

# 人類紅血球的生物物理—原子力顯微鏡在生物醫學上之應用

## Observation of Human Erythrocyte with Atomic Force Microscopy

郭豐嘉、陳崇仁、李育香、何孟書

Feng-jia Ku, Chung-Jen Chen, Yu-Siang Lee, Mon-Shu Ho

近年來由於奈米科技的進步，將原子力顯微鏡應用在生物醫學方面的研究也日益增多，尤其是再生醫學及生醫工程上都有重大的突破。另外，科學家也希望透過生物物理的研究方式，利用各式各樣的顯微術及奈米製程技術在奈米尺度下進行生物樣品的觀測與物理化學特性的探討，希望進一步與傳統的生物醫學研究做比較，並藉此發展奈米醫學檢測技術。在本文中，我們選擇人類紅血球為觀察的生物樣品，並藉由原子力顯微術來觀測血球外貌、細胞膜的奈米機械特性及其在微流通道動態系統中的形變。希望實驗結果與生理學、病理學特徵相符。如此一來，不用繁雜的生化分析、遺傳檢查以及重複步驟檢測，僅需少許的一滴血，在相關參數資料的建立後，可於日後進一步發展為整合微流體致動器、感測器之快速檢測紅血球形變的多功能生醫平台晶片，判斷出紅血球的值是否在正常值範圍之內。

In this article, the nano-mechanical characteristics of the cell membrane and cytoskeleton of human erythrocytes were studied using atomic force microscopy (AFM). The self assembly, fine structure, cell diameter, thickness and reticulate cytoskeleton of erythrocytes on bio-compatible surfaces, such as Mica and PDMS, were investigated. The adhesive forces that correspond to the membrane elasticity of various parts of the erythrocyte membrane surface were measured directly by AFM. The deformation of erythrocytes was discussed. A comparison between methods of biochemical engineering and biophysics were discussed in this work. Liquid physiological conditions were considered throughout. Moreover, the ability of the AFM to image surfaces with resolution down to the nanometer scales were demonstrated in applications ranging from physics to cell biology. Finally we believe that this important approach and technology development will make significant contributions to the advancement of biomedical test.

### 一、前言

「奈米科技」(nanotechnology) 是目前創新科技的主流之一，其所涉及的領域之廣泛與多元性之

進展，從基本科學到應用科學，涵蓋物理、化學、生物及醫藥等，並經由橫向連結產生更多的研究與技術，引領相關科學研究的躍進。更進一步地結合奈米科學的研究與日常生活應用，已為人類生活帶

來更大的便利。

奈米科技於表面科學之研究，從早期的金屬、礦物等材質，到中期半導體等複合性材料，至今已漸趨於完備。各項奈米科技產品至今仍持續不斷地發展中，然相對於材料、光電等領域，「奈米生物醫學」之研究仍屬初期發展階段。現今各國產官學界均已投入大量資源，致力於研究發展與整合，嘗試以科學基本原理解釋生命現象之間的構聯，並建立完整理論，希冀能掌握並控制奈米材料 (nanomaterials) 之多變性與生物系統 (biological systems) 的互動反應及相容特性 (biocompatibility)。

生物樣品研究最早可追溯至 1655 年利用光學顯微鏡發現軟木塞細胞壁開始，其後因礙於儀器研究尺度限制，並無法研究細微結構。直到 1986 年原子力顯微鏡 (atomic force microscope, AFM) 發明之後，研究方向才由初期的生化反應轉變至細微結構變化的研究。而細胞的機制，如成長、分裂、分化、免疫反應及傷口癒合取決於細胞膜骨架的黏滯力和能動性<sup>(1-4)</sup>。使用原子力顯微術，將其應用在奈米尺度下觀測細胞分子行為，基座間與細胞胞器的介面特性是一個相當關鍵的因素；另外，原子力顯微術可於液態環境下 (如細胞之生理環境) 量測細胞表面形貌，是一種利用探針來量測生物分子 (如核酸) 構造的技術。因在生物樣品的研究中，各種緩衝液是不可缺少的，而原子力顯微術的液態掃描，有助於取得生物細胞活體的即時 (*in situ*) 影像，大幅提升研究的參考結果。更能利用原子力顯微鏡，量測各種奈米尺度的物理、化學性質，如鍵結力、黏滯力、橫向力、奈米壓模探討、細部結構及表面特性的研究等<sup>(5, 6)</sup>。此外，原子力顯微術另一優勢是可使用探針來測量樣品局部的特性 (如硬力與張力)，特別適用於奈米尺度下軟物質之研究 (如紅血球)。

血液檢查是全身健康檢查的首當依據，因為血液可反映出身體組織的健康狀態。部分遺傳性疾病，如鐮刀型貧血症會造成紅血球形狀的改變，進而影響攜氧量；另外，寄生蟲造成的疾病，如瘧疾原蟲寄生發育過程，會改變紅血球細胞質結構與細胞膜組成，連帶影響了形變力與攜氧量。

紅血球具有雙層磷脂質的細胞膜，疏水性細胞

骨架內主要的四聚體約為 200 nm 長，係由細胞膜內的鍵結二聚體 (spectrin dimer) 所組成，藉由複雜的匯合鍵結橫跨過蛋白質鑲嵌於脂質層上，細胞膜包覆著體積固定黏稠的細胞質，且不具細胞核，細胞變形力與細胞膜表面積、彈性 (elasticity)、黏滯性 (viscosity) 及細胞質的體積、黏滯性相關。紅血球於人體中專司運輸氧氣與二氧化碳的氣體交換，直徑大小約為 6–9  $\mu\text{m}$ ，平均生命週期約為 120 天，平均分布且循環在各動、靜脈與微血管。其中因直徑 6–9  $\mu\text{m}$  的紅血球必須穿過內徑約 2–3  $\mu\text{m}$  的微血管壁，以執行氣體交換，此時會產生巨大的形變，然後再回復原來圓盤雙面凹陷的形狀，一般相信是因為紅血球細胞骨架的高扭曲承受性和細胞膜的高彈性使然<sup>(7)</sup>，抵抗應力的主要因素來自紅血球細胞膜與細胞骨架的彈力性質。

目前已經有許多的科學家利用光學顯微鏡、雷射光鉗 (optical tweezer) 或微量吸管 (micropipette) 等方法研究過紅血球的機械性質，但紅血球的結構與特性迄今仍難了解透徹<sup>(9-12)</sup>。本文係利用原子力顯微鏡，進行紅血球的觀測與細胞膜的應力與生物醫學相關的研究結果。

## 二、原子力顯微鏡原理與結構及其在生物醫學之研究優勢

### 1. 原理與結構

「原子力顯微鏡」是偵測樣品與探針針尖的交互作用力，並利用具三軸位移之壓電陶瓷掃描器 (piezoelectric ceramic scanner)，使探針於樣品表面上掃描，利用掃描器垂直軸的微調效應及回饋電路，控制掃描過程中交互作用力不變，故探針與樣品之間的距離亦保持不變，此距離通常為數  $\text{\AA}$  ( $10^{-10} \text{ m}$ ) 到數百  $\text{\AA}$ ，藉由紀錄掃描過程垂直軸微調距離的變化，可得到樣品表面之影像。藉著控制原子間的作用力 (排斥力或吸引力) 與原子間的距離為一定值，便可獲得各式材料表面形貌的影像。以一般原子間的作用力關係，可將原子力顯微鏡區分為三種操作模式，分別為接觸式、非接觸式及輕敲式等三種操作模式。

如圖 1 結構示意圖所示，探針於樣品表面掃

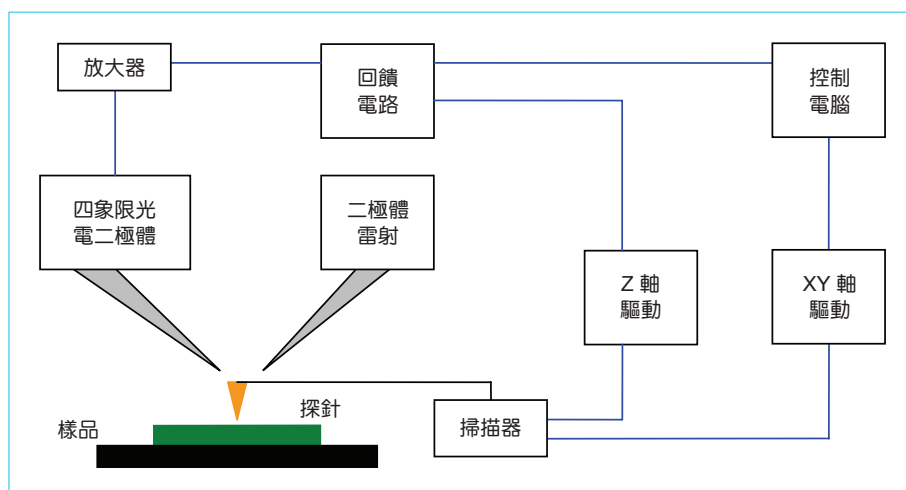


圖 1.  
原子力顯微鏡結構示意。

描，因為表面起伏造成懸臂彎曲，並利用四象限光電二極體作接受器懸臂反射雷射光訊號，將訊號經由放大器傳送到回饋電路後，傳輸訊息至壓電陶瓷掃描器與電腦紀錄。

## 2. 生物醫學上之研究優勢

現今奈米尺度的研究，光學顯微鏡已無法達到奈米尺度之研究，其他顯微鏡在生物醫學研究的應用上，因其樣品製備繁雜、高真空度要求等限制，故遠不如原子力顯微鏡合適。

生物醫學的研究，首要冀望能接近生物樣品狀態下研究觀察，故能於液態下掃描的原子力顯微鏡是十分適合做為研究生物的量測工具。此外，原子力顯微鏡在對生物大分子進行形態架構觀察的同時，亦可對生物樣品表面其他性質進行研究，如配體－受體之間作用力<sup>(6)</sup>、抗原－抗體之間的作用力<sup>(8)</sup>等。對於生物樣品表面各種相互作用力進行測量，是原子力顯微鏡的一個十分重要的功能，因為分子之間相吸引或相斥、化學鍵斷裂或形成、生物分子立體構像的改變或維持等，同時支配著生物體內的各種藥物藥理、生理現象、生化現象、離子通道的關閉或開放、酵素功能的激活或抑制等。因此生物樣品表面作用力的研究，在某種意義上就是對生命體功能活動中最根本原理的研究。這也為人類理解生命原理，提供了一個新的工具和研究手段。

近年來國內外的研究結果顯示，原子力顯微鏡在生物醫學研究中的應用具有很大潛力。若能將細

胞學、免疫學、生物化學、分子生物學、生物物理學等與原子力顯微技術有效地結合起來，將原子力顯微鏡和其他儀器設備 (如透射電子顯微鏡、掃描電子顯微鏡、雷射共聚焦掃描顯微鏡、生物質譜、核磁共振與 X 射線晶體繞射等) 有效地結合起來，相互補充、取長補短，一定會獲得很好的研究結果。

綜上所述，原子力顯微鏡在研究生物醫學上具有下列優勢：

- (1) 具原子級解析度，將生物醫學提升至奈米尺度。
- (2) 可執行液態掃描，除可減低水橋現象之影響，更可於接近生物樣品的生理狀態下 (緩衝液)，進行生物活體的即時動態觀測。
- (3) 可對生物樣品表面定點量測，獲得單點的訊息。即為針對生物樣品構造的差異，作局部量測獲得黏滯力、彈力、電荷、磁場密度等物理性質，而非整體樣品平均。
- (4) 可對生物樣品表面實施奈米操作術，如原子搬遷、細胞膜鑽孔、染色體切割等。
- (5) 發展潛力高，原子力顯微鏡作為獨立研究方法將日趨成熟且應用範圍廣泛，可預期對生物醫學的發展做出重大的貢獻。

## 三、實驗儀器與方法

本實驗原子力顯微鏡型號為 DI-Dimension

3100，使用 V 型、材質  $\text{Si}_3\text{N}_4$ 、彈力係數分別為 0.9–0.12 N/m 及 20–100 N/m 之探針，分別以「輕敲式」及「接觸式」觀察在氯化鈉生理食鹽水的紅血球。而紅血球取得後，加入乙烯二氨脂酸 (EDTA) 混合，在 4 °C 下稀釋 500 倍。另外，基板製作部分選擇雲母表面及利用 PDMS (聚二甲基矽氧烷) 製作平坦平面、「井」字型平面及微流通道設計一藥物傳輸系統，最後再針對時間變化之紅血球進行觀測。

#### 四、結果與討論

以下的結果將分別說明紅血球細胞膜的奈米力學與結構特性，以及紅血球在液態下的雲母上及 PDMS (聚二甲基矽氧烷) 的相互影響。研究中決定紅血球細胞膜的彈性參數，此彈性參數與細胞骨架有非常重要的關係。亦討論紅血球在表面上的自組裝性質，並且觀察細胞膜上產生駐波以及其對於紅血球的影響。

##### 1. 紅血球於雲母基板之結構特性

本實驗首先觀察大尺度雲母表面上之紅血球，呈現規則的自組裝六方最密堆積 (HCP) 結構 (如圖 2)，紅血球的間距平均為  $7.77 \pm 0.51 \mu\text{m}$ ，在表面上的平均細胞直徑 (測量 50 個紅血球測得知平均) 約為  $6.78 \mu\text{m}$ 。令人驚奇的是自組裝普遍存在於固態的系統，因為表面張力驅動微小的原子或使小的群聚排列，使表面能量縮減至最小，以滿足自然界能量最低的趨勢。但在生物學中，如蛋白質或其他高分子生物系統並沒有觀測到類似現象，此為首次於生物學中發現觀察到類似自我組裝的現象。表面上支撐基板部分的結構是由基板的排列和各部分的連結所限制，在本例中因雲母片表面的粗糙度僅為 1–1.5 nm，故基板型態因素可排除；每一個紅血球均視為獨立的部分，故細胞彼此的鏈結可將紅血球拉在一起形成六方最密堆積的結構。此外，紅血球平均間距為  $1 \mu\text{m}$ ，即表示紅血球表面醣外被的存在，且厚度約為 0.5 至  $0.6 \mu\text{m}$ 。

接著觀測單一紅血球，紅血球的形狀由三維原子力顯微鏡影像可看出其外形為一中央低陷的

雙凹圓盤狀。量測其細胞直徑、厚度和中央低陷處與周圍隆起處的高度差分別為  $6.94 \pm 0.43 \mu\text{m}$ 、 $1.84 \pm 0.15 \mu\text{m}$  和  $1.22 \pm 0.49 \mu\text{m}$ <sup>(7, 15)</sup>，因為表面釋放效應所造成相對於光學顯微鏡在自由空間下的觀測較大，然而卻比以往發表的原子力顯微鏡的研究數值小<sup>(9)</sup>，或許是因為這些影像是液態環境下觀測，造成細胞會很像在自由空間所觀測到的樣子。另外，雲母基板是經過戊二醛 (glutaraldehyde) 和蒸鍍多聚賴氨酸 (poly-L-lysine) 和溶液處理過的表面，使得紅血球和雲母表面形成一個微弱的鍵結，且這微小鍵結的交互作用力並不至影響細胞的形狀產生變形。本實驗同時利用原子力顯微鏡觀測紅血球黏滯效應的資訊，量測在液態下則為  $1.55 \pm 0.03 \text{ nN}$ ，進一步的量測，紅血球周圍隆起處和中央凹陷處的黏滯力分別為  $4.20 \pm 0.70 \text{ nN}$  與  $0.64 \pm 0.14 \text{ nN}$ ，如圖 3 所示。此外，當血液特殊的血漿蛋白增加，或是身體發炎時，紅血球在血管裡有時候也會平邊對平邊地堆疊在一起，通常稱之為錢串堆疊現象 (rouleaux formation)。本實驗也測得紅血球腰部的黏滯力為  $11.5 \pm 0.23 \text{ nN}$ ，如圖 4 所示。綜上所述，紅血球的細胞膜在邊緣腰部處較軟，且中央凹陷處較硬。此結果意味著人類紅血球的形變會由邊緣腰部處開始，再慢慢地延伸到中央凹陷處。

同時本實驗亦觀測到紅血球細胞膜上的駐波行為。使用輕敲式模式、矽探針半徑為 5 nm 進行掃描，輕敲細胞膜面，使其產生駐波，並用原子力顯微鏡獲取一連串의影像。在掃描振幅增加的情

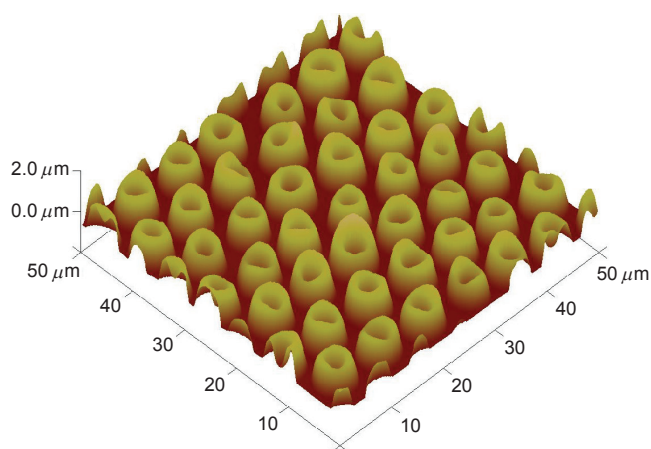


圖 2. 紅血球自我組裝 3D 立體影像圖。

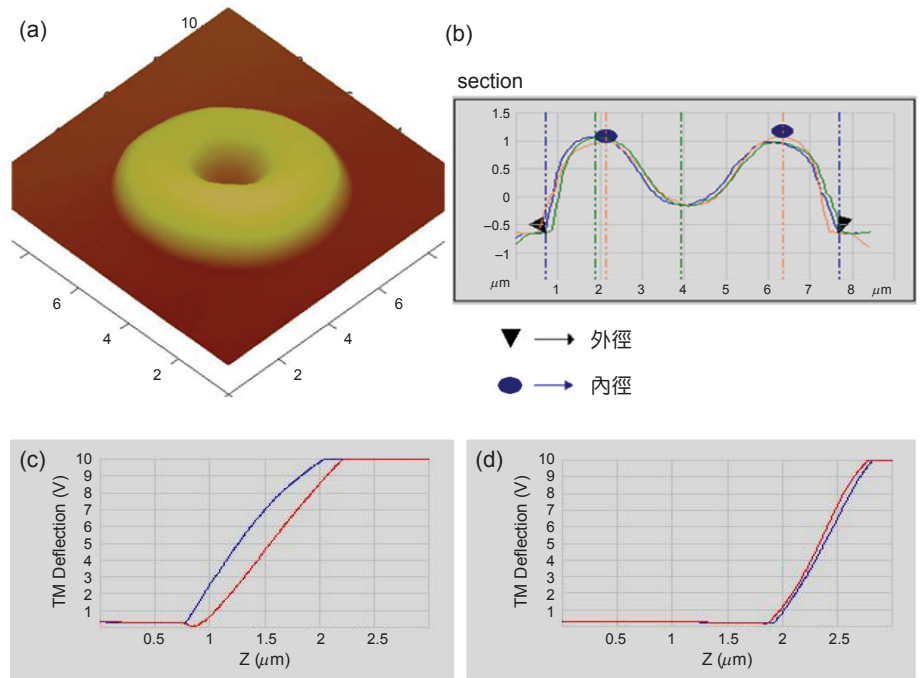


圖 3.

(a) 與 (b) 為紅血球 3D 立體影像圖與剖面分析圖，(c) 與 (d) 分別為飽和與凹陷處之力曲線圖。

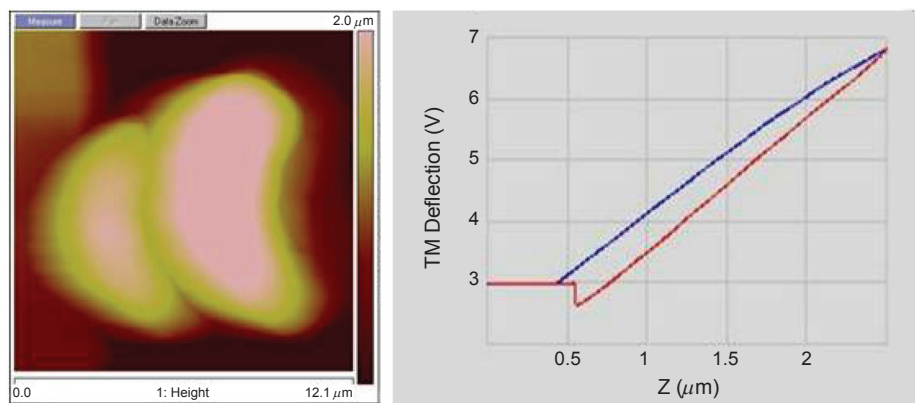
況下，以掃描速率 0.8 Hz，可觀測到膜上 20 至 30 nm 高且規則的濼波圖樣，平均行進波長為 968.6 nm，如圖 5 所示 (另為革除探針所造成的假象，本實驗改變波行進的掃描方向，結果無改變)。另外，增加掃描的速率從 0.8 至 1.0 Hz，增加行進波的長度到 1059.0 nm。掃描速率超過 1.0 Hz 後，便無法觀測到駐波的濼波高度。探針響應頻率若為 19.5 至 20 kHz，初步估算紅血球細胞膜上的行進速率約為  $2.02 \times 10^{-2}$  m/s。相信此一資料對於研究紅血球細胞膜的特性是一大突破。

前面強調原子力顯微鏡相較於光學顯微鏡可獲得細微結構之研究，圖 6 即利用原子力顯微鏡接觸

模式取得的紅血球細胞膜細微結構三維影像，一般認為突起和凹洞的皺褶是細胞膜蛋白、離子通道或細胞骨架<sup>(9, 16)</sup>，分析突起和凹洞的高度差為 0.145  $\mu\text{m}$ 。針對皺褶表面做更細微的掃描，內部具有蜂巢狀結構，此一結構被認為是由紅血球膜內蛋白和錨蛋白分子所組成的，分析蜂巢狀結構的大小分為 0.246 和 0.262  $\mu\text{m}$ 。此蜂巢狀結構相較於 Becker 等人使用穿隧式電子顯微鏡的數據發表的論文研究相比十分接近<sup>(16)</sup>，且與紅血球膜內蛋白的暗紋結合細胞骨架形成主要的四聚體長度約為 200 nm 非常符合<sup>(17)</sup>。蜂巢狀的細微結構可視為細胞骨架，而原子力顯微鏡探針的行為就像手指由細胞膜向下壓到

圖 4.

紅血球錢串堆疊 AFM 影像與紅血球腰部力曲線圖。



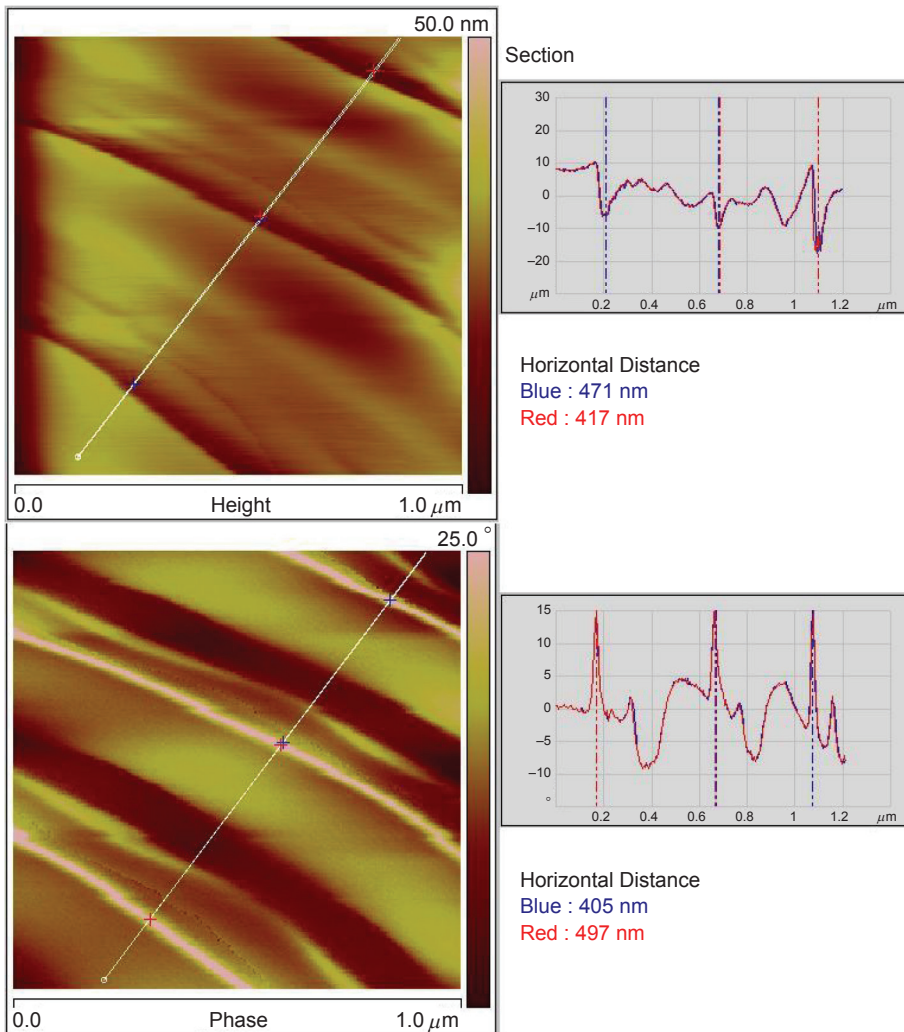


圖 5. 隨著增加 AFM 掃描振幅，可發現紅血球細胞膜產生駐波，並隨振幅變化。

細胞骨架，且薄膜厚度僅僅只有 7–10 nm。本實驗測量的數值比穿隧式電子顯微鏡所量測之數值稍大，但是因為本實驗在生物液態環境下所獲得，其可信度應不亞於先期之研究。

## 2. 紅血球於 PDMS (聚二甲基矽氧烷) 基板之結構特性

當紅血球靜置於 PDMS (聚二甲基矽氧烷) 上，並量測其突起部分及中央凹陷處之黏滯力，可得知突起部分的表面黏滯力估計約為  $1.50 \pm 0.45$  nN，而在紅血球中央凹陷處則為  $0.34 \pm 0.25$  nN。相較於將紅血球靜置於雲母片的表面上，突起部分為  $4.20 \pm 0.70$  nN，而中央凹陷處則為  $0.64 \pm 0.14$  nN。這樣的結果可輕易地發現置於雲母片上紅血球之黏滯力遠大於平置於 PDMS 上的紅血球之黏

滯力。這是因為紅血球與 PDMS 的固定性較大，推測內部蛋白質等高分子的吸附現象，改變紅血球脂質層的流動性，使得細胞膜外部硬度稍增，黏滯現象減低。綜上所述，相較於一般生物樣品放置於雲母片上，可得知 PDMS 與生物高度相容性，更適合作為原子力顯微鏡觀測生物樣品之基座。

另外設計針對紅血球簡單對稱之形狀，設計一「井」字型之 PDMS 基座，並將紅血球靜置於上，呈一「井」字型。量測其突起部分及中央凹陷處之黏滯力，可得知突起部分的表面黏滯力估計約為  $1.38 \pm 0.24$  nN，而在紅血球中央凹陷處則為  $1.11 \pm 0.46$  nN，如圖 7 所示。兩處的性質較為接近，說明此基座與樣品的作用力更高，黏滯現象更少。本實驗證明可以製作出一無任何添加化學物質且適合於原子力顯微鏡即時觀測研究之方法，大幅

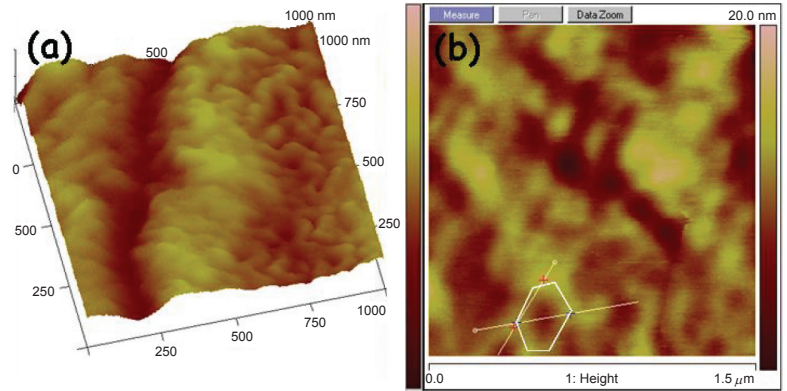


圖 6. 紅血球細胞膜細部結構圖。圖中蜂窩式結構，紅線與藍線長分別約為  $0.246 \mu\text{m}$  與  $0.262 \mu\text{m}$ 。

提昇生物樣品研究的可信度與客觀度。

為利用原子力顯微鏡做即時動態觀測，故利用 PDMS 製作微流通道，此一系統可以調節流量，控制目標物品的動作與位置等。經由「奈米操縱技術」，建立一個「幫浦－擴散藥物傳遞系統」，為一半開放式的微流通道光學與原子力顯微鏡影像。使用點滴來控制流量，並搭配奈米操縱技術來達到精準控制紅血球的位置，然後將反映藥物 (硫酸) 經由此一系統，傳遞至紅血球做即時性的反應觀

測。此結果證明「幫浦－擴散藥物傳遞系統」，可用極少量的藥物測試與生物樣品反應物在液態中做同步即時性的觀測。此系統的建立，可以控制反應速率亦可標定特定位點，更兼具速度控制、活化調節功能，如圖 8 與 9 所示。

最後，利用原子力顯微鏡對紅血球做隨時間變化的觀測，起初紅血球的外徑大小由第一天的  $6.70 \pm 0.38 \mu\text{m}$  逐日變寬，到第 7 天已經成為  $8.04 \pm 0.57 \mu\text{m}$ ，且由簡單對稱的雙凹圓盤狀逐漸變形為

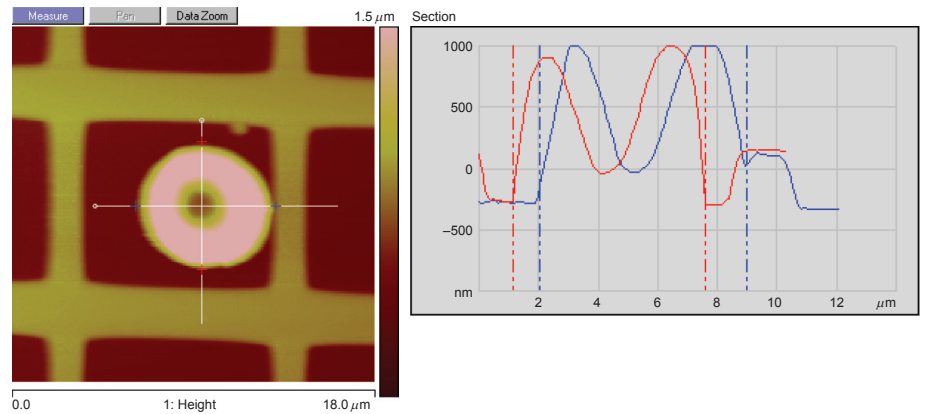
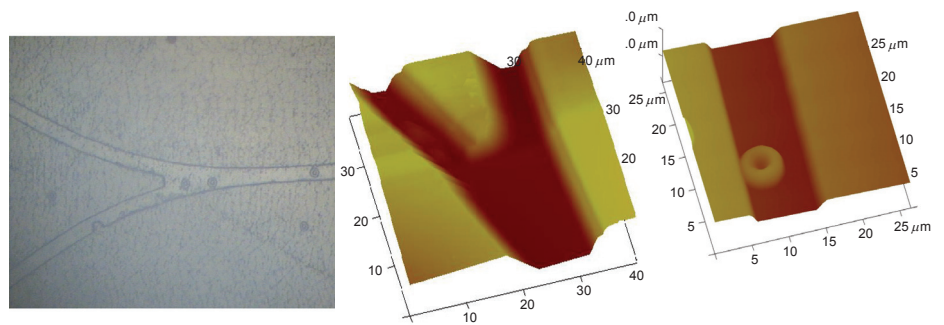


圖 7. 紅血球靜置於「井」字型 PDMS 中央凹陷處，成為「井」字型。

圖 8. 「幫浦－擴散藥物傳遞系統」，可利用 AFM 執行液態下即時動態掃描。



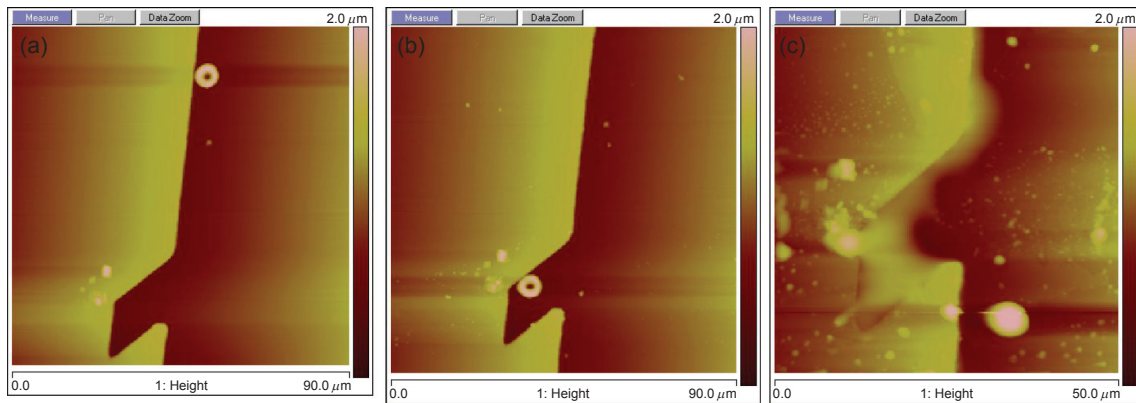


圖 9. 紅血球在微流通道中移動之影像，至定位後加入硫酸做即時反應之觀測。

鋸齒狀，如圖 10 所示。這是因為過程中必須加入生理食鹽水，而導致濃度逐漸升高，到了第 6 天已經析出鹽類，第 7 天表面已成為鋸齒狀；而黏滯力部分則由第 1 天量測  $5.81 \pm 0.20$  nN 隨時間增加到第 5 天減低為  $0.43 \pm 0.07$  nN，證明與基座結合性更佳，細胞膜的性質也越變越硬。然而到第 7 天，紅血球表面黏滯力指數成長至  $7.71 \pm 0.20$  nN，推論是因細胞膜以及其細胞骨架無法維持其內部穩定性，導致緊密之細胞骨架網絡崩解而致。

## 五、結論

總結來說，本研究證明原子力顯微鏡可用來量測奈米力學特性及紅血球細胞膜之結構，更可在奈米尺度擷取表面的影像，因此原子力顯微鏡在細胞生物領域來說可為一重要之工具。

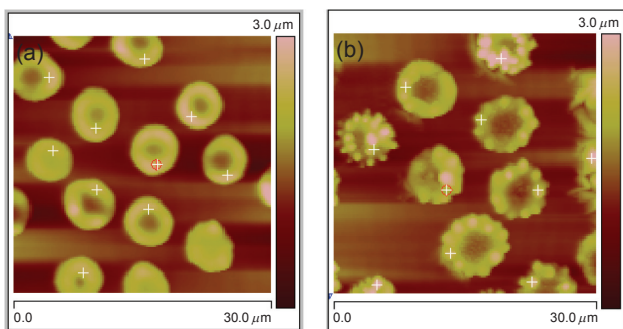


圖 10. 紅血球隨時間變化影像：(a) 第 1 天，(b) 第 7 天。

## 參考文獻

1. B. Geiger, *Biochim. Biophys. Acta*, **737**, 305 (1983).
2. P. H. Manreat, *Biol. Cell*, **64**, 261 (1988).
3. S. P. Denker and D. L. Barber, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **14**, 214 (2002).
4. R. Baron, *Anat. Rec.*, **224**, 317 (1989).
5. G. Binning, H. Rohrer, C. Gerber, and E. Weibel, *Phys. Rev. Lett.*, **49**, 57 (1982).
6. E. L. Florin, V. T. Moy, and H. E. Gaub, *Science*, **264**, 415 (1994).
7. A. W. L. Jay, *Biophys. J.*, **15**, 205 (1975).
8. B. C. Parbin et al. *Physicochemical and Engineering Aspect*, **143**, 53 (1998).
9. R. Nowakowski and P. Luckham, *Surf. Interface Anal.*, **33**, 118 (2002).
10. M. Takeuchi, H. Miyamoto, Y. Sako, H. Komizu, and A. Kusumi, *Biophys. J.*, **74**, 2171 (1998).
11. A. Touhami, A. Othmane, O. Ouerghi, H. B. Ouada, C. Fretigny, and N. Jaffrezic-Renault, *Biomol. Eng.*, **19**, 189 (2002).
12. M. Dao, C. T. Lim, and S. Suresh, *J. Mech. Phys. Solids*, **51**, 2259 (2003).
13. H. Wang, R. Bash, J. G. Yodh, G. L. Hager, D. Lohr, and S. M. Lindsay, *Biophys. J.*, **83**, 3619 (2002).
14. S. Sen, S. Subramanian, and D. E. Discher, *Biophys. J.*, **89**, 3203 (2005).
15. Y. C. Fung, *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*, 2nd ed., New York: Springer, 109 (1993).
16. W. M. Becker, L. J. Kleinsmith, and J. Hardin, *The World of The Cell*, 5th ed., New York: Benjamin, 770 (2000).
17. G. Pazdzior, M. Langner, A. Chmura, D. Boguslawska, E. Heger, A. Chorzalska, and A. F. Sikorski, *Cell. Mol. Biol. Lett.*, **8**, 639 (2003).



郭豐嘉先生為國立中興大學物理研究所博士班學生。

Feng-jia Ku is currently a Ph.D. student in the Department of Physics at Nation Chung Hsing University.



陳崇仁先生為國立中興大學物理碩士。

Chung-Jen Chen received his M.S. in physics from Nation Chung Hsing University.



李育香小姐為國立中興大學物理碩士。

Yu-Siang Lee received her M.S. in physics from Nation Chung Hsing University.



何孟書女士為美國賓州大學物理學博士，現任國立中興大學物理系暨奈米科學研究所教授。

Mon-Shu Ho received her Ph.D. in physics from Pennsylvania State University, USA. She is currently a professor in the Department of Physics and Institute of Nanoscience at National Chung Hsing University.