuen 建立良好合作關係，將來有機會共同開發新式檢驗平台。

目 次

	(頁碼)
摘 要	i
目 次	ii
一、目 的	1
二、過 程	1
(一) 研習之行程規劃	1
(二) HKUST 和參訪之研究單位的介紹	2
(三) 微/奈米流體系統介紹	12
(四) 生物晶片介紹	16
(五) 微/奈米流體和實驗室晶片設計	18
(六) 奈米微流體基材	18
(七) 奈米材料和形式選擇之建議	19
(八) 結語	20
(九) 參考文獻	20
三、心 得	21
四、建 議 事 項	22
(一) 建立醫療器材檢驗方法研發之跨領域專業分工合作制度	22
(二) 建立自動化儀器及系統	22
(三) 與prof. Lee Yi-Kuen保持聯繫與建立極佳互動關係	22
五、附 錄	23
六、致 謝	23
附錄圖表	25

一、目的

本次實習目的主要希望能隨 HKUST prof. Lee Yi-Kuen (其 UCLA 指導老師 prof. Ho Chih-Ming (何志明) 是美國國家工程院院士、台灣中央研究院院士、曾任 UCLA 副校長、是微/奈米流體科學和生物奈米科技研究領域中世界級的科學家,被 ISI 列入全世界工程領域 250 位最常引用研究者之一), 研習生物奈米/微機電系統 (NEMS/MEMS, Nano/Micro Electro Mechanical Systems)、微/奈米流體 (Micro/Nanofluidics) 科學及實驗室晶片 (Lab-on-a-chip), 以應用於生物醫學及檢驗試劑研製之開發設計與研製及其他相關技術, 並瞭解 HKUST 內阿布杜拉國王科技大學及香港科大聯合微/奈流體實驗室、集成微系統研究所、生物醫學工程科以及奈米電子製程設備中心等研究單位目前的發展動向, 除冀望提升本所體外診斷試劑研製水準外, 並希望有機會與 prof. Lee Yi-Kuen 建立良好之合作關係, 未來能拓展醫療器材檢驗試劑開發的領域。

二、過程

(一) 研習之行程規劃

職於民國 102 年 08 月 16 日 (天氣: 晴天) 搭乘長榮航空 (BR 869 航班) 12:40 離開台灣桃園國際機場 (TPE), 當日飛抵香港赤鱗角國際機場 (HKG) 後搭乘機場快線 (Airport Express) 列車到達青衣站後, 轉搭地鐵到彩虹站, 由彩虹轉搭小巴士上山到 HKUST。經報到手續後由博士班學生 Wei Xu 引領認識校園, 接著 Mr. Zhuonan Miao 簡介實驗室進行之相關研究以便職熟悉實驗工作環境, 由於 HKUST 對於工安及電子化徹底貫徹執行, 成員進入實驗室須線上報名完成訓練和考試, 所以在正式進入實驗室前, 經由 prof. Lee Yi-Kuen 介紹, 包括: 瞭解該校之實驗室須知、進實驗室所需通過 HSEO 舉辦之化學和生物安全訓練與考試、奈米電子製程設備中心 (NFF, Nanoelectronics Fabrication Facility) 訓練, 並閱讀實驗室相關研究的文獻資料。

於民國 102 年 08 月 23 日週六下午, 參加微/奈流控實驗室每週例行的工作討論會議, prof. Lee Yi-Kuen 於工作會議上, 介紹職給阿布杜拉國王科技大學及香港科大聯合微/奈流體實驗室研發工作夥伴認識, 職簡介本所組織以及有關檢驗試劑研發方向與現況。Prof. Lee Yi-Kuen 的實驗室具有先進的微/奈米流體、微機電系統與奈米技術, 其中一個團隊著重在生物醫學的應用, 利用微/奈米流體裝置系統抓取血液中的循環腫瘤細胞 (CTCs, circulating tumor cells) 以偵測腫瘤發生的情況, 他介紹目前實驗室研發情形、奈米微流體開發資訊、產業開發現況以及合作對象與研製檢測設備之

解惑。會後討論本次有關奈米診斷試劑之研習主題，之後即刻展開與工作同仁進行各類訓練、研習項目討論。由於 prof. Lee Yi-Kuen 本身對於產業開發現況的敏感度很高，並具有跨國合作經驗，每週進度會議的報告與討論過程中，常可即時獲得產業開發的資訊，有別於我們所習慣之方式。

經研習兩個月後，於民國 102 年 10 月 14 日（天氣：晴）搭乘長榮航空（BR 868 航班）13:40 離開香港赤鱗角國際機場（HKG），當日返抵台灣桃園國際機場（TPE）。

（二）HKUST 及參訪之研究單位的介紹

1. 香港科技大學（HKUST, The Hong Kong University of Science and Technology）簡稱香港科大或科大（圖一），成立於 1991 年的研究型大學，由理學院、工學院、商學院、人文社會科學學院及霍英東研究院組成，是香港第三所成立的大學。QS 亞洲頂尖 300 大學排名連續三年蟬聯第一名（2011-2013，圖二）。校園依山傍海，位於新界西貢區大埔仔，東臨牛尾海，佔地約 60 公頃，目前學生人數 12,584 人。為了推動科技突破，HKUST 仿效普林斯頓大學的普林斯頓高等研究院，在 2006 年成立了香港科技大學高等研究院（簡稱高研院），並且邀得著名物理學家楊振寧博士作為國際顧問委員會主席。學校的使命強調通過教學和研究以促進學習，追求知識。特別注重：（1）科學、技術、工程、管理和商業課程（2）研究生培養，並協助香港經濟和社會的發展。



圖一、香港科技大學的地標——位於廣場正中央的日晷。

亞洲最佳大學排名

2013年	2012年	院校
1	1	香港科技大學
2	2	新加坡國立大學
2	3	香港大學
4	4	首爾國立大學
5	6	北京大學
6	7	韓國科學技術院
7	9	浦項科技大學
7	5	香港中文大學
9	8	東京大學
10	10	京都大學
10	17	新加坡南洋理工大學

資料來源：Quacquarelli Symonds

圖二、QS 亞洲頂尖 300 大學排名香港科大連續兩年評為第一。

2. 阿布杜拉國王科技大學及香港科大聯合微/奈流體實驗室 (The Joint KAUST-HKUST Micro/Nanofluidics Laboratory)：本實驗室是阿布杜拉國王科技大學 (KAUST, The King Abdullah University of Science and Technology) 及香港科大聯合成立的微/奈米流體實驗室，是 KAUST 和 HKUST 之間的國際合作計畫，由於沙烏地阿拉伯非常富有，為避免石油開發殆盡後的影響，著重於科學教育，投注大量資金於科技研究並教育其國民，因此成立此實驗室。最新的微/奈米流體研究為此一國際合作的重點，協同努力實現建立國家的最先進的微/奈米流體實驗室，KAUST 和 HKUST 兩校園內的都有同樣實驗室。微/奈米流體系統在許多領域是有用的，如過程分析、環境監測、臨床診斷、藥物開發、細胞培養、細胞操縱、蛋白質分析、聚合酶鏈反應 (PCR)、DNA 的大小和序列分析。微/奈米流體系統的典型操作包括：樣品製備 (例如，用於質譜分析)、流體和顆粒路由、檢測和控制化學反應、混合的解決方案以及生物細胞的分離或排序...等，透過微/奈米流體系統一體化的各種操作，以創建一個單晶片上的實驗室 (lab-on-a-chip) 為重要目標。圖三照片為其中一個合作計畫：阿布杜拉國王科技大學及香港科大紅海微生物基因組學和活性物質夥伴計畫 (The Joint HKUST- KAUST partnership program on microbial genomics and bioactive compounds of the red sea)。



圖三、阿布杜拉國王科技大學及香港科大紅海微生物基因組學和活性物質夥伴計畫(The Joint HKUST- KAUST partnership program on microbial genomics and bioactive compounds of the red sea)。

3. 集成微系統研究所 (I²MS, the Institute of Integrated Microsystem) (圖四)：微、奈米系統的跨學科性質已經匯聚了許多微細加工技術，包含，材料科學、機械設計、計量、摩擦學、控制理論、靜電、機器人和許多科學學科，如物理、化學工程和生物學等研究領域的專家。因此，研究範圍是相當廣泛，研發領域為：(1) 微、奈米元件與系統的製作和特性的鑑定 (2) 生物晶片 (3) 集成感測器 (4) 微、奈米流體系統 (5) 微、奈米熱系統 (6) 微、奈米化學系統 (7) 微、奈米系統的新型材料 (8) 微機械和微動態。本實驗室自行組裝許多裝置，其中深反應離子式蝕刻 (DRIE, deep reactive ion etching) 系統的完成 (圖四、五、六和七)，包含儀器裝置和軟體 (圖八) 撰寫由 Mr. Wan Lap Yeung 負責執行。



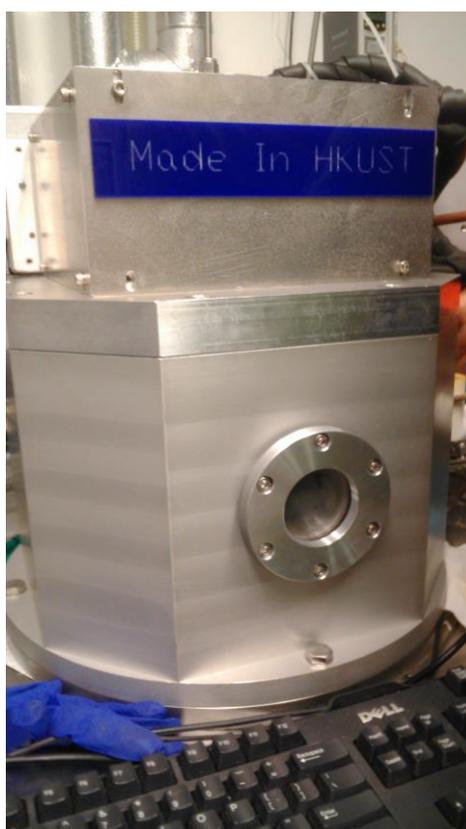
圖四、集成微系統研究所（I²MS, the Institute of Integrated Microsystem）



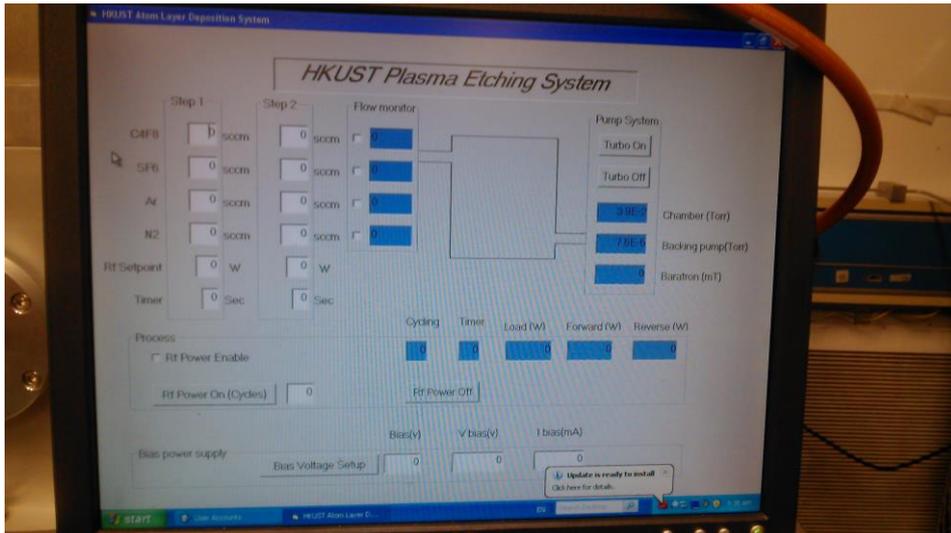
圖五、HKUST 自行組裝 DRIE 儀器—控制系統 I。



圖六、HKUST 自行組裝 DRIE 儀器—控制系統 II。



圖七、HKUST 自行組裝 DRIE 儀器—主體部分。

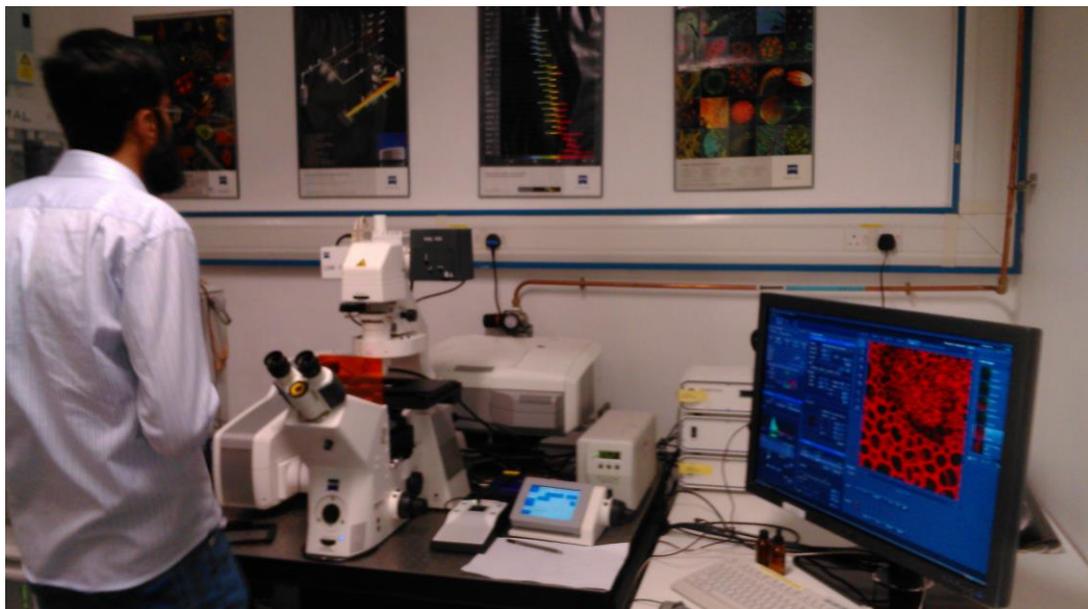


圖八、HKUST 自行組裝 DRIE 儀器—電腦系統。

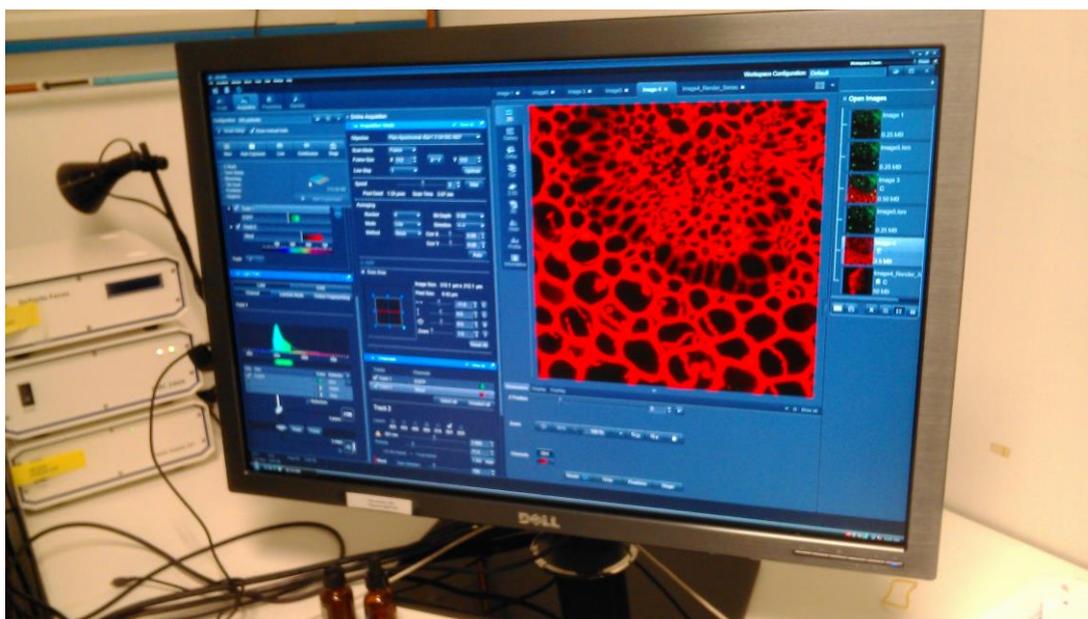
4. 生物醫學工程科 (BIEN, Division of BioMedical Engineering) 及生物醫學工程實驗室 (Bioengineering Laboratory) (圖九)：2011 年 7 月 1 日成立的新的學術單位, 促進工學院和理學院的教職員工積極參與在生物醫學工程研究和教育活動, 以促進跨部門合作、組織、主持本學科的研究生課程。本學程致力於教育大學畢業的工程師, 利用系統化和量化的方法研究生物系統, 並擁有必要的知識, 以促進生物醫藥產業, 來優化現有的生物過程, 且開發新的生物技術。這項新計劃將作為允許學生申請研究生物工程、計算機科學和物理科學的工具。本次參訪除了參加 BIEN 畢業生口試外, 主要參與 BIEN 每週三舉行的 seminar 以了解研發動態, 並進入 BIEN 實驗室進行共軛焦顯微鏡 (圖十、圖十一) 的操作訓練和部分細胞實驗。BIEN 的研究領域絕大多數為跨領域研究, 生物結合機械、生物結合化學、生物結合材料及電子...等, 種類繁多, 學生在學程期間內需要研讀的內容頗為廣泛。



圖九、生物醫學工程實驗室 (Bioengineering Laboratory)



圖十、共軛焦顯微鏡



圖十一、共軛焦顯微鏡的操作軟體

5. 健康安全和環境辦公室（HSEO, Health Safety and Environment Office）：由於 HKUST 對於工安徹底貫徹執行，成員進入實驗室須完成 HSEO（類似本所職安會）線上報名並完成訓練和考試。在正式進入實驗室前，依照不同實驗室使用性質，須通過 HSEO 舉辦的各項安全訓練和安全考試，職需要進入生物和化學實驗室，需經過生物和化學課程訓練後並考試合格後才可以進實驗室進行相關實驗（考試合格證書如圖）。由於此部分由 HKUST 授權 HSEO 統一控管，且有專門負責的教學的博士和安全任務編組，因此能有效控管全校實驗安全上的教育訓練，且以實驗室專業知識進行教學，可免於將工安淪為紙上作業，並避免由於無知、遺漏或疏忽造成安全上的問題以及危害。職經過 HSEO 化學安全一（圖十二）、化學安全二（圖十三）和生物安全（圖十四）考試合格證書。



圖十二、HSEO 化學安全一考試合格證書。



圖十三、HSEO 化學安全二考試合格證書。



圖十四、HSEO 生物安全考試合格證書。

6. 奈米電子製程設備中心 (NFF, Nanoelectronics Fabrication Facility) : 是第一個在香港境內，由大專院校所建立的微細加工實驗室。NFF 的使命是提供設施 HKUST 教師和學生進行教學和研究，特別是在新的分立半導體器件，新式微型轉換器和微型執行器，先進的奈米製程技術和專用集成電路以及生物晶片。正式進入 NFF 之前需先通過 HSEO 的化學考試再經過 NFF 訓練 (圖十五) 才能允許使用相關設施。該中心的目的是促進 HKUST 內跨學科合作，且促進當地機構 (包含香港科學園內的應用科學研究院) 及海外開發聯合研究計畫。除此之外，NFF 還提供私人公司部門通過各種技術合作的服務。NFF 對外提供的服務，包含：(1) 3D 奈米電子設備顯示技術 (2) 生物晶片 (3) 微機電系統 (4) 矽光子學技術 (5) 功率半導體器件與技術 (6) 先進的封裝方案 (7) 先進的製程模組開發 (8) 微型感測器 (9) 化合物半導體技術。

NFF 實驗室佔地 750 平方米，部分空間提供 Class 100 的環境和五個基本製造模組，包含：(1) 光罩製造模組 (2) 光刻模組 (3) 濕式蝕刻和 CMP 模組 (4) 熱擴散和植入模組 (5) 乾式蝕刻 (6) 濺射模組和 (7) 測量儀器。

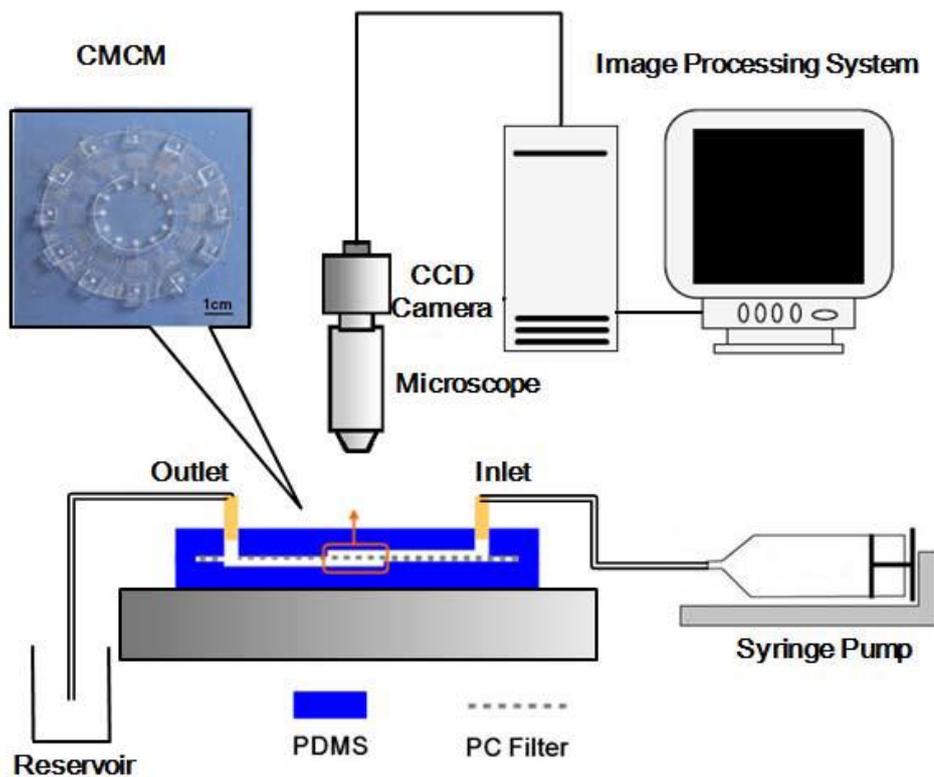
NFF 實驗室具備香港最先進的奈米電子加工設備的安裝位置。這些措施包括：電子束直寫系統，這有利於 sub-quarter-micron patterning 和奈米結構的研究。該實驗室還開發了 MOS 和雙極型底線流程提供分立器件和奈米電子製造小規模集成 (SSI) 電路的水準，有可能升級到 LSI 和 VLSI 水準。



圖十五：進行 NFF 訓練的合影。

(三) 微/奈米流體系統介紹

1. 微/奈米流體是從微機電系統(MEMS)中細分出來的一個研究領域，微/奈米流體系統(圖十六)是在微小或奈米通道中運輸及操控微量液體或生物材料的一種系統技術，可用來分析、偵測化學或生化過程，方法快速且可自動化操控。微機電系統加工技術可把傳統生物、化學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微/奈米流體的生物晶片上，以進行樣品前處理、混合、傳輸、分離和偵測等程序。



圖十

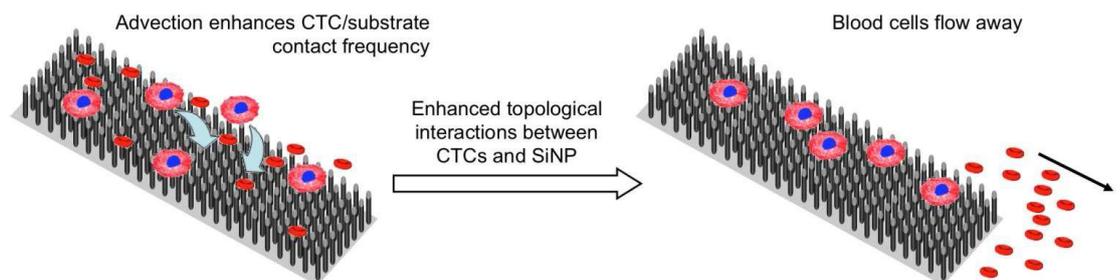
圖十六、微流體系統架構圖。

2. 在篩檢過程中為避免二次使用可能產生的污染，開發更便宜且可拋棄式的微/奈米流體系統乃時勢所趨。利用微機電系統技術開發出的微/奈米流體系統，具有輕、薄、短及小的特性，該技術最受矚目的應用在於化學和生物醫學的分析領域。由於生醫檢測是靠擴散與隨機碰撞來達成生醫反應所需時間長，往往需經數小時至數日才能完成某一種檢測。對於需要多種檢測交叉比對的生醫反應，處理過程相當費時，且因為是由人來操作，容易產生人為誤差。微/奈米流體系統及生醫晶片能精確定量，且可同時平行處理大量檢體，能大幅縮短檢測時間並降低誤差。而藉著外力或微流體系統的幫助，生醫反應的速率可增加數倍至數百倍以上，使得傳統生醫檢驗上曠日費時的檢體前處理，以及檢體與試劑反應時程得以大幅縮短。此部分概念有機會利用於改良我們現行的檢驗試劑中。

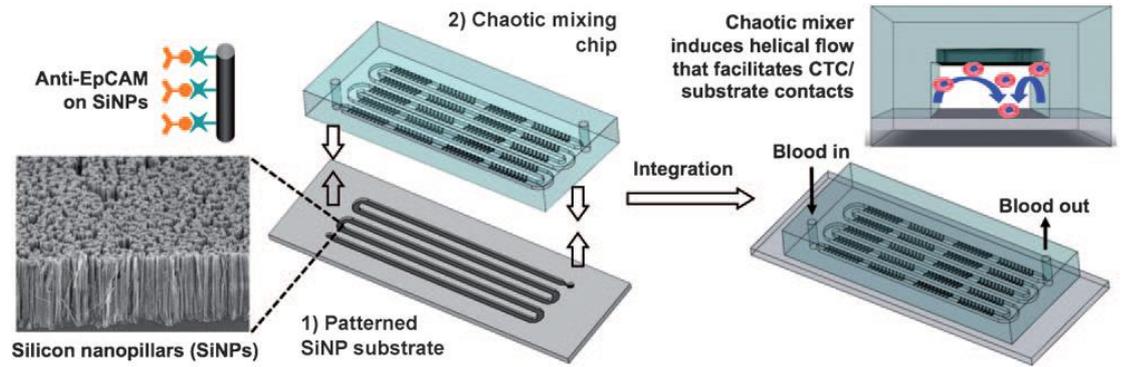
3. HKUST 實驗室的微/奈流體元件 (micro/nanofluidic devices)：由於微型或奈米型全分析系統的體積極小可攜帶，且具有樣品用量少、成本低、精確度高以及反應時間短可達快速檢驗...等優點，因此在生物醫學、化學分析、材料、電子或機械領域皆具有其重要性。目前新興研究成果中，微/奈米流體系統占了舉足輕重的地位，其中整合了包含：微流道 (micro-channel)、微閥門 (micro-valve)、微感

測器(micro-sensor)、微致動器(micro-actuator)、微幫浦(micro-pump)及微流體混合器 (micro-mixer) ...等。目前大部分之生物檢測晶片大多以微陣列式晶片進行多重疾病之偵測，生物檢體及試劑均需靠外部自動化儀器傳送，因此實驗室內一組團隊主要目標在於開發新式的微流體元件，並將其整合於微流體晶片中用以偵測 CTCs 癌細胞之用。

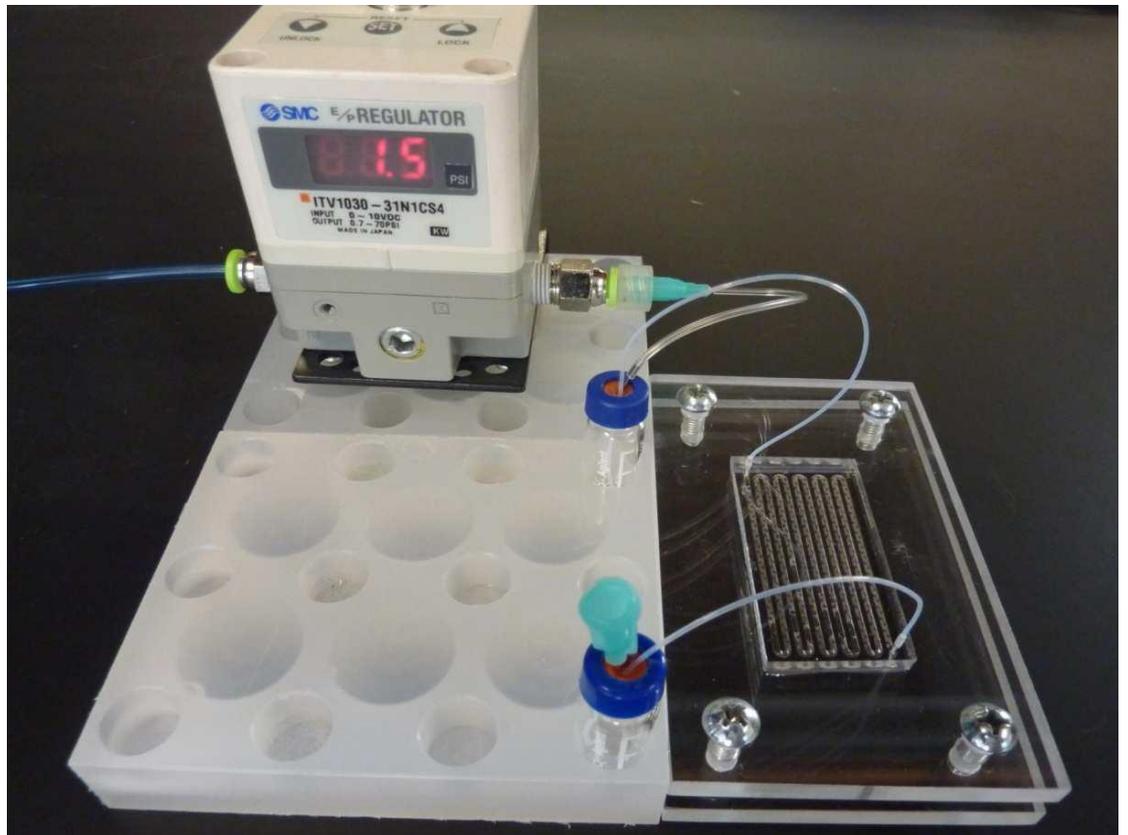
4. 一般微/奈米流體系統具有以下幾個基本特徵：(1) 表面張力效應大，毛細作用很明顯 (2) 對表面親疏水性質或局部潤濕行為敏感 (3) 黏滯流阻高，因此需要較大外力才能驅動液體流動 (4) 局部電場可藉縮小電極尺寸或間距而大幅提高強度 (5) 物體間的非共價力效應強，如凡得瓦力或靜電力，對於膠體分散及自組裝影響顯著。微/奈米流體的尺度雖然很小，但還是有不同層級的差異。當系統的尺度從微米尺寸逐漸縮小到奈米尺寸時，以上列舉的特徵會因應不同尺度範圍導致作用大小也不同，主導系統的作用也會隨之改變。這時在元件設計上若選擇適當尺寸並搭配幾何形狀，另結合外加實驗條件如流量或電場的控制，便能增益其欲設計的功能，並減少不利因素。
5. 在提升微/奈米流體系統效能方面 prof. Lee Yi-Kuen 提到與 UCLA 合作開發的 CTCs (circulating tumor cells) 檢測裝置 (圖十七、圖十八和圖十九)，由於癌症醫學檢測有時尚需將抓取到的癌細胞進行後續研究，因此在其開發的系統中設計利用聚碳酸酯膜 (polycarbonate membrane) 製作的擾流因子 (圖二十)，讓血液樣本中的癌細胞 (CTCs) 可以充分被附著在奈米流體通道中的抗體抓取，藉以提升抓取癌細胞的效能。由於此擾流因子是經過嚴密計算後設計出的結構，因此搭配特定的血樣流速可達到不破壞紅血球並可有效抓取癌細胞的特性，經此一系統所抓取之癌細胞經過收集後，可做為後續分析之用途。而商品化的 CTCs 裝置是 prof. Lee Yi-Kuen 研究團隊的目標之一。



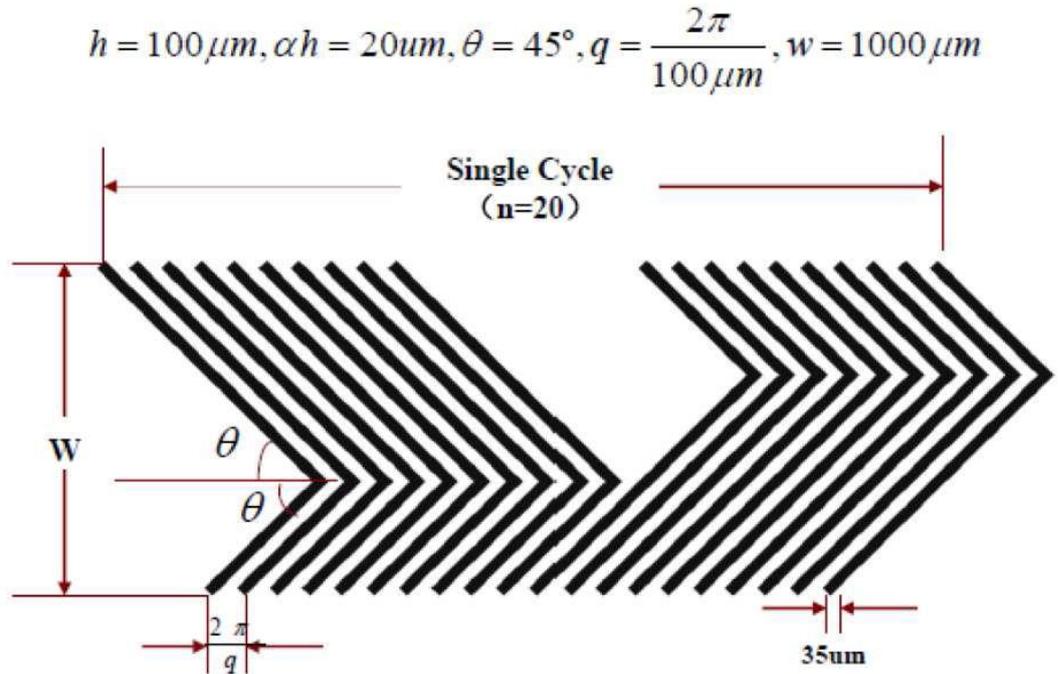
圖十七、CTCs 檢測原理示意圖。



圖十八、CTCs 檢測裝置中管道設計圖。



圖十九、CTCs 檢測裝置的實驗設置示意圖。

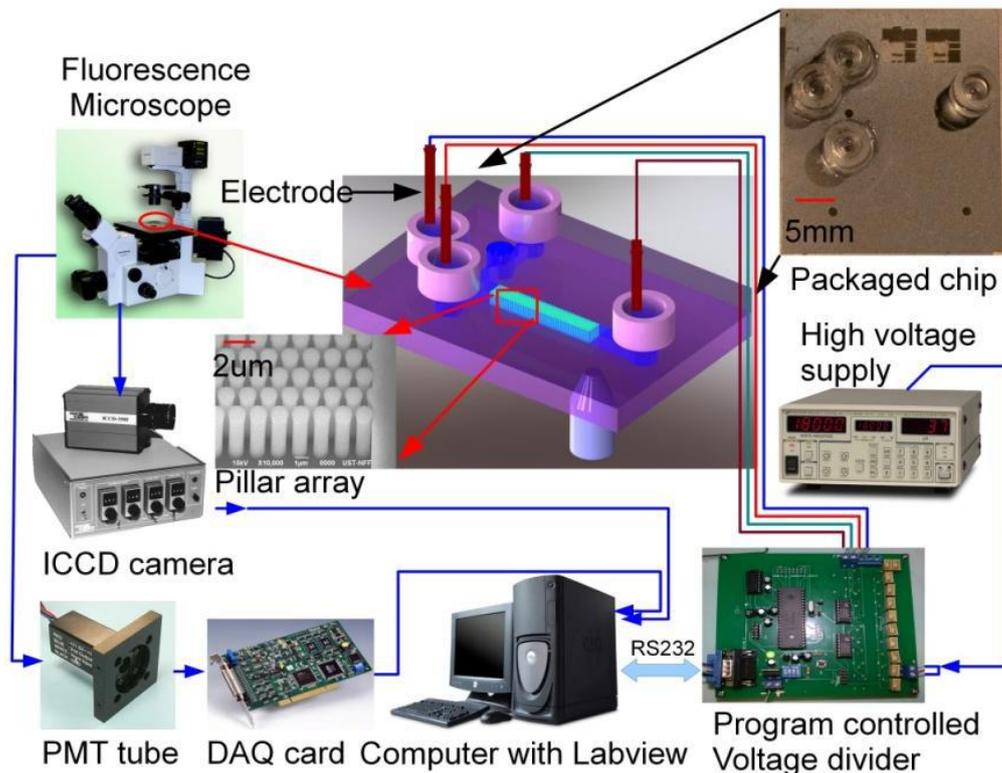


圖二十、利用聚碳酸酯膜製作的擾流因子圖。

6. 微流體生物晶片的應用領域可簡單區分成研究用、臨床檢驗用和非醫學應用。研究用：如新藥開發、生物及醫學研究...等，臨床檢驗用：如健檢及疾病檢測、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。利用微流體生物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、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並可大量生產的製程，將有機會成為未來的新興產業。微流體儀器的製造在目前已引起廣泛的注意且有熱門趨勢，其初步的研究成果也造成深遠的影響。

(四) 生物晶片介紹

1. 一般生物晶片分成陣列晶片 (micro arrays) 及實驗室晶片 (lab-on-a-chip) (圖二十一) 兩類。陣列晶片是將 DNA 或蛋白質作為探針，將大量的探針點陣式置在小面積基材上，經由檢測流程，可得到基因序列或蛋白質相關資訊；而實驗室晶片則利用微/奈米機電系統技術，將取樣後的樣品前處理、樣品分離、偵測以及判讀等複雜功能整合在晶片上，此法能獲得降低成本、快速檢測及減少樣品消耗等優點，並可應用於臨床疾病檢測、新藥開發、基因工程、蛋白質分析及環境監督...等。此次參訪的 HKUST 即是著重於實驗室晶片研發。



圖二十一、完整實驗室晶片系統架構圖。

2. HKUST 在這領域的研發計畫主要集中在實驗室晶片 (lab-on-a-chip) 的晶片技術以及相關特殊應用的發展。該計劃群旨在為開發內部製造能力、高密度基因晶片陣列、PCR (聚合酶鏈反應) 的晶片和微毛細管電泳系統 (Volkmath & Austin 開啟了 MEMS/NEMS 在分離的技術)。其應用將首先針對中醫, 包括診斷 (鑑定有毒中藥或摻假中藥), 基因組學和藥物發現。Prof. Lee Yi-Kuen 提到曾與香港賽馬會中藥研究院合作, 利用晶片篩選對白血病有效的中藥成分, 有效縮短測試時間至原本預定的 1/8 (原預定兩年, 實際進行三個月即有成果), 令雙方都非常振奮。這些領域會被選定是建立在以下基礎上: 攸關到香港立即的利益和這些技術能提供堅實的基礎, 能有效通過支持並鼓勵本地投資和創業。這是科大的願景, 這些研發將大大促進和支持: (1) 建立香港基因晶片行業 (2) 香港發展生物技術和生物技術為導向的電子產品、計算機硬體和軟體產業。
3. 近十年來, 越來越多藥廠、生技公司和研究單位投注大量資金在生物晶片的技術與產品的研發上, 他們相信生物晶片將如同電腦、電子設備改變人類生活, 並好比摩爾定律在電子產業般, 能有大量開發、生產及應用在臨床疾病診斷、新藥開發、基因工程及環境檢測

上會重大突破。例如在新藥開發方面，生物晶片的快速篩檢功能將可更快速地發現新型藥物，縮短新藥上市時間。而根據基因晶片檢測數據，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；各種微生物及微化學感測器也可應用在環境檢測及臨床疾病診斷上。也許未來，門診醫生將使用表面具有特殊蛋白質分析探針的生物晶片，在短時間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裏自行取樣及檢測，隨時監測身體狀況（方便性或許可以如測血糖機般）。在少許的花費下，民眾可享受到高品質的醫療照顧。

註：摩爾定律（Moore's Law）是由英特爾(Intel)名譽董事長摩爾經過長期觀察發現得之。摩爾定律是指一個尺寸相同的晶片上，所容納的電晶體數量，因製程技術的提升，每十八個月會加倍，但售價相同；晶片的容量是以電晶體（Transistor）的數量多寡來計算，電晶體愈多則晶片執行運算的速度愈快，摩爾定律是簡單評估半導體技術進展的經驗法則，其重要的意義在於長期而，IC 製程技術是以一直線的方式向前推展，使得 IC 產品能持續降低成本，提升性能，增加功能。

（五）微/奈米流體和實驗室晶片設計

以實驗室晶片（Lab-on-a-chip）的設計概念而言，把樣品或試劑匯入後的所有實驗步驟皆應該在晶片中完成，其中也包含可適應各種反應需求的感測器製作。微/奈米流體系統為實驗室晶片中最重要基礎架構，亦必須具有合成感測器的能力。由於生物微感測晶片在尺度上的解析度要求不高，一般在經過一段時間的訓練後即可利用現行的微製程技術進行製作晶片，但量測分析與應用目標才是生物微感測晶片的重點。因為不同的應用領域會影響到晶片起初的設計概念與選用的材質，若不知如何評估或量測生物樣本的特性與處理法，將會使製作出的晶片陷入無法應用分析的狀況。所以首先一方面進行瞭解微機電系統的設計（設計的繪圖可先以 AutoCAD 等繪圖軟體先進行繪製）概念與製作過程的訓練，另一方面也希望能培養具有生醫訊號評估與檢測的能力，之後可自行操作生物樣本、機電整合能力與評估技術，落實實驗室晶片的概念。

（六）奈米微流體基材

奈米微流體設備具有廣泛應用的特性，此項技術整合材料化學、分析化學與奈米雷射技術，亦可將有機化學反應及生物有機化學反應，在奈米

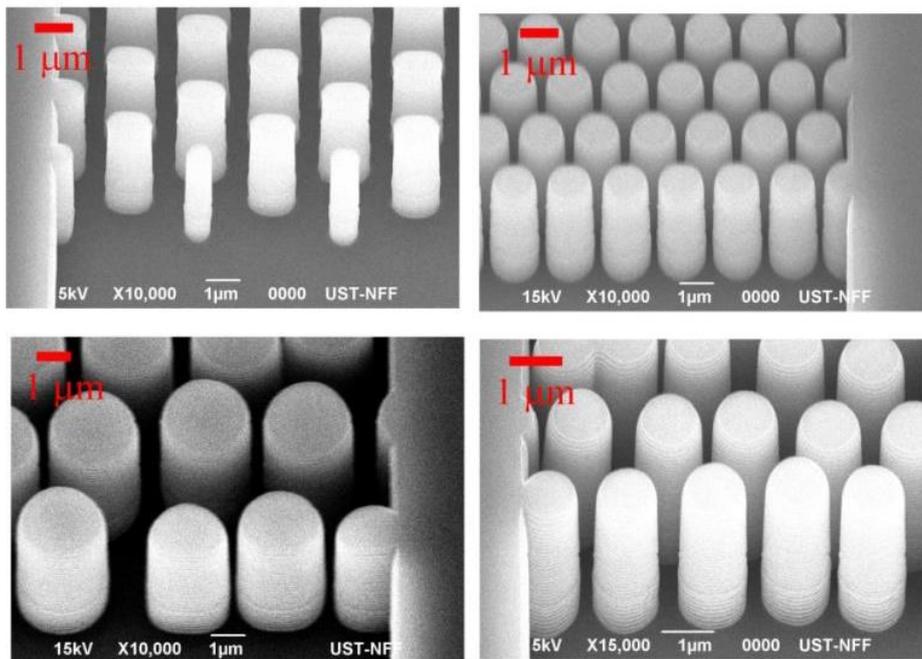
通道中進行，結果以分析化學的技術偵測其反應的發生。其基材常常以矽、金屬(鋁)或玻璃等材質混成高分子材料為材質（目前最多使用的是矽），此領域材料化學研究的重點之一。亦可將有機化學與生化、生物反應所需的材料填充於晶片的奈米通道之中，形成奈米管柱或，將反應物通過奈米管柱或孔洞，即時且依次序連續反應成為欲得產物，進而產生實驗室晶片的概念，以晶片取代實驗室所需做的所有反應步驟。

(七) 奈米材料和形式選擇之建議

目前我們計畫使用奈米碳管作為檢驗試劑基材，職詢問 prof. Lee Yi-Kuen 有關縮短奈米碳管官能基化和磁性化製程時間，是否有取代之基材與形式。Prof. Lee Yi-Kuen 建議可以採取奈米微流體通道的方式，以穩定度高的氧化鋁形成 nanopillar、nanopad（圖二十二）或是奈米孔洞作為基材再附著抗原或抗體，能依不同需求進行設計與製作，可取代奈米碳管，此方式可大大縮短基材處理時間並有機會提高檢測效率，且此方法可節省抗原或抗體使用量。

而後端的訊號部分，除了我們原本使用偵測放射線同位素以及螢光、酵素或是冷光訊號外，由於不同蛋白質具有不同電位，還可以利用偵測電位的方式來進行量測，這也是 prof. Lee Yi-Kuen 建議的方式之一。

由於我們目前開發的檢驗試劑平台較偏向傳統以盤子或是管子作為檢測的底材，以上建議可以作為另外一個思考的方向。



圖二十二、不同大小的奈米結構SEM圖。

(八) 結語

二十一世紀，生醫檢驗研究的發展朝向預防醫學（prevention）邁進，期望早期發現早期治療以降低醫療成本並提高治癒率，診斷方法之研究與開發更走入奈米層次。檢驗試劑產業必須結合上游的奈米科技與材料科學進行架構設計，中游製程技術開發，下游的自動化科技及顯影技術才能融合成整合型的產業；而台灣在奈米科技、材料科學、自動化及醫學工程技術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。

近年來奈米科技已成為生物醫學最熱門的研究主題之一，對於奈米科技應用於人類疾病之早期發現診斷及治療，乃至於治療效果評估，扮演極重要的角色。奈米診斷試劑的開發，職認為是現今我們必須正視與責無旁貸的責任。

(九) 參考文獻

1. S. Wang, K. Liu, J. Liu, Z. T.-F. Yu, X. Xu, L. Zhao, T. Lee, E. K. Lee, J. Reiss, Y.-K. Lee, L. W. K. Chung, J. Huang, M. Rettig, D. Seligson, K. N. Duraiswamy, C. K.-F. Shen, and H.-R. Tseng, Highly Efficient Capture of Circulating Tumor Cells by Using Nanostructured Silicon Substrates with Integrated Chaotic Micromixers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**,50, 3084.
2. V. Marx, Tracking Metastasis and Tricking Cancer, *Nature* **2012**, 494, 131
3. Y. N. Xia, G. M. Whitesides, *Annual Review of Materials Science* **1998**, 28, 153.
4. M. A. Unger, H. P. Chou, T. Thorsen, A. Scherer, S. R. Quake, *Science* **2000**, 288, 113.
5. A. D. Stroock, S. K. W. Dertinger, A. Ajdari, I. Mezic, H. A. Stone, G. M. Whitesides, *Science* **2002**,295, 647.
6. N. T. Nguyen, Z. G. Wu, *Journal of Micromechanics and Microengineering* **2005**, 15, R1.
7. A. Karnis, H. L. Goldsmith, S. G. Mason, *Journal of Colloid and Interface Science* **1966**, 22, 531.
8. M. S. Williams, K. J. Longmuir, P. Yager, *Lab on a Chip* **2008**, 8, 1121.
9. Y.-K. Lee, C. Shih, P. Tabeling, C.-M. Ho, *Journal of Fluid Mechanics* **2007**, 575, 425.

10. P. R. Nott, J. F. Brady, *Journal of Fluid Mechanics* **1994**, 275, 157.
11. Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (NEMS), 2013 8th IEEE International Conference on.
12. Richard C. Jaeger : Introduction to Microelectronic Fabrication, Second Edition.

三、心得

- (一) 本次赴HKUST實習為期兩個月，可說是獲益良多，開闊微/奈米流體設備和生物晶片領域的國際化視野與前瞻思維，也同時提升磨練英語溝通能力和部分粵語聽力，更認識了微/奈米流體的機械、電子、化學、生物、醫學等學者與專家，瞭解跨國際、跨領域的團隊合作及整合不同領域專長的重要性，讓職能初探微/奈米流體設備系統和生物晶片開發之研究領域的奧妙，且體會到HKUST研究團隊開闊心胸，本著學術研究交流的正面心態，不擔心被學走相關技術，並能針對所提疑問進行建議或解答。本所具有各個不同領域的人才，若能open mind在認同團隊合作的基礎上，結合不同專長去申請整合型的大型計畫，會比單純一兩個領域可以申請到較多的經費也可能比較容易完成目標。
- (二) HKUST的教學和研究風氣良好，是個很有活力的研究型大學。近幾年積極爭取優秀教師和學生，祭出許多優渥的條件吸引MIT、UCLA...等名校畢業的師資和學生。大學部及研究所許多課程，除了平常日八點開始上課，某些課程上課到夜間八、九點，週六也常常會需要上課，一般實驗室到晚上八、九點還是燈火通明，甚至教授有事情想連絡，即使晚上十點也會發信給大家。學生間的討論和溝通很熱絡，遇到問題會隨時討論，最特別的是技術員平常沒做實驗的時候坐在位置上是在閱讀paper。
- (三) 在教授、研究人員和學生配合HSEO和NFF安全教育訓練的基礎上，保護實驗室成操作人員安全和達到研究目的是重要的目標和使命。唯有徹底執行工安，達到研究目的才有其意義與價值。
- (四) HKUST有很多教授都是台灣人。這些來自台灣國外留學畢業後的博士被聘到科大當教授，除了prof. Lee Yi-Kuen以外還有目前的首席副校長史維教授、BIEN的head邢怡銘教授（MIT畢業）...等等。看到優秀的台灣人在國外努力奮鬥並有一番成就固然替他們欣喜，但也為台灣人才急速流失感到憂心。一般來說教授在香港的薪水、福利和地位比台灣高出許多，這也是香港能吸引人才的優點（HKUST還另外提供教授家庭式宿舍大約60坪左右）。教育是一個國家的基礎，提升教師素質及教學品質也能提高學生程度，但建立在學生肯受教的態度上，提升老

師素質和學生程度，無形中，國力也會倍增。

- (五) 本次也學習到HKUST研究單位整體管理架構與分工系統，促進各學科的合作研究，整合各學科優點創造出HKUST整體的績效，也難怪HKUST蟬聯QS亞洲頂尖300大學排名連續三年第一名(2011-2013)，此榮耀也加強彼此的榮譽感和向心力，教授們努力爭取當地與國際產業界合作機會，不只是敷衍的口號，而是身體力行，以落實提升香港研究和產業的競爭力。冀望提供拙見以協助本所診斷試劑(醫材)專業分工或跨領域合作，以提升競爭力、研究水準和產業合作效率。

四、建議事項

(一) 建立醫療器材檢驗方法研發之跨領域專業分工合作制度

檢驗試劑(醫療器材)設計之專業領域涉及醫學、檢驗技術、化學、免疫學、生化、醫工乃至於材料科學，須集中各專業領域人才共同參與。目前本所研製之醫療器材和檢驗試劑，職認為整合跨領域專業人才與建立研發專業分工合作制度是首要任務。因應國際大型藥廠研發迅速，職建議可拓展與所外或國外專家長期合作模式，以減少因為專業領域不同而造成研發的進展緩慢。

(二) 建立自動化儀器及系統

改進自動化檢驗儀器系統設計：當檢驗真正進入到實驗室晶片(lab-on-a-chip)階段，將會大幅減少人力操作的時間。在進入微觀檢驗之前，我們可以先進行檢驗儀器的自動化方式，將樣品、藥品和試劑上架後以電腦程式控制 tip 吸取定量的樣品、試劑進行前處理與反應並全程監測檢測的狀況，節省時間並提高檢測速率。以檢驗觀點來看，提高檢測效能和降低變異數是我們共同努力追求的目標，職認為建立自動化系統，可有效提升檢驗效能。

(三) 與prof. Lee Yi-Kuen保持聯繫與建立極佳互動關係

Prof. Lee Yi-Kuen 之研究領域，主攻在微機電系統中的微/奈米流體元件和實驗室晶片研發，無論是基礎的運算設計或其他先進的設備開發甚至於各類專業人才的投入，都積極且頻繁地拓展當地和國際性的合作機會，可預見的未來是更多對人類聚效益且卓越的研究成果，本所目前研發計畫中有一部分開發醫療器材中的檢驗試劑，未來可朝向與 prof. Lee Yi-Kuen 建立良好合作關係來共同開發新型檢驗設施。

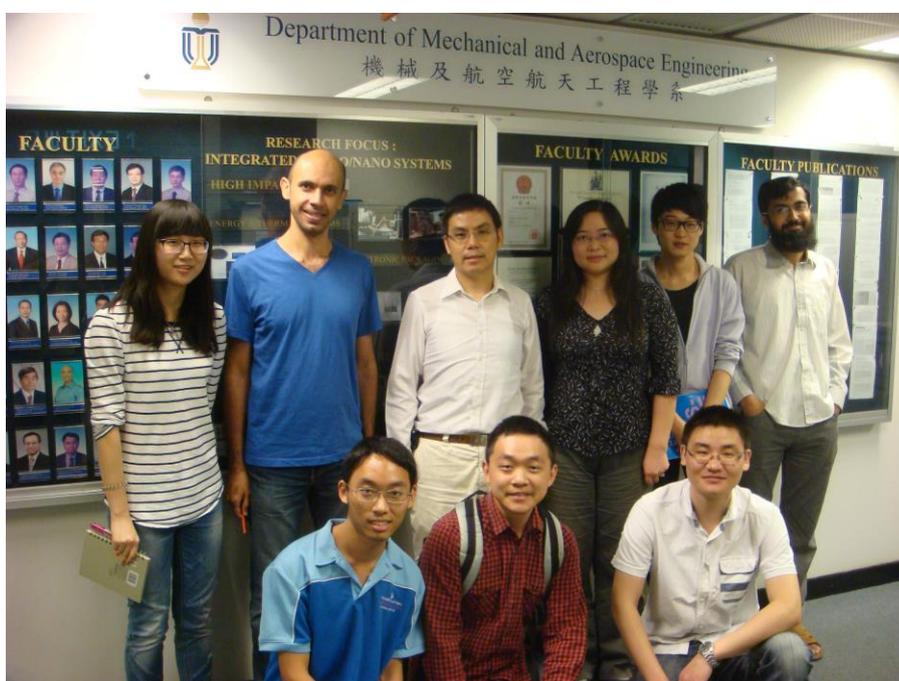
五、附 錄

本研習拍攝prof. Lee Yi-Kuen研究相關主題包含CTCs抓取設備和研究相關的壁報在附錄中。

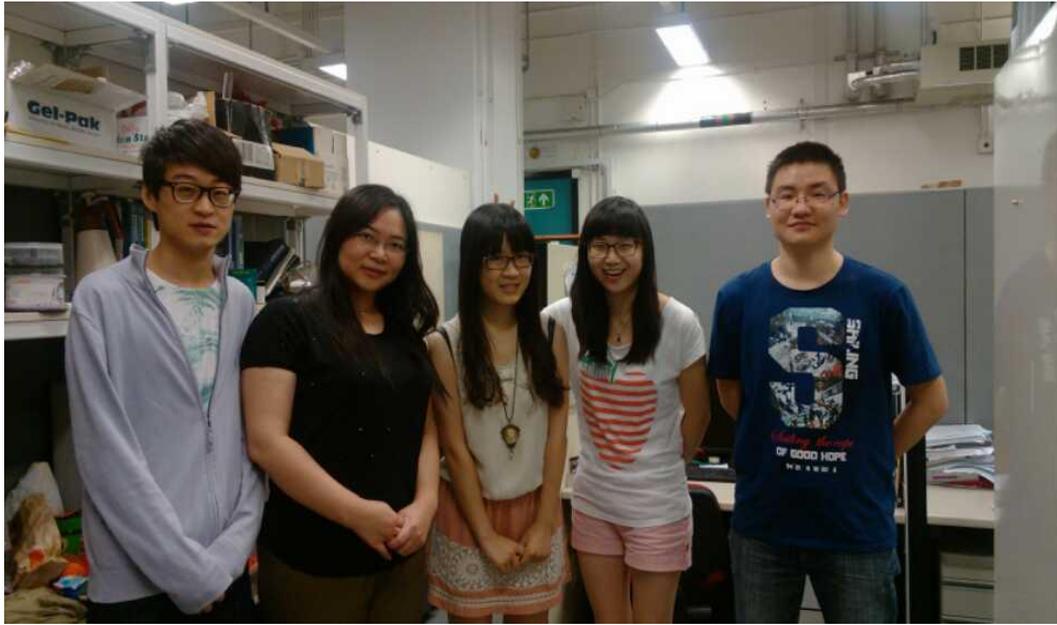
六、致謝

本次研習誠摯感謝prof. Lee Yi-Kuen實驗室內的工作夥伴（圖二十三、圖二十四）於日常生活幫忙與照顧以及專業討論，包括(1)與Mr. Kashif Riaz、Mr. Zhao Cong進行資料蒐集、執行細胞實驗、進行共軛焦顯微鏡（Confocal Microscope）受訓、一起參加每週三BIEN seminar以及生物實驗上的問題討論，(2) 感謝Mr. Wan Lap Yeung進行DRIE蝕刻和SCS PDS-2010 coating儀器使用的教學，(3)與Mr. Wei XU、Ms. Shenhui Ma、Mr. Zhao Cong一起參與NFF訓練，(4)與Dr. Hooman Shagoshtasbi、Mr. Rui XU、Gordon Tsz Shing Lau和Muhammad Saad Gill的問題討論(5)謝謝Ms. Ice Chan和Ms. Amy Lau對職聯繫及報到細節幫忙。

特別感謝prof. Lee Yi-Kuen本次研習的邀請、研習期間其關心與解惑以及Mr. Zhuonan Miao詳細的解說有關MEMS演進和實驗室相關研發的歷史並解釋流體力學和工程學上的問題，讓職能較快進入狀況，並於研習期間收穫豐碩。



圖二十三、實驗室夥伴合影中間為prof. Lee Yi-Kuen。



圖二十四、實驗室夥伴合影。

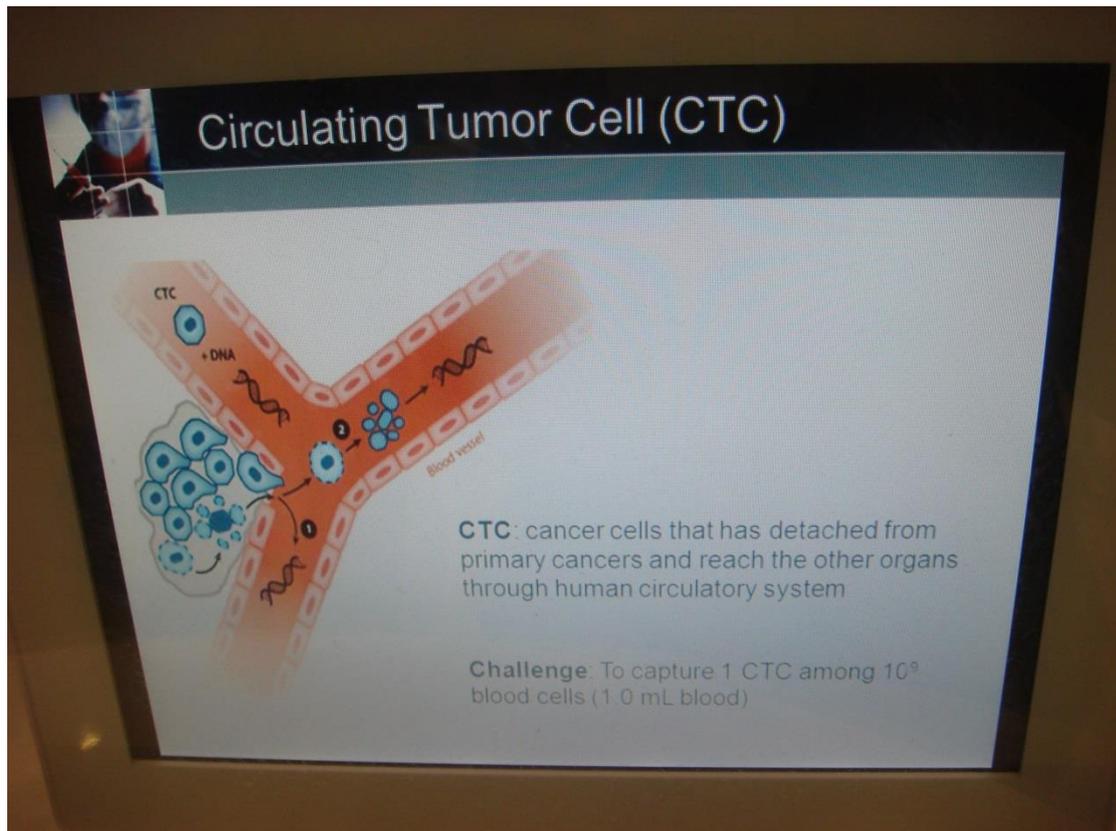


Fig. 1 Circulating Tumor Cells (CTCs).

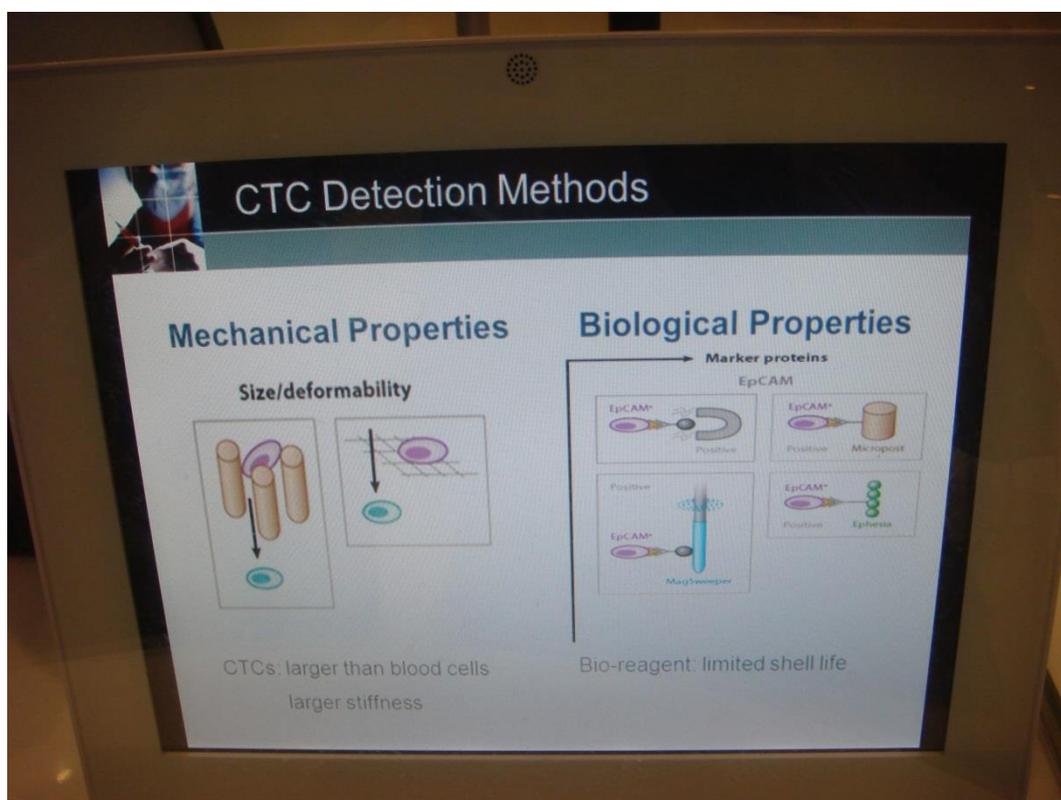


Fig. 2 CTC Detection Methods.

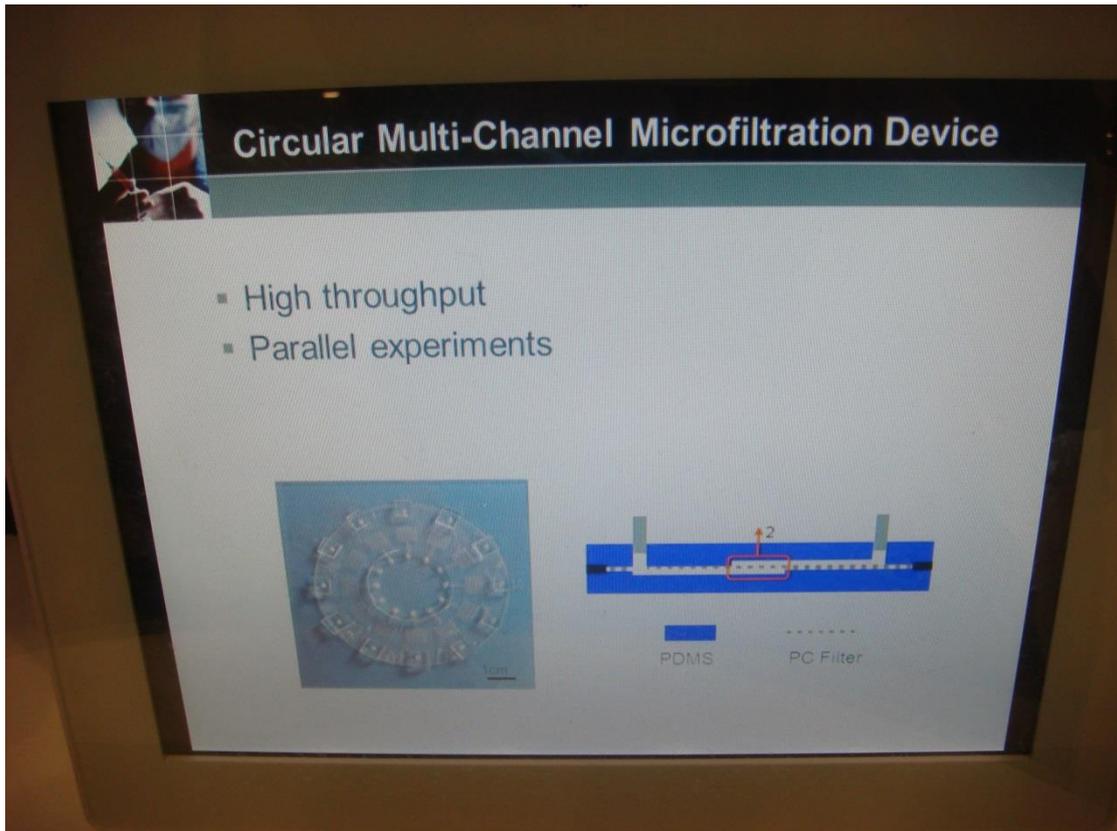


Fig. 3 Circular Multi-Channel Microfiltration Device.

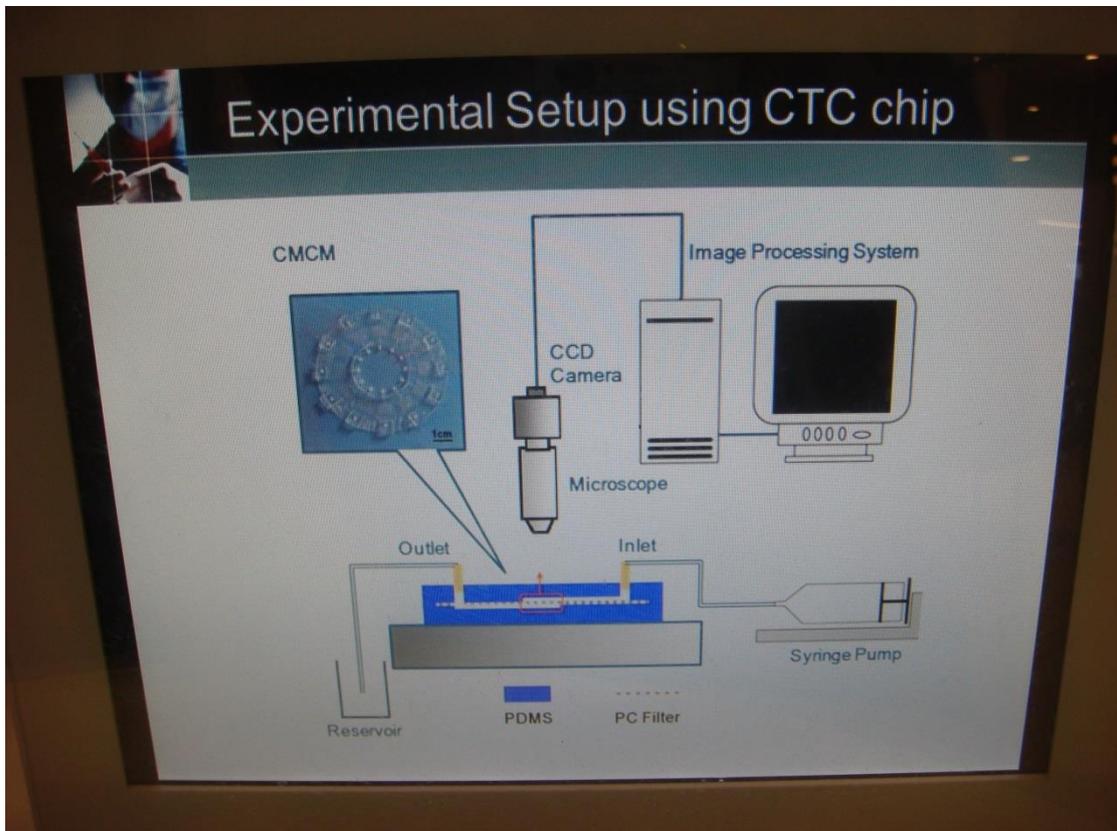


Fig. 4 Experimental Setup using CTC chip.

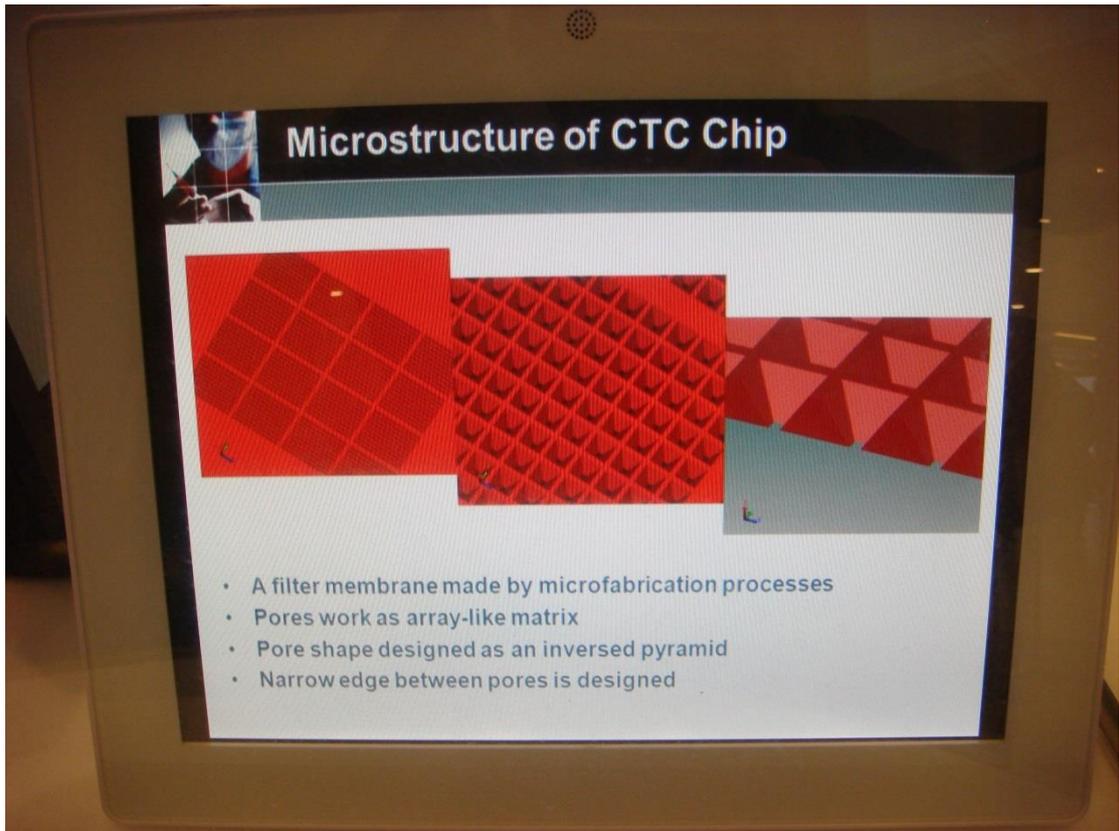


Fig. 5 Microstructure of CTC Chip.

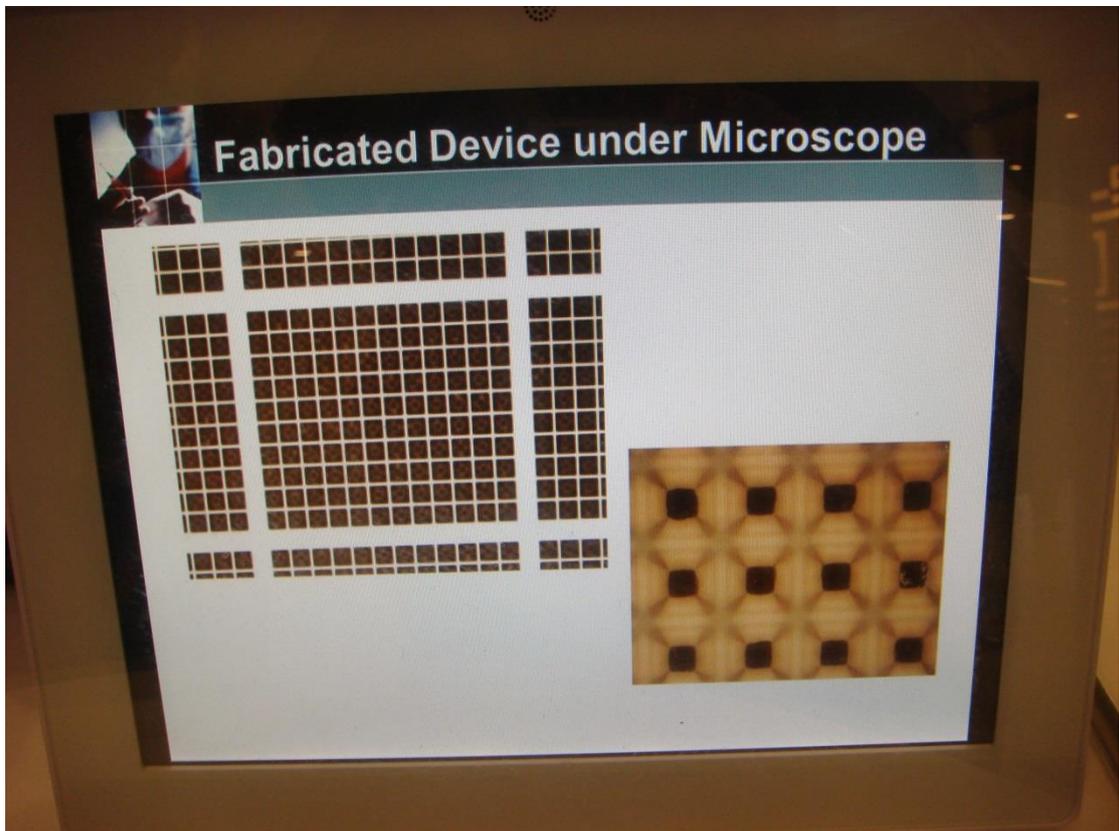


Fig. 6 Fabricated Device under Microscope.

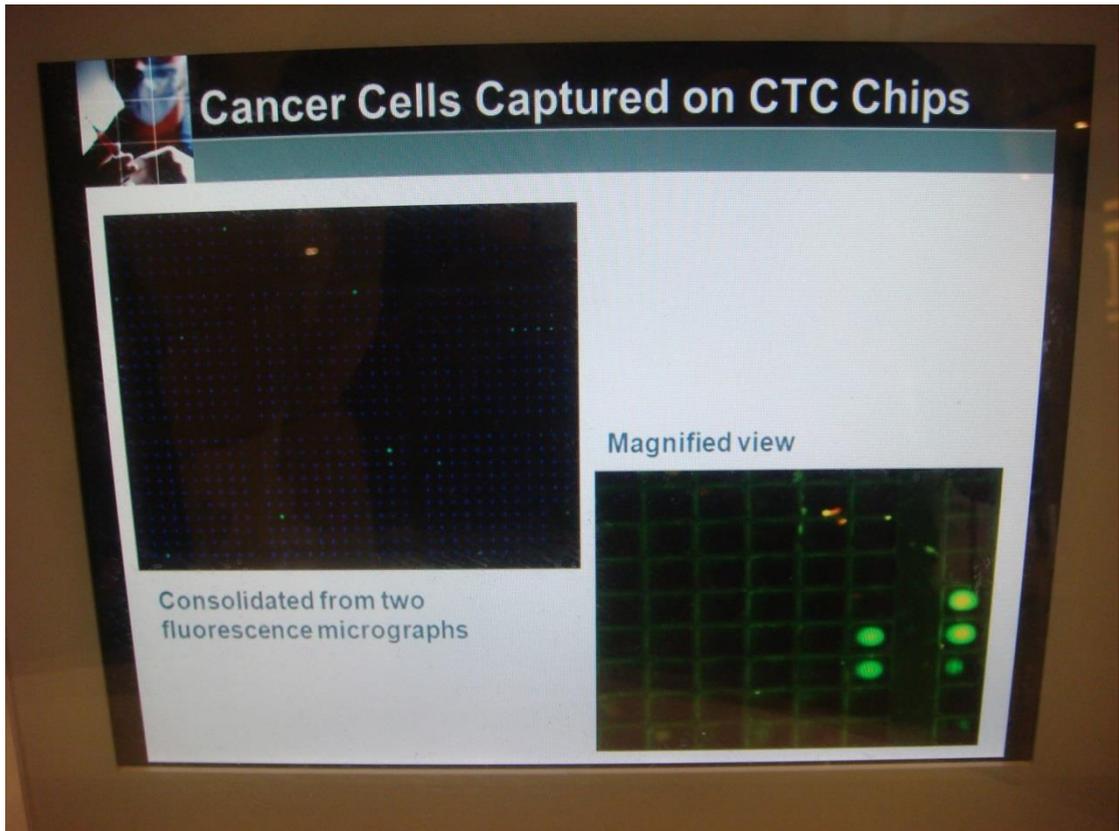


Fig. 7 Cancer cells captured on CTC Chips.

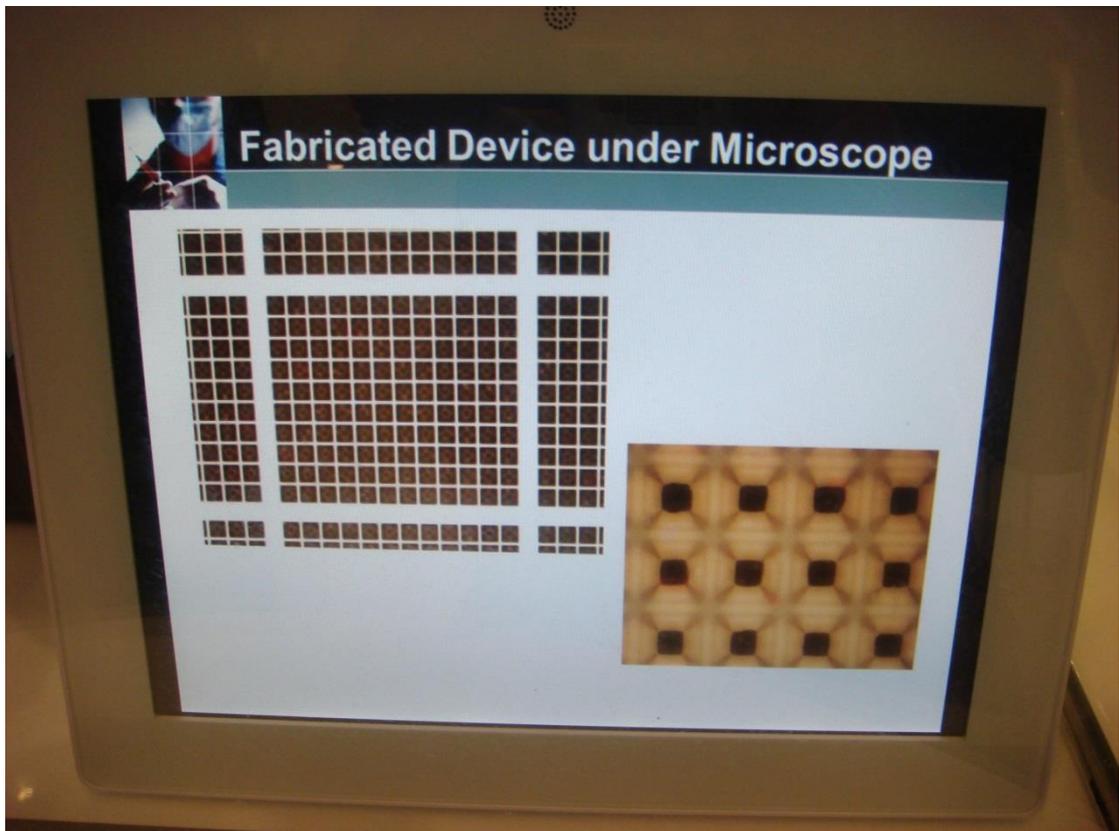


Fig. 8 Fabricated Device under Microscope.



Fig. 9 Microfluidic CTC Chip for Cancer Diagnostics.

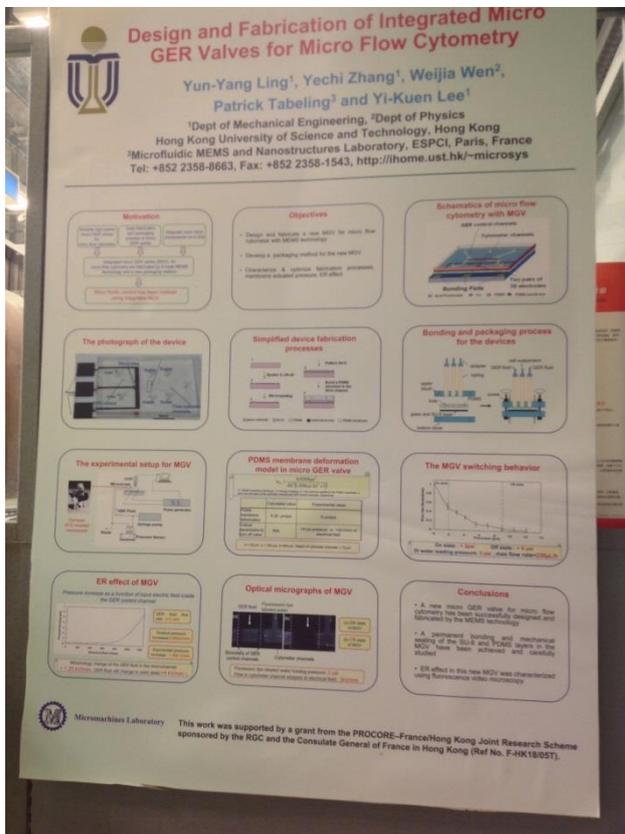


Fig. 10 Design and Fabrication of Integrated Micro GER Valves for Micro Flow

Cytometry.

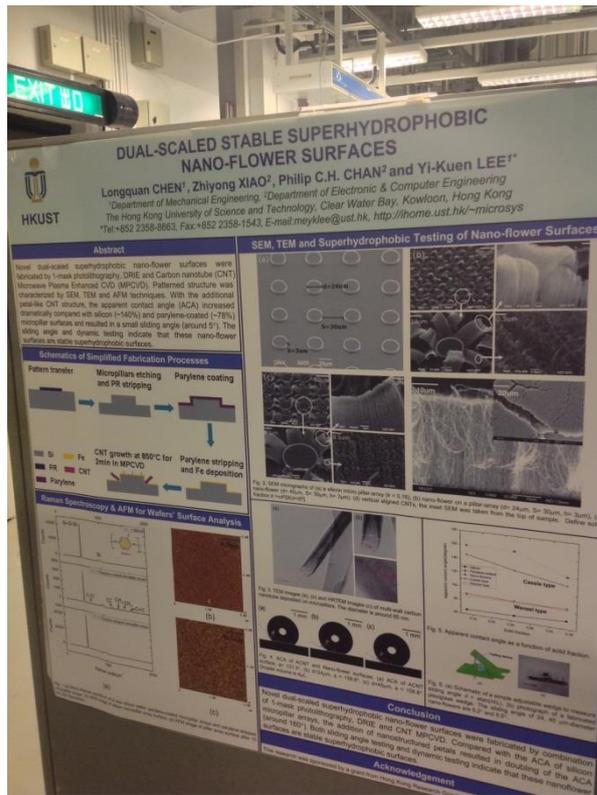


Fig. 11 Dual-Scaled Stable Superhydrophobic Nano-Flower Surfaces.

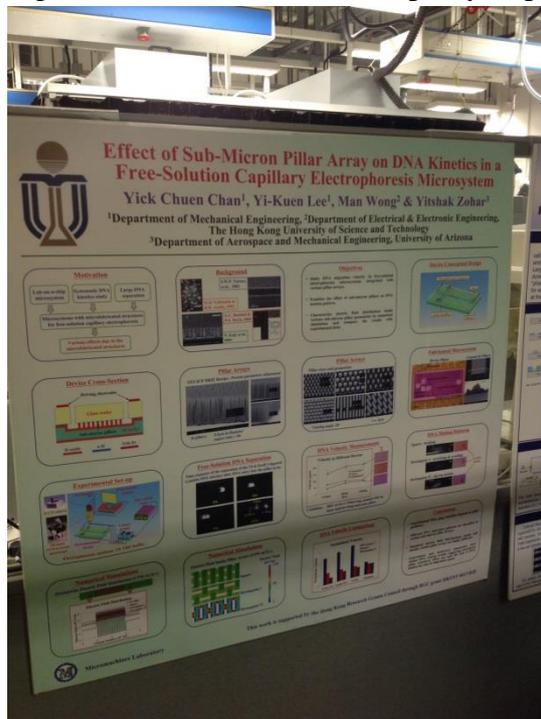


Fig. 12 Effect of sub-Micron Pillar Array on DNA Kinetics in a Free-Solution Capillary Electrophoresis Microsystem.

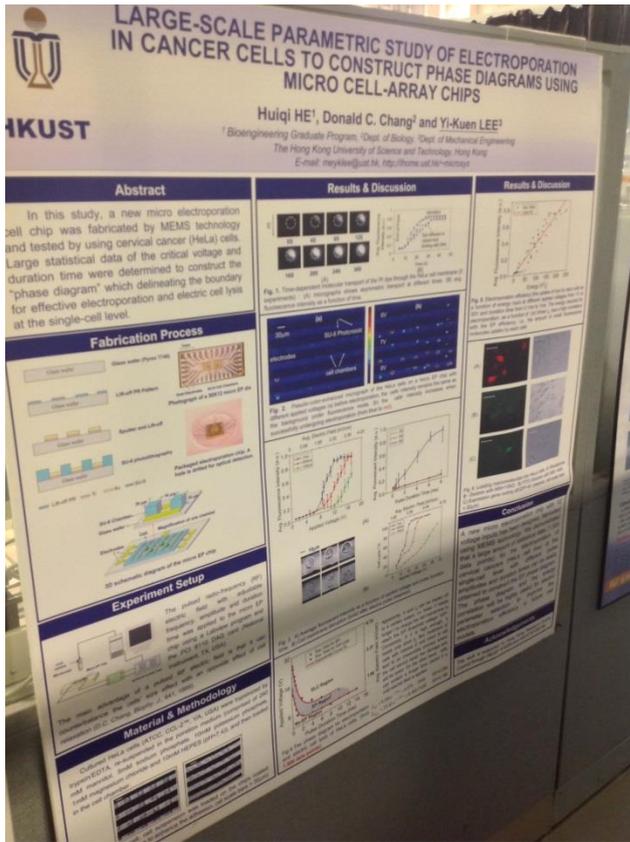


Fig. 13 Large-Scale Parametric Study of Electroporation in Cancer cells to Construct Phase Diagrams Using Micro Cell-ArrayChips.

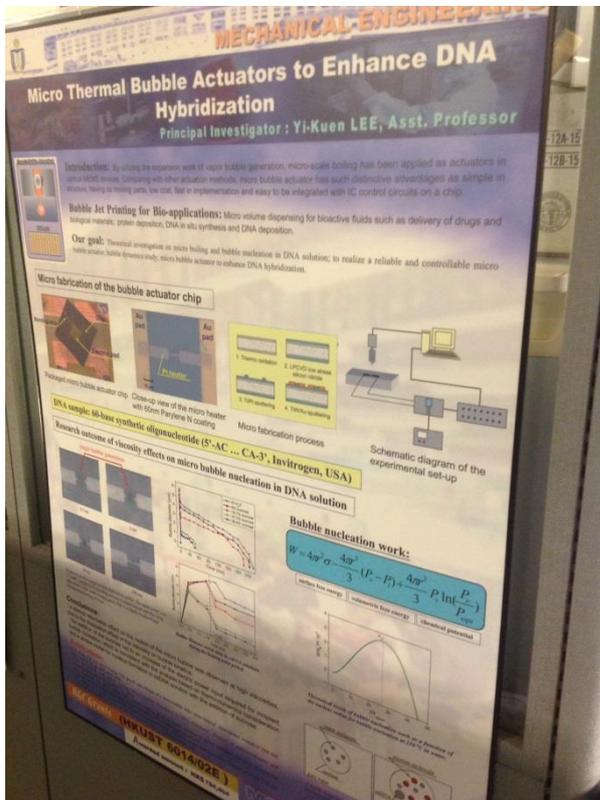


Fig. 14 Micro Thermal Bubble Actuators to Enhance DNA Hybridization.

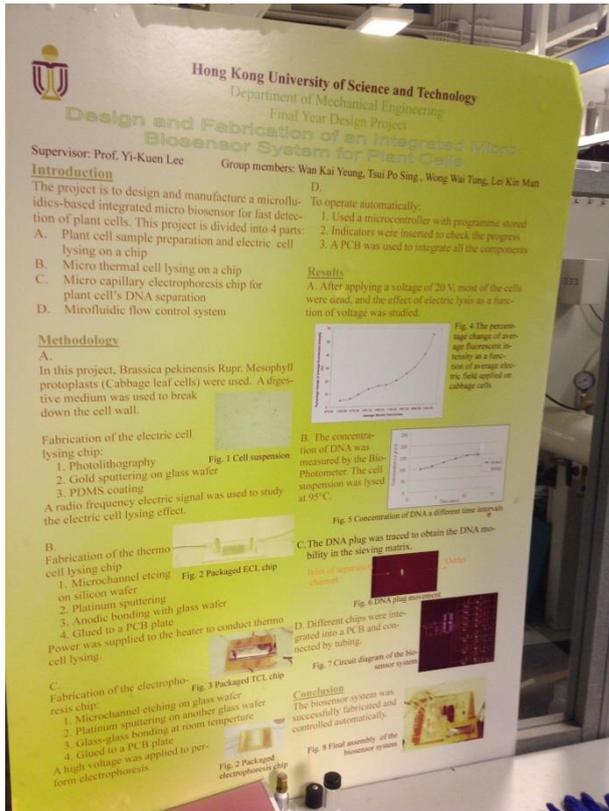


Fig. 15 Hong Kong University of Sciaccia Technology.