

下一波生物感測器發展現況與趨勢

The 21st Century Biosensors Developed Status and Prospects

林明瑜、蕭在莒、林群倫、蕭程允、陳文逸、楊裕雄

Ming-Yu Lin, Vicent Hsiao, Chun-Lun Lin, Cheng-Yun Hsiao, Wen-Yih Chen, Yuh-Shyong Yang

生物感測器融合生物醫學與工程科技於一爐，隨著工程科技發展日新月異，微製造技術已趨成熟，微小化生物感測器的技術發展遂趨向滿足快速、穩定、操作方便、高專一性及高靈敏度等理想要求，也因而廣泛地應用於醫學檢驗診斷、藥物篩檢、食品、農業、環境監測與軍事防禦等用途，不僅與日常生活息息相關，更受到產學界與一般大眾的高度重視。本文將介紹未來極具發展潛力的四項技術：滾動核酸放大技術、多晶矽奈米線場效電晶體、微米環形共振腔以及共振波導生物感測器，其分別在發展生物分子辨識放大與檢測元件上扮演重要角色。

This report describes and discusses the biosensor technologies that will play an important role in the practice of medical diagnostics, drug screening, food industry, agriculture industry, environmental trace analytes detection, and biological warfare in the 21st century. This includes promising technologies for the development of biosensors with advantages of high sensitivity, high specificity, high stability and user friendly. Four technologies will be presented, including rolling circle amplification technology, polysilicon nanowire field-effect transistor, microring resonator, guided-mode resonance transistor.

一、前言

人類是由細胞組成的巨大有機體，人體與環境之間由厚度約 10 微米之上表皮細胞 (epidermis) 所隔絕保護，使身體內部免於受到外界環境眾多的有害化學物、細菌、甚至病毒之影響。人體內各器官系統藉著眾多生化產物作用，且透過人體內一套令人嘆為觀止的精密平衡系統，完美地操控體內的生化物質，例如各種電解質、葡萄糖、蛋白質、神經傳導物質之平衡濃度，以維持生理系統之正常運作，因此利用分析血液、尿液等體液來作為診斷病

人之依據是常見的醫療行為。目前主要的醫學中心大部分是由醫院內所設置之生理檢驗中心，以中央實驗室的模式提供院內之檢驗需求。檢驗設備近年因大量採用電腦自動化設備，大都滿足醫療上對檢驗結果之高靈敏度、高專一性及高處理量之需求，雖然如此，對「即時 (real-time)」及多種標的 (multi-biomarkers) 平行檢驗還是有強烈需求。

自從人類基因解讀計畫 (human genome project) 解開基因密碼開始到現在超過十年的時間，科學家試圖尋找更新的技術來檢測生物分子，而通常技術的限制在物理和化學的演進上。目前全球想要從原

本的醫療保健的體系朝向個人醫學 (personnel medicines) 的方向發展，而生物晶片配合基因體醫學則是一個相當方便的工具。生物晶片依功能來分有「生物感測器」與「微處理晶片」兩類，感測晶片因為上面固定 DNA、基因與蛋白質等不同的探針而有不同功能，也可以進一步發展成多點同時檢測的微陣列晶片。微處理晶片則是將處理檢體的程序或最後分析程序在結構與空間上作功能性的增強，毛細管電泳技術和微實驗室多功能處理晶片 (lab-on-a-chip) 是其應用的技術。其中生物感測器由於結合了來自生物分子高專一性的特色、精密感測元件所帶來的高靈敏度，以及現有微電子電路設計製作、微光學設計製作、半導體製程相容等成熟產業所帶來的高穩定度，使得生物感測器可符合某些重要量測的需求，因而能廣泛地應用在醫事診斷、藥物篩檢、食品、農業、環境監測與軍事防禦等用途。

二、生物感測器及其架構

第一代生物感測器為 Clark 於 1960 年代初期使用酵素電極的概念出發，最後由 Yellow Springs Instrument 公司於 1979 年產生第一個血糖測試用產品，其後由 MediScense 開發出家用型血糖檢測器。時至今日血糖檢測技術之高專一性已發展相當成熟，可在短時間內完成檢測，並可隨身攜帶，但是針痛的感覺也讓其他光學或磁學技術的研發者有機會來取代。第二代生物感測器則同時在抗體等生物分子和轉換器 (場效電晶體 (field-effect transistor, FET)、光纖感測器 (fiber-optic sensor, FOS)、壓電晶體 (piezoelectric transducer, PZT) 與表面聲波 (surface acoustic wave, SAW) 等) 作研發。目前第二代技術尚未成熟，現今市面上較為成熟的是 Pharmacia 的 BIAcore 分析系統，其利用表面電漿共振 (surface plasmon resonance, SPR) 的光學偵測技術來瞭解分子間作用和一些動態反應。而產業界積極研發的第三代生物感測器，則強調即時偵測，透過 BioMEMS 的技術與陣列式技術的突破，以及相關三項物件的整合技術，未來生物感測器仍有相當大的發展空間。

生物感測器的架構分為三部分 (如圖 1 所示)：生物辨識分子 (如核酸、酵素抗體、微生物、細胞、生物材質等) 固定於感測晶片、訊號轉換平台 (將檢測物中的血糖、膽固醇、離子等化學物質轉換成電子或光學訊號) 和檢測元件 (利用光學、壓電技術、電化學、溫度、或電磁等物理和化學技術的傳感器)。其中所具備的關鍵技術主要在於：(1) 生物辨識分子的設計與放大；(2) 依需求，如靈敏度、專一性、穩定度、環境耐受性以及市場性，選擇適當檢測元件；(3) 搭配檢測元件所設計的訊號轉換平台 (如免疫分析法可以利用不同酵素受質選擇電化學、呈色法、冷光法、螢光法)；(4) 檢測元件介面處理以固定生物辨識分子。關鍵技術的組合主要目的在於提供具有高專一性、高靈敏度、易於操作檢測的生物感測器。一般而言，生物辨識分子提供生物感測器專一的特性，藉由生物分子與傳感器介面處理，將訊號傳遞至傳感器放大訊號以增進靈敏度。另外，結合液體操控系統如微流體晶片的設計，將生物分子濃度分析出來，完成樣品注入與結果輸出 (sample in, answer out) 的理想。另一方面，隨著多重待測物品的需求，微陣列晶片設計提供樣品一次注入多重檢測的結果輸出 (samples in, answers out)，完成微實驗室多功能處理晶片的理想。

三、下一波微小化生物感測器發展現況

本文所介紹的四項技術分別為滾動核酸放大技術 (rolling circle amplification, RCA)、多晶矽奈米線場效電晶體生物感測器、微米環形共振腔

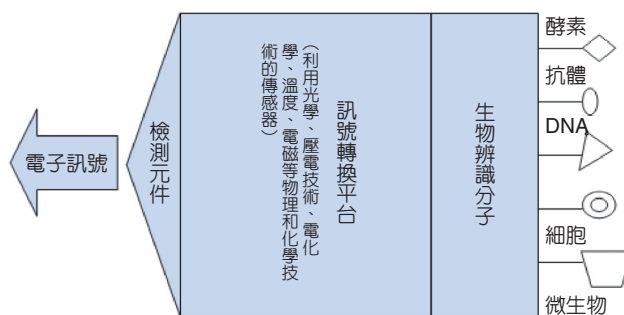


圖 1. 生物感測器架構。

(microring resonator) 生物感測器，以及共振波導 (guided-mode resonance, GMR) 生物感測器。滾動核酸放大技術以簡易、低成本、常溫下針對病毒作檢測。多晶矽奈米線場效電晶體生物感測器 (polysilicon nanowire field-effect transistor, polysilicon NW FET)，以矽奈米線做成的生物感測器，目前已開發出化學與酸鹼等感測器，且未來如果可在材料選取與製程的定位和排列上加以改進，則可提升生物感測器 (resonance) 的靈敏度。微米環形共振腔生物感測器，此為表面電漿共振生物感應器的運用，可以用全反射方式進行光強度量測、角度探測、波長探測，或以干涉方式量測相位變化等方式來檢視表面電漿的反應，以達到快速、高靈敏度及大量平行篩檢的效果。共振波導生物感測器則利用半導體技術製作一次波長光柵結構，並利用其產生的窄帶高反射率之效果，及其光柵表面區域之高敏感度，具有免標定 (label free)、微型化 (mini size)、可高通量 (high through put)、易與其他半導體元件接合、高訊雜比 (high quality)、高穩定性與即時偵測 (real time) 之優點。透過這些技術的精進和整合，可以讓目前的檢測技術 (不管是生物分子、或是機器本身) 朝向微小化、精確化與快速方便等趨勢發展。

1. 滾動核酸放大技術於蛋白質的檢測

研究人員致力於追求一個具有高穩定性與靈敏度的生物感測器。在發展檢測專一性蛋白質方法上，實驗室最常用的是酵素免疫分析法 (enzyme

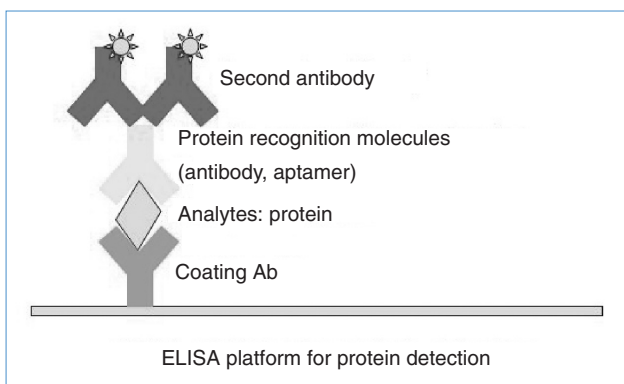


圖 2. 酵素免疫分析法的架構。

表 1. 蛋白質分析方法的比較。

	Immuno-PCR	ELISA	RCA
Incubation temperature	3 steps temperature control in each cycle	Room temperature, and/or 37 °C	Room temperature
Precise temperature cycle control	Required, normally 25 – 30 cycles	Not required	Not required
Machine design	Complicated	Simple	Simple
Device cost	Relatively high	Relatively low	Relatively low
Signal amplification	Exponentially, 2 hours	Limited, 4 hours	Proportionally, 1 hours
Applications	Proteins and Nucleic acids	Proteins	Proteins and Nucleic acids

linked immunosorbent assay, ELISA)，如圖 2 所示，藉由與標定酵素的二次抗體之結合可將第一抗體訊號放大，然而此方法受到立體空間障礙與在第一抗體上有限之二次抗體辨識位置 (epitopes) 的影響，放大倍率有限。另一方面，為了有效放大蛋白質檢測信號，乃結合傳統之聚合鏈反應與免疫分析法，遂使免疫聚合鏈反應技術 (immuno-polymerase chain reaction, Immuno-PCR) 因應而生。免疫聚合鏈反應結合 PCR 核酸放大的優勢與抗體專一性之辨識，能將蛋白質的檢測進一步經 PCR 放大。然而 PCR 反應須經三次溫度重複升降的精密溫控系統，無形中增加高靈敏生物感測器在設計上的困難，尤其是利用電性量測的生物感測器 (如電化學傳感器、或奈米線場效電晶體傳感器) 若重複升降溫，將明顯影響生物感測器的穩定性。

滾動核酸放大技術的發展將提供蛋白質感測器更佳選擇，一方面放大與抗體末端相接的單股 DNA 進行 DNA 聚合反應，放大 DNA 訊號，另一方面又能在室溫或 37 °C 恆溫反應，不需精密溫度控制，可解決原本發展 PCR 核酸放大生物感測器於溫控需求的挑戰。如表 1 中比較相關蛋白質的分析方法，不同方法各有其優缺點，而滾動核酸放大技術在於提供一項可以恆溫放大待測訊號的方法，其發展起端主要來自於某些特定聚合酶，如 Phi 29 DNA

polymerase 能夠一方面以單股環狀 DNA 為模版，固定在晶片表面的互補 RCA 引子延長，另一方面又能將末端原本互補的雙股 DNA 解開，並利用 T4 gene 32 蛋白質穩定單股 DNA，使得單股環狀 DNA 模版不停往新合成 DNA 的 3' 端滾動 (圖 3)。由於 Phi 29 DNA polymerase 能在恆溫下 (如室溫或 37 °C) 進行 DNA 聚合，因此 RCA 反應在不需精密溫控裝置下便可反應，就能延長 DNA 訊號。

在 RCA 的反應中，單股環狀 DNA 模版是啟動 RCA 反應起始的必要條件，因此相關研究人員紛紛設計適合的單股環狀 DNA 模版，作為具專一性辨識的生物分子。一旦單股線形 DNA 模版遇到待測物的 DNA 互補形成環狀，啟動 RCA 反應延長單股 DNA，此新合成之單股 DNA 具有重複序列 (repeated sequence) 的特性，藉由和奈米磁粒子鍵結的短鏈 DNA 互補，繼續形成雙股 DNA，聚合的奈米磁粒子在磁場感測儀器下，可測得待測 DNA 3.7 pM⁽¹⁾。此外，將 RCA 引子固定於生物晶片上，可以同步開發微陣列生物晶片，由相關研究⁽²⁾ 顯示，利用 RCA 檢測蛋白質濃度，其靈敏度可以優於傳統 ELISA 技術 1000 倍以上。

由於快速多重檢測是現今生物感測器的發展趨勢，利用毛細管上固定不同種類病毒的 DNA 引子，如傳染性造血組織壞死病毒與傳染性貧血病毒，加上針對病毒 DNA 序列具高度專一性的環狀 RCA 模版的設計，以 RCA 技術放大 DNA 訊號，微螢光檢測系統能夠檢測微量病毒的 DNA，同時又能達到高專一性與高靈敏度的特性。

2. 多晶矽奈米線場效電晶體生物感測器之應用

在後基因體時代，隨著人類基因體草圖的解讀完成與蛋白質體學的日趨重要，基礎醫學研究帶動了生物醫藥相關產業的研發，許多疾病因子陸續地被發現，從而衍生出對應這些疾病的標識物，相對的檢驗項目也大量產生，因此發展高靈敏度、即時、快速、準確、可大量篩選、甚至是個人化的檢驗方法，將是未來醫學檢驗的主要發展趨勢。因此如何有效運用目前已成熟或發展中的技術來開發新的檢測平台，亦是極具挑戰跨領域整合性的研發課題。

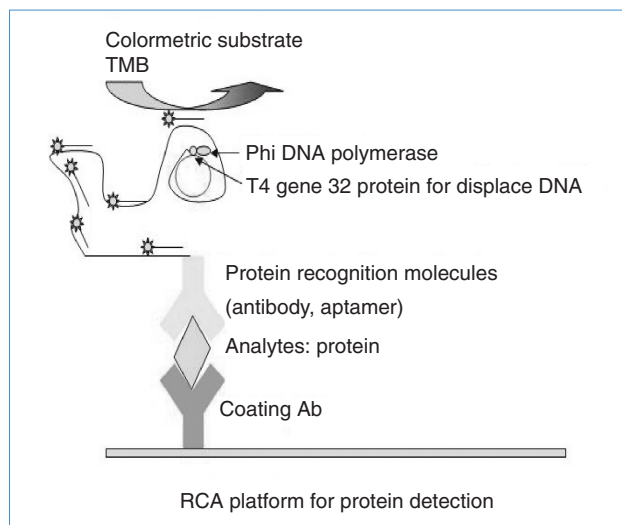


圖 3. 酵素免疫分析法的架構。

近幾年許多相關的生物感測器陸續被報導，如 SPR、石英微天平生物感測器 (quartz crystal microbalance, QCM)、懸臂樑 (cantilever) 以及以 FET 為架構的 CNT FET 和 nanowire FET⁽³⁻⁶⁾，其中奈米碳管場效電晶體 (CNT FET) 和奈米線場效電晶體 (nanowire FET) 因具有生物體容易標定、可即時偵測、高靈敏度等多項優點，受到許多研究團隊的重視，並以此作為研究重點。其中又以哈佛的 Lieber 研究群在 nanowire FET 領域上所作的最具代表性，他們是第一個在國際期刊 Science 上發表以 nanowire FET 作為奈米生物感測器的團隊，並在 2001 年至 2006 年期間相繼發表多篇具有代表性的論文，其中包括成功地藉由 nanowire FET 來量測多種醫學上的重要物質，包括 DNA、癌症標誌物、單一病毒的偵測和神經傳導物質等多項重要指標物，也藉由 nanowire FET 作為新藥開發的平台。他們的努力確定了 nanowire FET 在未來醫學感測及新藥開發上將扮演重要角色，因此如何取得大量 nanowire FET，將是目前急需解決的問題。

本研究團隊與交通大學電子工程研究所林鴻志教授目前正進行合作，提出以 spacer-wall technique 製作 nanowire FET 的方法⁽⁷⁾。該技術可結合半導體製程大量製作 nanowire FET，並藉由半導體技術來改善元件特性，製作方式如圖 4 所示。首先，在矽晶片 (silicon wafer) 上成長 SiO₂ 和 Si₃N₄ 作為介電

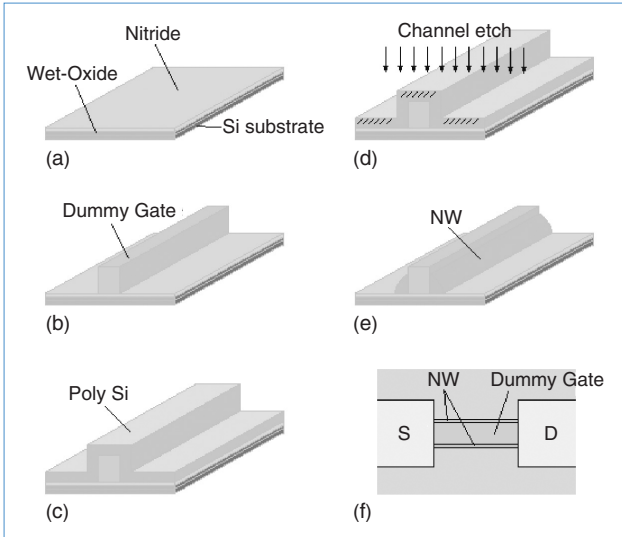


圖 4. Poly-silicon nanowire FET 製作過程示意圖。

層，接著在介電層上製作一個 dummy gate，之後覆蓋上多晶矽層，並以蝕刻方式吃掉多餘的多晶矽層，同時在 dummy gate 兩邊形成多晶矽奈米線 (圖 5)，此半導體奈米線就可作為 nanowire FET 的感測部分。

在該研究中使用 Keithley 4200 半導體量測儀作為量測機台，對於 streptavidin/avidin⁽⁸⁾ 和 dopamine⁽⁹⁾ 進行初步探討。首先，我們將 biotin 經過表面固定化修飾固定到奈米線表面，再藉由 biotin 對 streptavidin/avidin 的鍵結能力進行生物感測，當慢慢增加溶液中的 streptavidin 濃度時，可發現隨著帶負電荷的 streptavidin 從 167 fM 至 1.67 nM 時，電性慢慢的減少 (圖 6)。而當加入帶正電

表 2. 生醫檢測光電技術及其測量參數⁽¹⁰⁾。

Technique	Measured parameters
Ellisometry and polarimetry Absorption spectroscopy	Spectrum polarization dependence
Elastic scattering	Intensity; angular, wavelength and polarization dependences; correlation length
SPR	Intensity, phase, peak position, polarization
Phosphorescence	Intensity, wavelength, polarization state, lifetime
Raman scattering	Intensity, peak position, polarization state
Guide-wave resonance evanescent wave	Intensity, resonance frequency, mode profile, intensity, spectrum
Interference	Intensity, phase

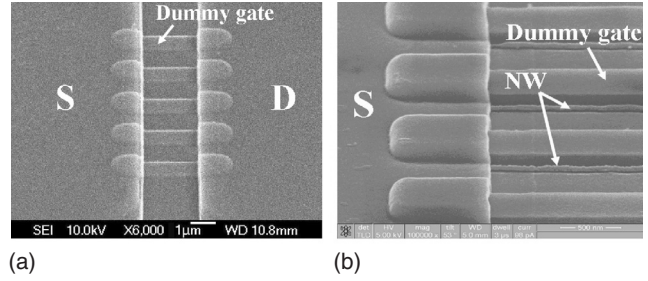


圖 5. 掃描式電子顯微鏡下的奈米線影像。(a) 圖中顯示五條平行排列的 dummy gate，(b) 箭頭指示 dummy gate 與奈米線 (NW) 的相關位置圖。

荷的 avidin 時，電性行為正好相反，這是由於負電荷會造成 N-type 電晶體的電性減少，而正電荷會造成電性增加的結果。接著我們將 boronic acid 經由固定化技術固定到奈米線表面，進行化學感測，可發現隨著 dopamine 濃度的增加 (從 1 fM 至 1 pM)，電性慢慢地減少，這是由於 dopamine 與 boronic acid 進行化學反應時會產生一個負電荷，因而造成電性慢慢減少 (圖 7)。由此我們初步證明：經過修飾的多晶矽奈米線對於 dopamine 和 streptavidin/avidin 有相當靈敏的感測效果，未來將進行更多的生物感測實驗，以朝臨床測試邁進。

3. 微米環形共振腔生物感測器

光學生物感測器相對於傳統非光學感測器具有多項優點。一是高靈敏度，光學生醫感測有潛力以單一光子達到偵測單一分子的終極靈敏度。此外，不同的波長訊號可透過同一光傳導路徑傳送而不互

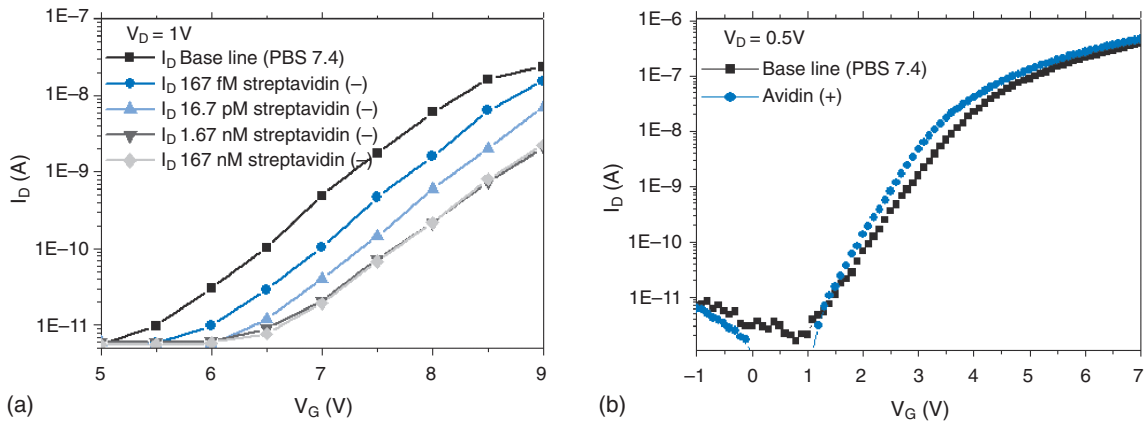


圖 6. 藉由已知的 biotin-avidin/streptavidin 生物模型來驗證多晶矽奈米線的感測能力。(a) 當增加 streptavidin (從 167 fM 至 1.67 nM)，由於 streptavidin 在 pH 7.4 的溶液中帶負電荷，因此造成 *N*-type 的電晶體電流下降；(b) 相對的，當增加 avidin 於元件上時，由於 avidin 在 pH 7.4 的溶液中帶正電荷，因此造成 *N*-type 的電晶體電流上升。

相干擾，光學感測結合表面奈米金屬粒子，以利用表面訊號增進拉曼散射 (surface-enhanced Raman scattering) 效應，達到極低濃度的特定分子辨識偵測。表 2 為利用光電技術作為分類依據的檢測技術。

以下介紹一種光電感測方法—「微米環形共振腔」之生醫感測技術，這類技術同時兼具高靈敏度及微小化之優勢，可與平面光波導元件與半導體主、被動元件整合在矽基板上，成為一獨立智慧型偵測器。若與光學導管 (optical catheter) 結合，更有潛力成為手術中體內即時檢驗之重要利器。

微型共振腔利用環形光波導元件對於光波長高度選擇性，以及對環形區表面約數十奈米範圍內環境折射係數變化的高敏感度來作為檢測的基礎。如圖 8 所示為一垂直耦合之結構，下層為一進一出之兩條直線光通道，進光透過光耦合 (optical coupling) 進入上層環形共振腔，當達到穩定態時，只有滿足此一尺寸特徵及周圍環境折射係數之共振單一模態之窄頻光存在共振環內，在直線出光通道可測得此一模態的特性光譜。利用偵測生物分子如抗原，與固定在共振腔表面之抗體高度選擇性結合，所造成的表面約 $10^{-3} - 10^{-5}$ 之折射係數單位 (refractive index unit) 之改變，此一微小折射係數變化將改變共振模態頻率。由出光通道末端之光譜掃描，而得到共振頻率偏移量或偵測光強度變化值正

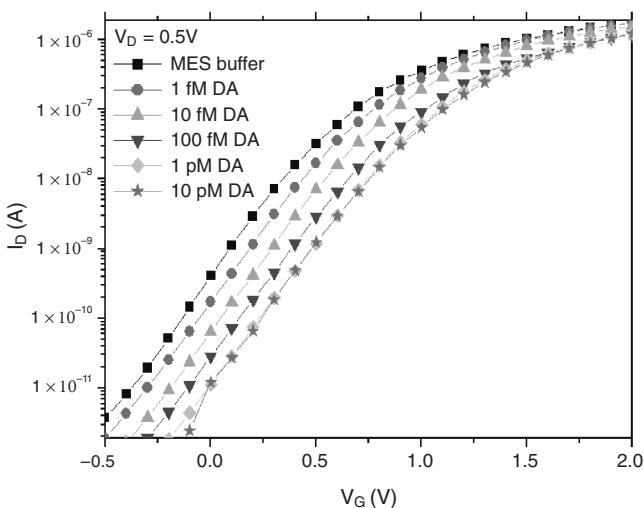


圖 7. 在不同 dopamine 濃度下的元件電性圖。

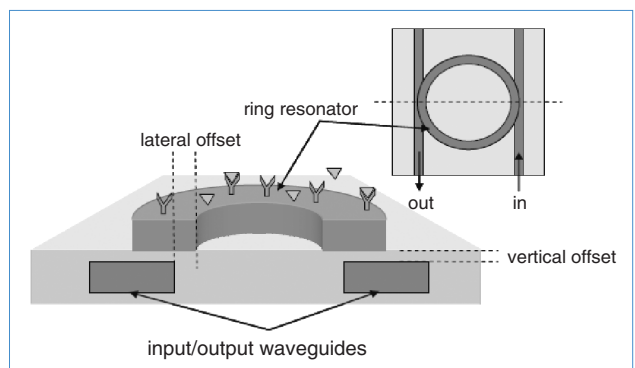


圖 8. 微米共振環之剖面結構⁽¹¹⁾。

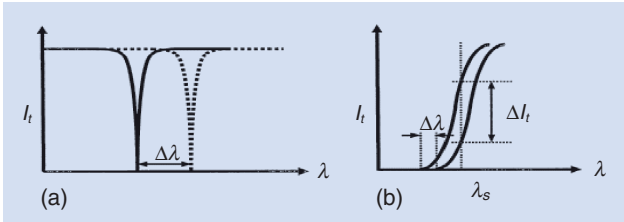


圖 9. 微米共振環之訊號偵測模式。(a) 光譜掃描模式，(b) 光強度模式。

比於待測分子在環形共振腔之表面覆蓋濃度 (圖 9)。除了濃度定量外，微米共振環也可量測抗體-抗原或單股互補 DNA 之動態反應 (圖 10)。

由於微米共振環材料 (例如矽) 與環境 (例如水溶液) 之折射率溫度係數不同，為避免溫度變化造成共振頻率偏移，進而影響濃度變化之偏移，故須在整個系統恆溫的情況下量測。但若用在病人體內即時檢測，則必須發展一套溫度補償系統。

在光通訊領域常用的解決方式，是在 cladding layer 選擇與 core 材料符號相反及大小相近之折射溫度係數，以抵消兩者溫度變化所造成共振頻率飄移。但在生醫感測應用上，水性溶液常是 cladding layer，core 材料常是矽，我們的作法是另外放置一參考微米共振環，使其不接觸待測物，則其輸出強度飄移可作為所有其他共振環之修正。

4. 共振波導生物感測器

共振波導檢測法基本上是運用一組經設計光柵

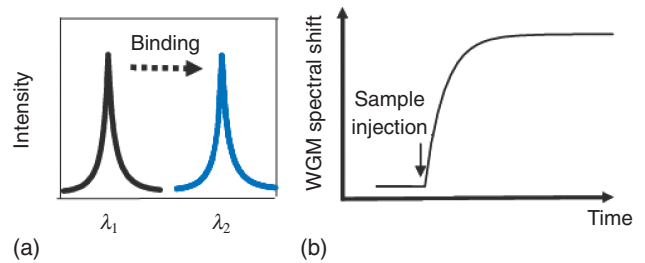


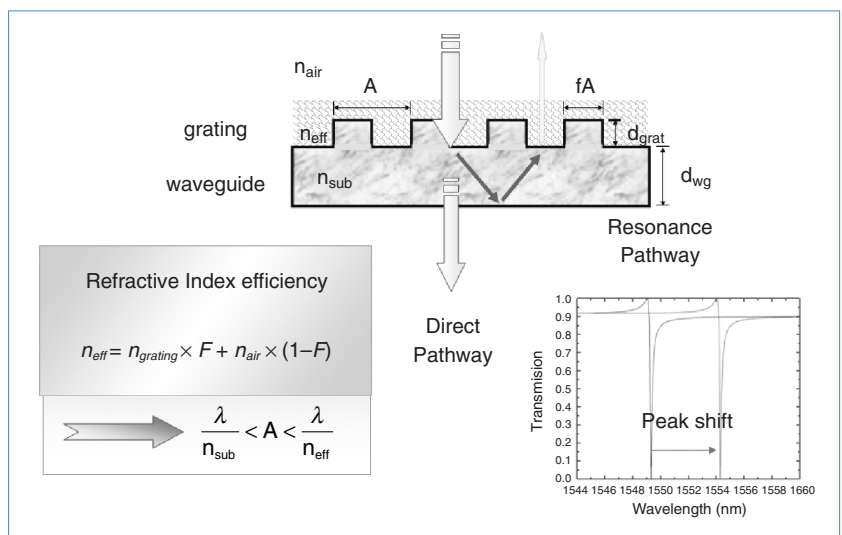
圖 10. 抗體-抗原結合動態可由光譜位移對時間的關係獲得。

及光波導所組成的光學元件，其運用原理主要是藉由表面等效折射率的改變，因而使波導中的邊界條件改變，同樣的在波導中傳遞的光波也會因邊界條件改變而產生波長標移 (wavelength peak shift, WPS) 的光學特性 (圖 11)。利用偵測生物分子，如 DNA 固定在表面，便可與互補 DNA 以高度選擇性的雜交作用結合，所造成的波長飄移改變量，即為表面生物分子層厚度之改變量，由光通道末端之光譜掃描而得到波長偏移量正比於待測分子在其表面所形成的厚度變化。由於共振波導具有許多優點，如不需螢光標定、檢測快速、可大量製造、高通量，甚至可以半導體製程達到微小化、與其他半導體結合、偵測物大小不受限制，近年已經做到大面積壓印出微製程的基因晶片產品⁽¹²⁾，如圖 12 所示。

近來已有大批將共振波導運用於生醫檢測方面的研究，以及專對其中物理現象作深入探討者，自 2001 年始便有利用 2D 共振波導結構作為生物探針

圖 11.

共振波導檢測法之原理架構。



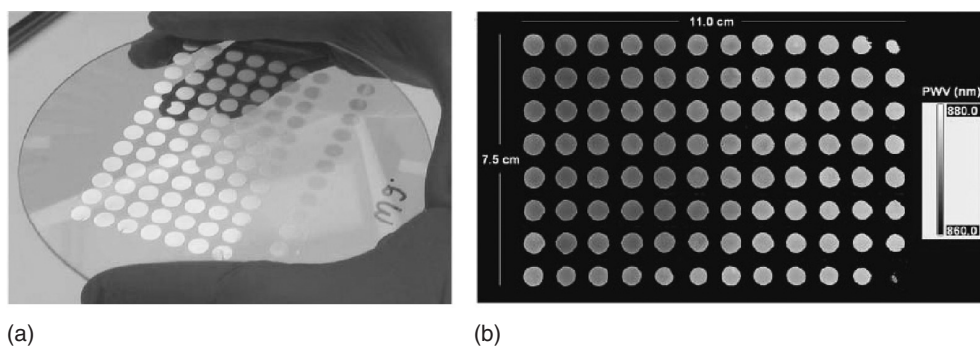


圖 12.
以大面積壓印出的 GMR
微陣列。

量測大分子蛋白質 IgG 接合之研究，以消除入射光源偏振狀態的影響⁽¹³⁾。

後續研究甚至改變共振波導結構，以 1D 為設計主軸，開始致力於發展微陣列 micro-array 大面積微製程，再更換不同基板材料與壓印材料，藉由晶片表面不同溶液的更換 (bulk-shift)，在共振波導晶片表面生成已知折射率的大分子聚合物 (surface-shift)，當一層一層介電質膜生成後，則可檢測其對應的共振波長飄移，進而尋找出適當的製程材料，以製作高靈敏度、可大面積壓印製成的光學檢測器。

至 2006 年共振波導微陣列壓印技術發展成熟後，偵測的生物分子從大分子蛋白質到抗原、抗體 IgG，當擷取不同真實生物細胞的蛋白質作結合實驗時，除了分辨互補及非互補性蛋白質之間的差異性外，更可提供不同種生物間遺傳差異度與建立物種樹 (specie tree) 的資訊⁽¹⁴⁾。除此之外，探討共振波導生物晶片表面的物理機制也已展開。除了利用離子濺鍍機 (sputter) 使介電質膜在晶片表面以一維方向作變化，可實際量測到共振波長漂移量為一線性關係⁽¹⁵⁾。運用數值模擬，可以了解晶片表面的光場分布情形對檢測器感測能力之影響⁽¹⁶⁾；搭配光纖檢測技術，即可將傳統龐大的光學檢測系統變成微晶片檢測系統。上述研究皆顯示共振波導感測器作為微小化生物感測器的無窮潛力。

四、結論與展望

現階段商業化的生物感測器主要應用在農業、醫學、食品產業和環保上，雖然產品開發相當多元，但是突破性的技術卻不多。台灣目前超過 65

歲以上的老年人口比例已經接近 11%，因此老人居家照護以及慢性病的問題都凸顯這方面檢測技術的重要性，生物感測器在整體醫療保健和照護平台系統的建立則扮演著相當重要的角色。無論基礎的體溫計、血糖計、血壓計、傳輸資料的無線醫療晶片，甚至後端整體電子醫療服務平台系統都需要許多生物感測器，因此如何有效、安全、方便的量測便是技術研發上亟需突破的地方。技術研發不斷的進步，大多是使用微機電技術與材料來改良感測器表面的構造，以增加檢測樣品的活性和穩定度。但是近來有許多研究則著重於微流體系統的改良，微流體的設計與封裝技術在整個系統上扮演相當重要的角色，因為透過微流體的空間系統設計可降低檢測樣品的使用量，加速反應速度，有效提升探針分子的活性，且讓偵測的精確度增加。

本文中介紹的四項技術皆是可以加速商品化的技術。滾動核酸放大技術可在常溫且低成本的流程下快速檢測病毒。奈米場效電晶體改進了感測器的靈敏度，使得檢測範圍更廣泛。而共振波導生物感測器則利用台灣半導體技術已趨成熟的優勢，製作一次波長光柵結構，其具有高敏感度、免標定、微型化、可高通量等特色。最後衰減式全反射感測器則是加速檢測最重要的一項技術。除此之外，石英晶體微平衡法的系統改良、微米環形共振腔的元件進步，都使最後開發的商品有加乘效果。生物感測器的應用廣泛，甚至由照護機器人及娛樂電子寵物等都可發現商品化生物感測器並不一定需要高深的技術才會有好的產品出現。最重要的是，如何瞭解人們的需求，整合出最具創意、特色或需求的产品。台灣在半導體和相關製程技術的優勢，更足以發展高價值之生物感測器。科技始終來自於人性，

繼賽亞基因之後，台灣和全球大多朝向技術專業去開發，甚至提倡個人醫學等，這雖是未來發展趨勢，但並非所有企業都可開發成功，還有賴生物資訊和系統生物學的開發與成熟，甚至涉及個人基因的隱私權和倫理道德問題等，所以台灣應尋找自己的新契機，開發適合中小企業研發的生物感測器。

參考文獻

1. M. Stromberg, J. Goransson, K. Gunnarsson, M. Nilsson, P. Svedlindh, and M. Stromme, *Nano Lett.*, **8** (3), 816 (2008).
 2. E. L. McCarthy, T. J. Egeler, L. E. Bickerstaff, M. P. da Cunha, and P. J. Millard, *Anal. Bioanal. Chem.*, **386**, 1975 (2006).
 3. J.-in Hahn and C. M. Lieber, *Nano Letters*, **4**, 51 (2004).
 4. F. Patolsky, G. Zheng, O. Hayden, M. Lakadamyali, X. Zhuang, and C. M. Lieber, *PNAS*, **101**, 14017 (2004).
 5. W. U. Wang, C. Chen, K.-h. Lin, Y. Fang, and C. M. Lieber, *PNAS*, **102**, 3208 (2005).
 6. Y. Cui, Q. Wei, H. Park, and C. M. Lieber, *Science*, **293**, 1289 (2001).
 7. H.-C. Lin, M.-H. Lee, C.-J. Su, T.-Y. Huang, C. C. Lee, and Y.-S. Yang, *IEEE Electron Device Lett.*, **26**, 643 (2005).
 8. C.-Y. Hsiao, C.-H. Lin, C.-H. Hung, C.-J. Su, Y.-R. Lo, C.-C. Lee, H.-C. Lin, F.-H. Ko, T.-Y. Huang, and Y.-S. Yang, *Biosensors and Bioelectronics* (2008 accepted).
 9. C.-H. Lin, C.-Y. Hsiao, C.-H. Hung, Y.-R. Lo, C.-C. Lee, C.-J. Su, H.-C. Lin, F.-H. Ko, T.-Y. Huang, and Y.-S. Yang, *Chemical Communication*, accepted (2008).
 10. R. S. Marks, *et al*, *Handbook of Biosensors and Biochips.*, **1**, 414. WILEY (2007).
 11. A. Yalcin, *et al.*, *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, **12**, 148, January/February (2006).
 12. Y. Feng, A. M. Ferrie, and J. Balkrishnan, *Biophysical Journal*, **91**, 1925 (2006).
 13. B. Lin, P. Li, and B. Cunningham, *Biosensors and Bioelectronics*, **17**, 827 (2002).
 14. B. Cunningham, J. Qiu, and P. Li, *Appl. Phys. Lett.*, **89**, 123113 (2006).
 15. N. Ganesh, I. D. Block, and B. T. Cunningham, *Appl. Phys. Lett.*, **89**, 023901 (2006).
 16. K. Cottier, M. Wiki, and R. E. Kunz, *Sensors and Actuators B*, **91**, 241 (2003).
-
- 林明瑜小姐為美國紐澤西州立大學生物醫學研究所碩士，現任國家實驗研究院儀器科技研究中心副研究員。
 - 蕭在苜先生為國立清華大學材料工程研究所碩士，現任工業技術研究院電子與光電研究所專案經理。
 - 林群倫先生為國立政治大學智慧財產研究所及長庚大學基礎醫學研究所碩士，現任上智生技創投投資專員。
 - 蕭程允先生為國立交通大學生物科技學碩士，現任國立交通大學生物科技研究所博士班學生。
 - 陳文逸先生為美國奧克拉荷馬州立大學化學工程博士，現任國立中央大學化學與科學工程系教授。
 - 楊裕雄先生為美國威斯康辛州立大學生物化學博士，現任國立交通大學生物科技研究所教授。
 - Ming-Yu Lin received her M.S. in biomedical science from Rutgers, the State University of New Jersey, U.S.A. She is currently an associate researcher at Instrument Technology Research Center, National Applied Research Laboratories.
 - Vicent Hsiao receive his M.S. in materials science and engineering from National Tsing Hua University. He is currently a project manager at Electronics & Optoelectronics Research Laboratories, Industrial Technology Research Institute.
 - Chun-Lun Lin received his MBA in intellectual property from National Cheng-Chi University and M.Sc. degree in Biomedical Science from Chang Gung University. He is currently an investment specialist at Taiwan Global Biofund.
 - Cheng-Yun Hsiao received his M.S. in biological science and technology from National Chiao Tung University. He is currently a Ph.D. student in the Institute of Biological Science and Technology at National Chiao Tung University.
 - Wen-Yih Chen receive his Ph.D. in chemical engineering from Oklahoma State University, U.S.A. He is currently a professor in the Department of Chemical and Materials Engineering at National Central University.
 - Yuh-Shyong Yang received his Ph.D. in biochemistry from University of Wisconsin-Madison, USA. He is currently a professor in the Department of of Biological Science and Technology at National Chiao Tung University.