

Instruments Today 2023 Q3

科儀新知



創新腦科學與應用

Innovative Brain Science and Applications

【人物專訪】

高雄長庚醫院 華瑜特聘講座教授

236

ISSN 1019-5440

Mitutoyo

以精密量測技術貢獻社會

NEW
Products



▲ 座標測定機

更多詳細資料



光學尺 ▶



NEW
Products



◀ 現場型
座標測定機

輪廓形狀 ▶
及表面
粗度測定機



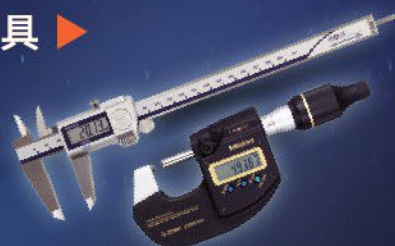
NEW
Products

NEW
Products



◀ 高精度CNC
影像測定機

測定工具 ▶



35th

傳承 創新 跨越

台灣三豐儀器
www.mitutoyo.com.tw

GMM 均華精密

台灣半導體先進封裝

精密取放設備領導品牌

主要新產品 • 多面檢查晶粒挑撿機 6S Inspection Chip Sorter

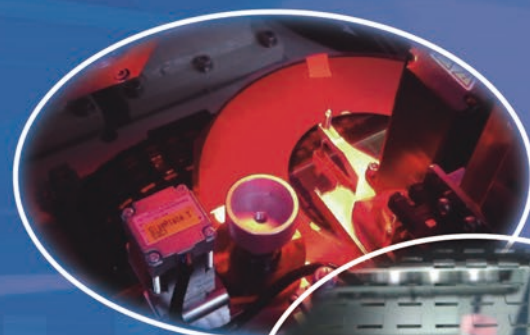
• 扇型封裝高精度黏晶機 Fan Out Die Bonder

• 晶圓級雷射刻印機 Wafer Backside Marking



KB-9xxx series High Speed Fan Out Die Bonder

- Bonding accuracy <3um
- Available to fan out / PoW / PoP Process
- Switchable flip function for face down/face up application
- Inspection function for die surface AOI
- High bonding force process ready >300N



歡迎各界精英加入 共同創造產業未來

GMM 均華精密工業股份有限公司
Gallant Micro. Machining Co., Ltd.

新北市土城區民生街 2-1 號
No. 2-1, Minsheng St., Tucheng Dist.,
New Taipei City, 236, Taiwan
Tel: (02) 2268-2216

新竹縣竹北市台元一街8號7樓-9
7F-9, No. 8, Taiyuan 1st St., Zhubei City,
Hsinchu County 302, Taiwan
Tel: (03) 5601-222

東捷科技

研發、設計、生產一條龍
滿足各產業客戶需求

東捷科技以雷射技術為核心，致力於自動化、
檢測與雷射修補設備，跨足面板、半導體、PCB等領域。
近年來更切入 Mini / Micro LED 設備市場，為國內數一數二領導廠商！



完善服務網絡 服務據點在地化 維修保養 定期設備調校 客戶問題即時對應



全臺據點:新竹/臺中/臺南/高雄

總公司:臺南市臺南科學工業園區南科六路9號



+886-6-5051188



東捷科技股份有限公司
Control Control Technology Co., Ltd.

CNC控制器・自動化控制器・ 機械手臂・雲端 整合方案



ONE FOR ALL
ALL IN SYNTEC

最值得信任的電控夥伴

新代科技股份有限公司
SYNTEC Technology Co., Ltd.

台灣新竹市東區研發二路25號

☎ 886-3-6663553
☎ 886-3-6663505

✉ sales@syntecclub.com.tw



SYNTEC



LEANTEC



LINE

HIWIN®

實現您的智慧工廠

HIWIN 為工業 4.0 提供高附加價值的整體解決方案
全方位系列產品，實現您的智慧工廠。



關節式機器手臂
Articulated Robot



史卡拉機器手臂
SCARA Robot



晶圓機器人
Wafer Robot



晶圓移載系統
EFEM



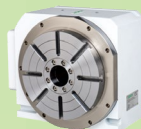
智慧型滾珠螺桿
Intelligent 4.0 Ballscrew
智慧型線性滑軌
Intelligent 4.0 Guideway



諧波減速機
DATORKER® Strain Wave Gear
旋轉致動器
DATORKER® Strain Wave Gear System



RCH系列



RCV系列



RAS系列

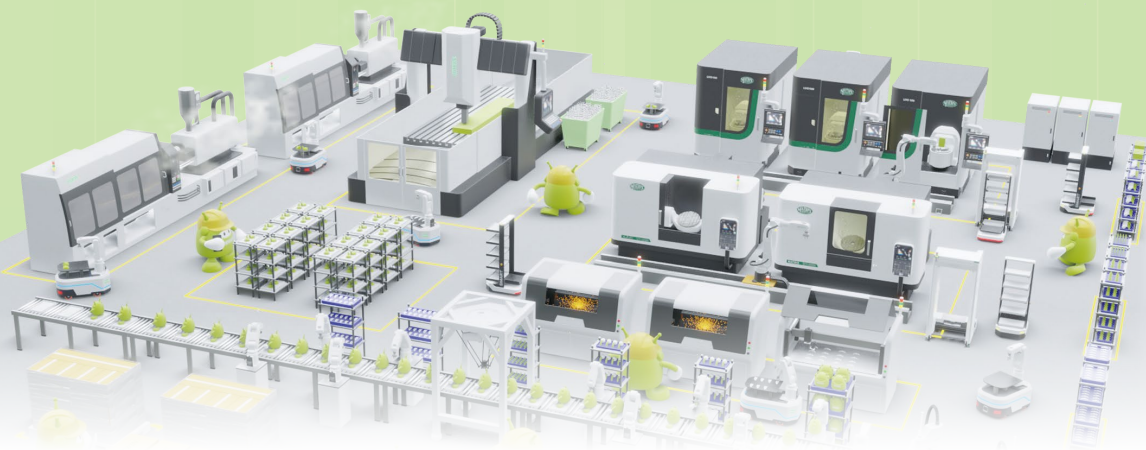


RAB系列

Torque Motor 迴轉工作台
Torque Motor Rotary Table



了解更多
HIWIN產品



全球營運總部

上銀科技股份有限公司
HIWIN TECHNOLOGIES CORP.
台中市40852精密機械園區精科路7號
Tel : (04) 2359-4510
www.hiwin.tw
business@hiwin.tw

關係企業

大銀微系統股份有限公司
HIWIN MIKROSYSTEM CORP.
台中市40852精密機械園區精科中路6號
Tel : (04) 2355-0110
www.hiwinmikro.tw
business@hiwinmikro.tw

全球銷售暨服務據點

德國 www.hiwin.de	日本 www.hiwin.co.jp	美國 www.hiwin.us	義大利 www.hiwin.it
瑞士 www.hiwin.ch	捷克 www.hiwin.cz	法國 www.hiwin.fr	新加坡 www.hiwin.sg
韓國 www.hiwin.kr	中國 www.hiwin.cn	以色列 www.mega-fabs.com	

全新七合一儀器合而為一

InfiniiVision 3000G X 系列示波器



3000G X 系列示波器一機抵多機，提供進行通用電子設計所需的一切功能。

它隨附各種軟體和探棒，並提供直方圖和區域觸控觸發等進階功能，以及 KeysightCare 技術支援，是研發階段進行除錯、低速串列設計和測試、電源完整性測試的理想選擇。



InfiniiVision 3000G X 系列示波器



選擇合適的探棒

免費客服專線：0800-047-866

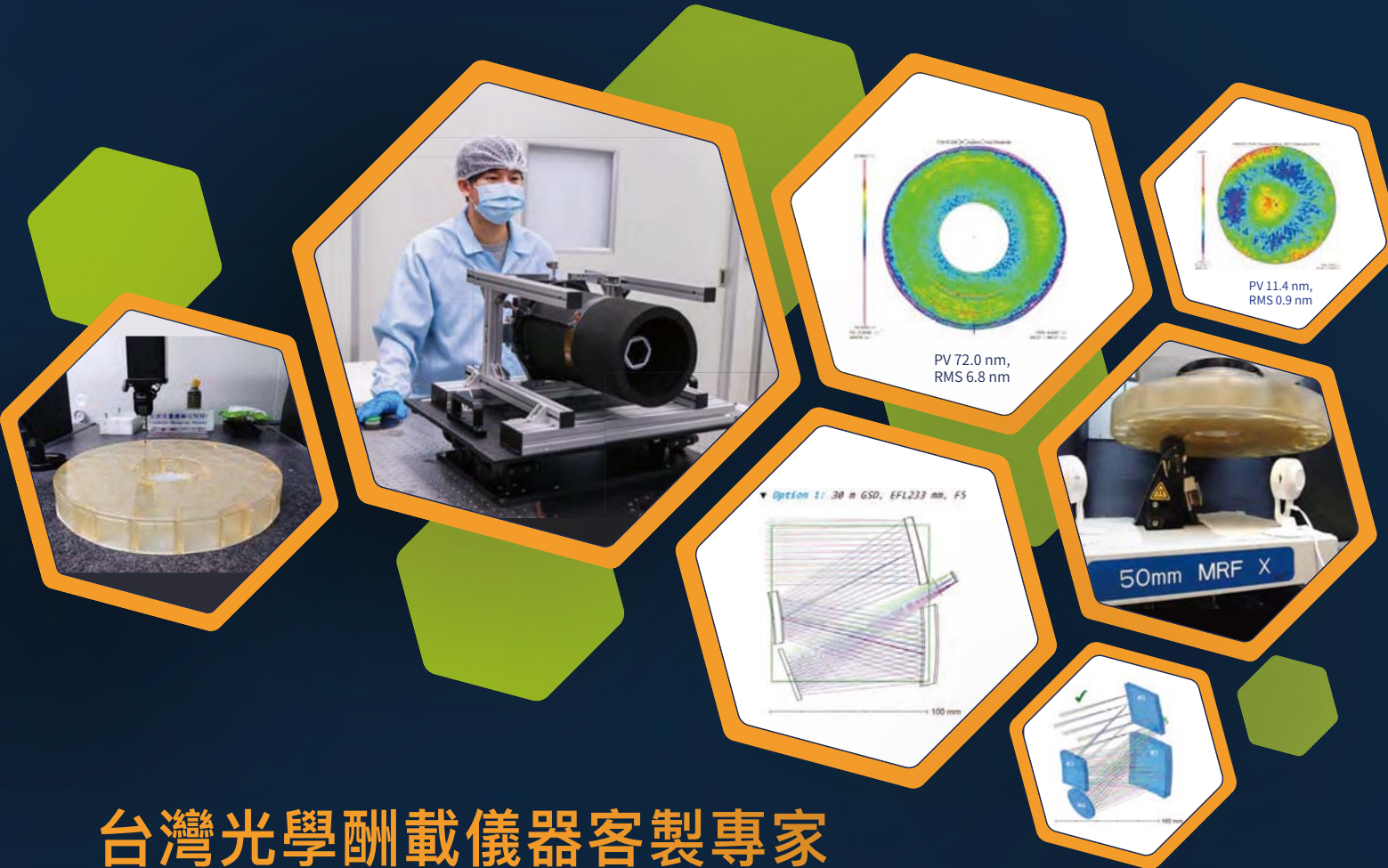
© Keysight Technologies, Inc. 2023

 **KEYSIGHT**

台灣是德科技股份有限公司

Instrumentation for Aerospace Discovery

Optics Development and Research Collaboration at TIRI



台灣光學酬載儀器客製專家



各類光學酬載開發:望遠鏡/多光譜/高光譜/海洋水色照相儀...

R&D of Various Optical Remote Sensing Payloads



航太級鏡片拋光與檢測服務

Fabrication and Inspection for Meter-scale Aspheric Mirrors



航太級光學鍍膜客製開發

Customized Optical Thin Film Coating for Aerospace Application



精密光學鏡頭(元件)客製設計與開發

Customized Design and Fabrication for Optical Lens & Components



<https://www.tiri.narl.org.tw/>



NARLabs 國家實驗研究院

台灣儀器科技研究中心

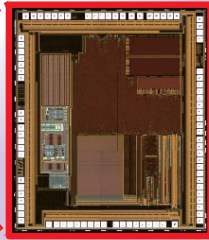
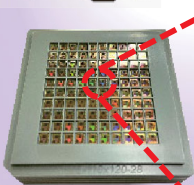
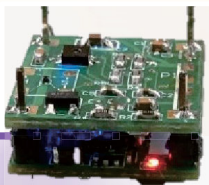
Taiwan Instrument Research Institute

智慧微塵感測器技術研發服務平台

Smart Dust Sensors R&D Services

智慧微塵感測器技術研發服務平台為國內少數從研發、量測、測試到試量產的全製程服務平台，可讓學術界專注於感測元件與材料開發，加速接軌場域與產業應用，提高前瞻感測材料研發進程。

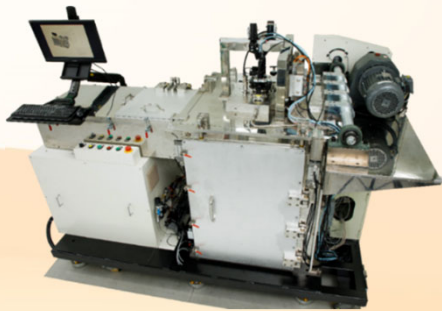
元件製程 ... QC品質管理 ... 測試驗證



感測器元件公板模組 (公板 ASIC 晶片開發)

公板規格 Specifications

- 尺寸：17 mm x 17 mm
- 規格：ADC 16 - 24 bits、更新率~300 K/s、感測器訊號讀值誤差 < 1%、功耗 < 30 mW (無加熱器)
- 感測元件介接條件：電阻值 1k ~ 5M ohm
- 五大功能：
 - (a) 感測器數位訊號擷取、(b) 供應電壓調節功能、
 - (c) 溫溼度偵測數值輸出、(d) 溫度自校正功能、
 - (e) 運算整合輸出



感測器晶片與模組篩選

可提供服務項目 Services

- Good Die 篩選 (max. to 6")：Wafer type (4" and 6")、Die type
- 市售無毒、無腐蝕性氣體
- 客製化點測電路與探針卡開發

註：1. 無激發晶片用之反應光源
2. 若為加熱型晶片，需自備加熱電路
3. Wafer type 可同時點測多顆，Die type 單次只可測一顆



標準氣體量測與驗證

可提供服務項目 Services

- 模組標準化測試流程
- 測試氣體：CO、CO₂、NO、NO₂、SO₂、H₂S、NH₃、TVOCs
- 偵測濃度範圍從 ppb 至 ppm



整合臨場極淺層薄膜分析之六吋叢集式 ALD/ALE 平台

6" Cluster ALD/ALE Platform Integrated with *in-situ* XPS Analysis

➤ 簡介 Introduction

隨著製程微縮技術發展，薄膜表面佔其厚度比例逐漸提高，大氣污染對量測造成影響也愈來愈大，特別是在大氣環境下易反應的薄膜材料。因此，減少晶圓製造過程中樣品表面遭受大氣汙染為製程分析正確性之關鍵，故需進一步透過整合製程模組及分析模組來達成。

➤ 特點 Features

本系統涵蓋六吋 ALD/ ALE/ RTP/ XPS 等模組，可達成不須破真空之元件連續製程與即時分析。可應用於開發新穎低溫金屬、無氧薄膜 (氮化物、氟化物)、連續元件製程。

➤ 可提供服務 Services

學研界對於前驅物材料之 ALD/ALE 鍍膜測試 / 產業界製程參數的調變測試與驗證 / 各界客製化的真空腔體設計與系統整合服務。

➤ 規格 Specifications

Tool	Spec.	Materials
PEALE	400°C, Ar, CF ₄ , O ₂	Al ₂ O ₃ , ZnO, SiO ₂
Oxide PEALD	450°C, Ar/O ₂ plasma, O ₃	Al ₂ O ₃ , HfO ₂ , ZrO ₂
Nitride PEALD	450°C, NH ₃ , N ₂ H ₄	AlN, TaN
Rapid Thermal Processing (RTP)	900°C, forming gas, H ₂	Annealing
X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS)	<i>in-situ</i> analysis	Thin film



科儀新知

INSTRUMENTS TODAY 季刊

中華民國 112 年 9 月 30 日出版



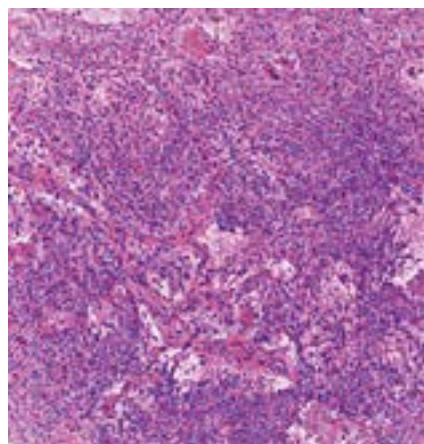
封面說明

深腦刺激術是治療帕金森氏症的常規外科手術，醫師將深腦電極植入患者的視丘下核，透過皮下的延長導線和植入胸前的電刺激器連接，由電刺激器控制微量的電流刺激，抑制異常活動的神經細胞，可改善患者的動作障礙症狀。「閉迴路深腦刺激器」為研發中的新型電刺激器，可偵測患者視丘下核與症狀相關的腦波，作為調整刺激輸出的智慧型電刺激器。封面圖片為深腦刺激器安裝的示意圖。(本圖片由國立陽明交通大學電子研究所柯明道講座教授提供)

- 發行人：潘正堂
- 諮詢委員：吳文桂、陳力俊、關志達、蔡定平
- 客座主編：朱士維
- 執行編輯：林麗娥、陳柏荔、魏崇倫
- E-mail：tiri-editor@narlabs.org.tw
- 網址：http://www.tiri.narl.org.tw/Publication/InstTdy

- 中華民國 68 年元月創刊
- 地址：新竹市科學園區研發六路 20 號
- 電話：(03) 5779911 轉 304, 313
- 傳真：(03) 5789343
- 設計排版：宇豐廣告實業社
- 電話：(03) 5306633

國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心出版



19

人物專訪

4 高雄長庚醫院生物醫學轉譯研究所－華瑜特聘講座教授

每個看似的失去，都是最好的得到

林麗娥

創新腦科學與應用

9 「創新腦科學與應用」專題介紹

朱士維

10 速時新鮮數位病理術

孫啟光、巴卡地、曾耀琛、王國川、王奐之、黃馨儀、張克平、廖怡華

23 石墨烯神經探針晶片於深腦電刺激與多維度神經活動電訓號感測之應用

陳右穎、陳三元、李思儒、張靜文、梁耀文

33 帕金森氏症閉迴路深腦刺激器的進展與挑戰

林校群、吳怡慧、柯明道

43 基於神經影像與人工智慧技術於個體大腦老化之預測

郭鎮源、周坤賢、林慶波

50 超音波腦部神經調控應用與展望

朱伯駿、黃琛璇、劉浩澧

科儀專欄

62 面內低掠角 X 光繞射於二維材料晶體分析之應用

王尉霖、丘坤安、陳維鈞、蕭健男、陳峰志

74 癌症剋星，精準醫療科技：THOR-BNCT 於臺灣發展的現況與前景

劉珈均、陳之碩、蔣孟伶、劉鴻鳴



25

INSTRUMENTS TODAY

September 2023

People

- 4** **Dr. Julie Y.H. Chan, Chair Professor of Institute for Translational Research in Biomedicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital**
It is More Blessed to Give than to Receive.

Claire Lin



35

- 9** **Special Issue: Innovative Brain Science and Applications**
Special Issue Introduction of "Innovative Brain Science and Applications"

Shi-Wei Chu

- 10** **Rapid Fresh Digital-pathology**

Chi-Kuang Sun, Bhaskar Jyoti Borah, Yao-Chen Tseng, Kuo-Chuan Wang, Huan-Chih Wang, Hsin-Yi Huang, Koping Chang, Yi-Hua Liao

- 23** **Application of Graphene Neural Probe for Deep Brain Stimulation and Multidimensional Neural Activity Electrical Signal Sensing**

You-Yin Chen, San-Yuan Chen, Ssu-Ju Li, Ching-Wen Chang, Yao-Wen Liang

- 33** **Current Progress and Challenges in Developing Closed-loop Deep Brain Stimulator for Parkinson's Disease**

Hsiao-Chun Lin, Yi-Hui Wu, Ming-Dou Ker

- 43** **Using Neuroimaging and Artificial Intelligence Techniques for Individual Brain Aging Prediction**

Chen-Yuan Kuo, Kun-Hsien Chou, Ching-Po Lin

- 50** **Applications and Prospects of Ultrasound Neuromodulation**

Po-Chun Chu, Chen-Syuan Huang, Hao-Li Liu



66

Column

- 62** **The Application of In-plane Grazing Incidence X-ray Diffraction to the Crystal Analysis of 2-dimensional Material**

Wei-Lin Wang, Kun-An Chiu, Wei-Chun Chen, Chien-Nan Hsiao, Fong-Zhi Chen

- 74** **Cancer Conqueror, Precision Medical Technology: Current Status and Future Prospects of THOR-BNCT Development in Taiwan**

Jia-Jun Liu, Chi-Shuo Chen, Meng-Ling Chiang, Hong-Ming Liu



高雄長庚醫院生物醫學轉譯研究所

華瑜 特聘講座教授

每個看似失去，都是最好的得到

It is More Blessed to Give than to Receive.

撰文：林麗娥

臺灣是一個中小型國家，在很多研究領域所投入的經費與規模皆無法與歐美國家相比，儘管如此，臺灣還是以不對稱策略，盤點梳理出可以發展的契機，像是 2017 年開始的臺灣腦科技計畫，透過跨域人才優勢及掌握關鍵技術，已產出多項達到國際水平的成果。因此《科儀新知》236 期特別為讀者規劃與人類健康福祉、驅動精準醫療息息相關的「創新腦科學與應用」專題。除此之外，本期「人物專訪」也特別邀請國科會腦科學專案研究計畫主持人、高雄長庚醫院生物醫學轉譯研究所—華瑜特聘講座教授擔任受訪嘉賓，讓讀者了解臺灣科研學者是如何辛苦耕耘、致力於臺灣神經科學與腦科學的發展。

首位國際生理學聯盟女會長，讓世界看見臺灣

國際生理學聯盟 (International Union of Physiological Sciences, IUPS) 是世界各國生理學會的總學會，只要該國有生理學會便是當然會員國，目前大約有 60 多個會員國。由於華瑜教授擔任亞洲生理學聯盟理事及會長期間，因其豐富的行政經驗，加上亮眼的研究成果，在 2013 年被美國生理學會 (American Physiological Society) 的會長祖克教授 (Irving H. Zucker) 推薦進入 IUPS，並在 2017 年被推舉成為 IUPS 於 1953 年創立以來首位女性會長，也是第一位華人會長。

為了促進發展中國家其生理學和生理學家的發展，華教授上任後，有別於以往 IUPS 補助理事的開會方式，利用生理相關領域的國際學術會議或研討會舉辦時，同時召開 IUPS 常任理事會議。許多擔任理事的教授本身已有經費可以支應國際會議差旅費，如此一來，便可節省 IUPS 的行政會議支出，再將節省下來的經費，成立種子經費 (seed money) 去補助發展中國家，像是非洲、中東、東南亞等國家舉辦或者提供獎學金給年輕學者參加區域會議，另外將經費補助舉辦一系列生理學教育技術工作坊 (teaching workshops and workshops on physiological methods)，以提高生理學教師的知識與技能。為了激發會員國的支持和共同響應以及象徵聯盟的團結，華教授都是親自出席會議與工作坊。在擔任會長的五年期間，走訪了許多國家，包括盧安達、肯亞、巴西、阿根廷、越南、印度與印尼等。國際生理學聯盟為了感謝華教授的無私奉獻、支持無國界科學以及積極成效的作為，特別於 2023 年起用華瑜教授的名字設立了一個獎項：「Julie Chan Prize」，用來表彰為國際指導 (international mentoring) 和／或學術生涯發展 (career development) 做出貢獻的生理學家。



2017 年國際生理學聯盟 (IUPS) 於巴西首都里約熱內盧舉行會員大會，投票選出華瑜教授為新任會長。



華瑜教授擔任國際生理學聯盟 (IUPS) 會長期間，與印度醫學研究委員會 (Indian Council of Medical Research, ICMR) 共同舉辦生理學教育技術工作坊。

每個人都有自己的時間軸

華教授自國立師範大學生物系畢業，在國防醫學院做了一年多的研究助教後，便思考著如果未來要繼續做研究，以此做為職志的話，目前的所學所知遠不足夠，於是決心赴美國印地安那州立大學生命科學研究所攻取碩士。在那裡結識了先生－美國印地安那大學醫學院陳慶鏗教授。與陳教授結婚、碩士畢業後，就在陳教授所任教的學校實驗室作研究。原本以為自己的求學生涯可能就差不多結束了。輾轉跟著先生回到臺灣後，憑藉著優秀的學經歷，即獲得剛成立不久的陽明大學醫學院（現合併為國立陽明交通大學）藥理所的應聘，於是就在所上擔任講師。當時藥理所很多位老師都是從國外念書回來的博士，相較之下，華教授自省自己的研究能力、視野還是有所不足。從事教學二、三年之後，就向學校提出留職停薪申請，到美國華盛頓州立大學神經科學研究所攻讀博士，並與指導教授 Charles D. Barnes 教授溝通好，每一年允許她回陽明大學幾個月，以便瞭解、並接續所上的教務。

由於是在職進修，過去已有研究、教學工作的經驗，也知道自己研究的興趣所在，因此念博士的時候，比一般學生更清楚自己要走的研究方向。華教授深知自己要成為全方位的神經科學研究者，神經解剖學、神經病理學等方面的知識是必須具足的，於是班上就她這麼一位學生跟著一群醫學院的大學生去修課。而神經解剖學 6 學分的課程，包含 2 學分實驗課程與 4 學分正課，加上頻繁的考試測驗，儘管課程內容十分吃重，卻為自己在神經科學研究的背景知識上立下了紮實的基礎。

華教授表示，當時自己在班上比較年長的，念博士時已經是 27、28 歲了。班上普遍都是 22、23 歲，一路從大學、碩士到博士不斷地讀上去的同學。只是每個人都有自己的時

間軸，既沒有領先，也沒有落後。尤其看到身邊的人好像都有所發展，還是已經完成階段夢想，內心就會感到焦急，就怕人生空虛、就怕時間不等我們。華教授用自己的求學之路來鼓勵大家，在人生路上，無論哪個年紀，都要自在、自信地活著，即便走得稍微慢一點，那些過程最終還是會引領我們走向努力的成果，也就是這樣的過程，涵養她成為一位成熟的科學家。

以「尊重」的態度，啟發學生思考

在美國攻讀博士期間，一般學生寒暑假幾乎都是返家或者度假，華教授則是獨自留下來爭取時間作實驗。有個星期五，指導教授特來實驗室問她周末是不是有空，想邀請她到山上的家裡坐坐。華教授不好拒絕教授的美意，就答應了他的邀請。在前往指導教授家裡的路上，沿途停了兩次車，一次是買狗飼料給山上農莊養的狗吃，一次是進槍店買子彈，為驅趕山上的禽鳥動物用的。那是華教授生平第一次進入槍支販賣店，一開始還被店員因為「未滿 18 歲」因素禁止進入，華教授說她真不知道是要開心還是生氣，後來給店員看了學生證上的年紀，才順利進入商店。到了指導教授山上的家裡，老師對待學生就像朋友一般，她也入境隨俗，指導老師做什麼、吃什麼，她就跟著。指導老師問她有沒有駕駛執照，華教授回答有，於是就讓華教授開著割草機，讓她在山上大片草地上幫忙割草。之後，華教授陸陸續續到指導教授家中作客了幾次，幫忙割草、種菜，整理環境。華教授畢業後，指導教授也來臺灣拜訪過她幾次，師生彼此之間，像是學問上的良師、也是生活上的益友。因為指導教授對學生愛護、提拔的帶領方式，也影響了華教授回到臺灣在教學研究與指導學生的方式採取同理心，以鼓勵性質激發學生潛能。

華教授教學時，強調班上的同學要彼此尊重對方的想法，不因人廢言，學生們有了開放的表達空間，彼此之間從討論交流的過程中，會自發性地發現自己的不足、互相激勵學習、進而思考解決的方式、發揮自己的潛能。

跨領域成為創新儀器製造的靈感來源

一般的研究學者，都習慣利用現有儀器設備來幫助自己做研究，比較少會想要自己組裝製作儀器。華教授表示，如果沒有 2017 年政府成立這樣的腦科學計畫，可能很多腦科學的菁英也都是利用現有的儀器設備來從事研究工作，如此一來，就很難與其他國家的研究作出區別性，更不容易找到臺灣可發展的利基點。而腦科學計畫同時將臨床、工程、數理、資材等各領域專家齊聚一堂一起思考「腦」的問題，跨領域的智慧交流，引領臺灣腦科技的發展。

「跨領域合作」是結合不同領域的專家，活用不同的能力。像是臨床醫生若能與工程方面的專家合作，就可以跨越障礙，針對臨床需求去改善量測儀器，甚至發展出新的儀器與技術。像是腦瘤手術中的冷凍病理需耗時 25—30 分鐘，而為了達成更有效率、且不造成假影的檢體處理，國立臺灣大學光電工程學研究所孫啟光特聘教授的研究團隊，針對醫師臨床需求，共同發展出「速時新鮮數位病理術」。儀器決定我們能夠做什麼事情，也決定臺灣是否可以在科學研究上取得領先地位。假如我們可以針對腦科學領域中重要、但不是世界各國密集關注的議題，整合基礎到臨床的研究，發展相關儀器，並藉此連結到產業界，或許就能有所突破。

跨領域的合作，不僅可以讓學者平常專注的視野轉變、擴大，同時也讓研究領域更加寬廣，強化了學生跨領域的學習能力與職場所需的技能。尤其腦科學具有高度的複雜性，需要各門學科多方面的合作，才得以充分瞭解與改善。

每個看似失去，都是最好的得到

華教授以自身過去多年執行計畫、參與國際組織領導的經驗為例，合作與奉獻，讓每個看似失去，都是最好的得到。過去擔任 IUPS 會長時，經常都是額外將自己的資源投入到 IUPS，動機良善，純粹就是為了推廣生理學，盡量讓各國可以透過先進的方法來獲得對身體的健康與疾病的瞭解。美國、英國等大國的生理學會，看到華瑜教授帶領下的總學會，如此用心經營，更樂意投入資源來支持，也讓世界看到臺灣對於國際生理學的推動與貢獻。又好比腦科學計畫在推動時，大家在討論過程中，可能會害怕別人偷走我們的想法。然而領域發展的大方向是大家都可以討論的，真正的關鍵是跨領域的合作是否具有實踐的能力，將基礎研究再往前推進，應用、落實到生活問題的解決上。

腦科學計畫執行至今，除了積極建立跨領域的合作，還塑造了良好的互助研究氛圍，每個團隊在自己的節點上努力，如此連結成一個腦科學的研究網絡，將腦科學研究推到不同的層次。除此之外，華瑜教授歡迎心理學、音樂、藝術等專長的人一起加入腦科學的研究，像是與躁鬱症、憂鬱症等心理疾病議題連結，如此就能衍生出更多有趣且重要的研究。

「創新腦科學與應用」專題介紹

Special Issue Introduction of “Innovative Brain Science and Applications”

客座主編－朱士維教授

國立臺灣大學物理學系教授

國科會自 2017 年開始推動臺灣腦科學計畫以來，少有中文期刊以專題方式集結成果，推廣臺灣腦科學的發展。鑒於此，筆者特別協助《科儀新知 236 期》規劃此次專刊，並邀請到腦科學專案研究計畫主持人、高雄長庚醫院生物醫學轉譯研究所－華瑜特聘講座教授擔任「人物專訪」受訪嘉賓，讓讀者了解臺灣科學者是如何辛苦耕耘、致力於臺灣神經科學與腦科學的發展。而跨領域合作是科學創新研究以及創新儀器設備與技術發展的重要驅動來源，更是臺灣於國際現況下找出科學發展的利基點。腦科學計畫即在此背景規劃下，透過跨域人才優勢及掌握關鍵技術，產出多項創新研究與成果。

本期收錄了國立臺灣大學光電工程學研究所孫啟光特聘教授與臺大醫院醫師所組織的研究團隊，所發展出「速時新數位病理術」，不須後處理，即可提供公分級的大視野病理影像給病理科醫師進行判讀。國立陽明交通大學生物醫學工程學系陳右穎教授團隊其「石墨烯神經探針晶片於深腦電刺激與多維度神經活動電訊號感測之應用」，則是將石墨烯材料應用於神經探針晶片感測介面，改善了植入物因沾黏與發炎影響訊號感測品質的缺點，並具備多功能感測和磁振造影相容的特點。

除了創新腦科學研究，在臨床應用上亦有許多亮點成果。國立陽明交通大學醫電子轉譯研究中心柯明道特聘教授團隊「帕金森氏症閉迴路深腦刺激器的進展與挑戰」則是介紹治療帕金森氏症的新興技術，閉迴路深腦刺激術透過對病人腦中異常生物標誌訊號的偵測，以及利用系統單晶片設計的方式開發新型刺激器，可實現更好的治療設備與增進療效。此外，大腦年齡作為一個創新的生物年齡指標，除了提供衡量個體大腦老化狀態的量化指標，亦可有助於了解大腦老化與疾病風險的預測。臺北市立聯合醫院教學研究部林慶波主任團隊透過「基於神經影像與人工智慧技術於個體大腦老化之預測」一文，介紹巨量大腦影像資料庫搭配人工智慧演算法，來演繹大腦生物特徵與實際年齡的關係，以預測大腦生物年齡。國立臺灣大學電機系劉浩澧教授其作者團隊進行「超音波腦部神經調控應用與展望」，則是著墨於癲癇治療，從臨床前驗證至臨床試驗均發現超音波抑制慢性癲癇發作及改善癲癇外顯不良行為的可行性。

腦研究就像一系列串的序列謎題，謎底後串連著其他的問句。因此腦科學的研究需要更多領域專家的投入，共同腦力激盪，理解人腦運作的奧秘，以促進人類健康福祉與驅動精準醫療的發展。

速時新鮮數位病理術

Rapid Fresh Digital-pathology

孫啟光、巴卡地、曾耀琛、王國川、王奐之、黃馨儀、張克平、
廖怡華

Chi-Kuang Sun, Bhaskar Jyoti Borah, Yao-Chen Tseng, Kuo-Chuan Wang, Huan-Chih Wang,
Hsin-Yi Huang, Koping Chang, Yi-Hua Liao

當今腦瘤手術中的冷凍病理需耗時 25—30 分鐘，而為了達成更有效率且不造成假影的檢體處理，並同時以極高解析度之數位影像，本技術涵蓋了 H&E 整體組織快速染色法，和以非線性光學為基礎所建構的具十億像素之介觀顯微鏡，並將之應用於手術檢體的病理鑑定。透過將經 H&E 快速染色後的樣品以亞微米的高解析度拍攝大面積的實時非線性拼接影像，且不須後處理，即可提供公分級的大視野病理影像給病理科醫師進行判讀，且經臨床試驗後得到了 100% 的準確率。

Currently, frozen section (FS) pathology, the global standard for intraoperative tumor assessment (ITA), that involves cryosectioning, susceptible to artifacts, consumes up to 30 minutes per round, and eventually limits number of ITAs in a critical surgery. In order to reach more efficient and artifact-free tissue processing and obtain digital images with ultra-high resolution, the technology implements true-H&E rapid whole-mount tissue staining (the-RTS) method, conducts optical imaging via mesoscale nonlinear optical gigascope (mNLOG), and help solve this urgent problem. Acquiring real-time centimeter-scale large-area-stitching H&E images with sub-micron resolution, our technology can preserve the true surgical margin and histological details without causing any artifact. Remarkably, with the speed that at least 4 times faster than frozen-biopsy, rapid fresh *digital*-pathology secures an excellent accuracy of 100%, that is indeed comparable to the ultimate solution of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) biopsy in the clinical trial for brain tumor assessment by pathologists.

一、前言

腦瘤泛指長在顱骨腔內的瘤，其生成可能來自為大腦組織、腦膜或其他顱內組織的原生，也可能從腦以外的如乳癌、肺癌、胃腸癌等轉移來的惡性腫瘤。最常見的原發性腦瘤，為從神經膠質細胞突變的神經膠質細胞瘤，又稱為膠質瘤 (glioma)，佔所有腦瘤的一半以上，其次為腦膜長出的腦膜瘤、由腦下腺發生的腦下腺瘤、由神經膜長出的神經鞘瘤等。而膠質瘤其浸潤性的生長模式導致正常腦組織邊緣模糊，並不易觀察到其腫瘤的邊界。而根據 WHO 多年的統計數據，高階膠質瘤如 glioblastoma 的復發率幾乎維持在 90% 左右，5 年生

存率在 10% 左右。⁽¹⁻²⁾。其預後顯示了該類腫瘤的高度危險性，也正迫切地需要發展出以病理學角度切入的有效治療策略，才能有效地挽救患者的生命。

而病理學為研究疾病發展狀態及疾病本質的一門醫學基礎學科，其透過結合形態學、組織學，探討疾病的成因，發生的致病機制及病情的演變，從而為疾病的診斷、治療、預防提供必要的理論基礎和實踐依據。而在 19 世紀末，因當時的醫療資源匱乏，外科醫師鮮少利用活體組織檢驗在手術過程中做出明確診斷。病理學成為一種純粹的學術追求，在大多數情況下，以屍檢或最終手術的檢體，使用顯微鏡將肉眼和顯微鏡下的發現與臨床病史聯繫起來，並對疾病進行分類。而對於許多臨床手術病例，臨床病理學之評估由外科醫生進行，通常僅通過肉眼檢查。在 1876 年蘇木精－伊紅 (hematoxylin & eosin, H&E) 染色法首次被測試、發表後，病理科醫師有了一方便取得且有效能觀測細胞核到細胞質結構、形狀和顏色等資訊的染色方式；1893 年福馬林的組織固定效果也首次被介紹，並在短短幾年內成為當時組織保存的主流方式，因而演變出了經福馬林固定之石蠟 (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) 切片的病理黃金標準流程。但考量其經過固定、脫水、石蠟包埋等流程需花費至少 1 天以上的時間，應用於手術過程中仍不適合，故使得將組織快速冷凍使其硬化，再進行切片、染色的冷凍病理 (frozen-section pathology, FS-pathology) 成為了一突破的可能，而 1905 年於美國 Mayo 醫院的初步測試也被廣泛認為是冷凍切片的首個成功案例，能使得樣品處理時間控制在約 1 小時完成。而在這樣的時間條件下，使手術中進行檢體判讀及診斷變得可行，也開啟了醫療型態的重大變革。

而在癌症的眾多治療方法中，手術無疑是最能完整切除癌化組織、延長患者生存期的方式，但在有功能保留或美觀考量的組織器官，術中能依著專業病理觀點精確並有效率的分辨腫瘤及正常組織，進而去分辨其邊界的準確位置，以達到腫瘤完整切除及組織功能保留的雙重目的，便顯得相當重要。當今腫瘤切除手術的術中黃金標準流程即為冷凍病理，其中樣品的製備過程如冷凍手術檢體、切片等需花費相當長的處理時間，才能將其放置在顯微鏡上進行觀察。然而，其缺點除了時間外，更有可能將真實的手術邊界於切片流程中切除，也可能因冷凍過程造成假影⁽³⁾，提升病理科醫師判讀的不確定性。故目前國際多方倡議使用光學新鮮組織切片術來取代冷凍病理，透過直接對切除之手術檢體進行全組織的光學影像擷取，以避免造成人為假影。而如何在有限的時間內，能迅速地獲得大面積且高品質的病理影像，更成為了發展相關顯微平台的關鍵議題。

在現代病理學的演化中，數位病理 (digital pathology) 為不可或缺的一環，其中全玻片成像 (whole slide imaging, WSI) 正在迅速發展，這有助於以數位形式儲存數十億張冷凍／石蠟病理組織切片之影像，並進一步使病理科醫師能夠從任何位置遠程存取全玻片掃描之影像來執行快速的病理評估。然而，為了能在數位取樣的基礎上，保持良好的診斷可靠性，至關重要的是在從檢體拍攝到數位顯示系統的像素路徑中沒有解析度上的損失。根據數位病理學協會的實用指引⁽⁴⁾，需有典型 20 倍放大倍率的 WSI 以進行觀察和分析，而在 40 倍放大倍率時具有 $0.5\ \mu\text{m}$ 之數位解析度、滿足奈奎斯特定理 (Nyquist theorem) 的 $0.25\ \mu\text{m}$ 像素大小⁽⁵⁻⁶⁾ 且保持 24-bit 顏色深度，方能達到數位病理的基本標準。而其代表 $1 \times 1\ \text{mm}^2$ 的區域須至少包含 384 Mbits，即 $1\ \text{cm}^2$ 的區域至少 38.4 Gbits 或 1.6 Gigapixels。對於這種具有高數值孔徑 (numerical aperture, NA) 的物鏡，其視野範圍 (field of view, FOV) 通常會低於 $1\ \text{mm}^2$ ，需要進行拼接才能組合出較大面積的影像，而相關的影像處理必須是無偽影的，才不會影響診斷的可靠性，也才能將病理資訊鉅細靡遺地以數位方式儲存。然而，儘管使用了高速明場 CCD/

CMOS 傳感器，但現今主流的 WSI 技術⁽⁶⁻⁹⁾ 在考慮高倍率高 NA 物鏡時，普遍需要長達一分鐘或更長時間以掃描、計算，以實現公分級取像、拼接和顯示操作。

該類發表之相關技術⁽¹⁰⁻²³⁾ 利用數位成像的方式及光學的虛擬切片，以實現更快的評估速度。對於新鮮未固定且未切片的組織，預計在術中病理鑑定 (intraoperative pathological assessment) 的期間將盡可能的病理資訊進行數位化，以確保診斷的可靠性。然而其參數與結果如表 1，不僅未能符合國際上對於數位病理影像保存與取樣之大面積高解析度規範 (無法達到滿足奈奎斯特取樣定理的十億像素採樣存取量、半微米之解析度)，且眾多技術或耗時比目前冷凍病理久，亦因未能使用標準的病理染劑，而降低了其病理判讀上的準確度。而在數位影像的取樣方面，目前已發表的相關技術亦無法實現即時的大視場無偽影拼接／賽克功能，或者在亞分鐘內實現十億像素的採集和數位顯示能力。此外，因病理科醫師一般以辨識典型 H&E 染色下的組織學特徵和外觀進行判定，故在使用替代染劑取代 H&E 染劑時，需要特定的機器學習演算法^(20, 21, 23) 或對病理科醫師進行額外的解釋訓練^(10-16, 19, 23)，方能使其判讀。更甚者，在使用其他種類的細胞核染劑^(15, 24-26) 代替蘇木精 (hematoxylin) 時，其對比度與染色效果是否能與標準 H&E 染色完全匹配，需要進行一套完整的染色結果驗證確認，且對於不同的器官，染色結果亦可能有所不同。因此，相關技術之於蘇木精染劑的相容性對於不需要培訓且可靠的 FS/FFPE 替代技術至關重要，而由於蘇木精染料不具備螢光特性，故許多以螢光成像為基礎的影像技術並無法進行測試。

表 1. 嘗試解決術中病理之相關技術。CM: confocal microscopy, OCT: optical coherence tomography, MUSE: microscopy with ultraviolet surface excitation, MPM: multiphoton optical microscopy, SIM: structured illumination microscopy, LSM: light sheet microscopy, SRS: stimulated Raman scattering, UV-PAM: ultraviolet photoacoustic microscopy

Tech.	Ref.	FOV (mm × mm)	Pixel number or pixel size	Accuracy	Sensitivity	Specificity	H&E compatibility	Additional training	Real-time a) Stitching & half-a-micron resolution display	Subminute Gigapixel acquisition & digital display	Tissue
CM	¹⁰	0.37 × 0.37	—	—	95%	100%	No	Yes	No	No	Brain
	¹¹	—	1024 × 1024	94.4%	89.7%	95.3%	No	Yes	No	No	Skin
	¹²	—	1024 × 1024	—	76–90%	85–98%	No	Yes	No	No	Prostate
OCT	¹³	5.0 (diameter)	—	—	88.9–92.6%	96.8–98.4%	No	Yes	No	No	Skin
MUSE	¹⁴	4.0 (diameter)	2728 × 2200	96.03%	97.62%	92.86%	No	Yes	No	No	Breast
MPM	¹⁵	0.48 × 0.48	1024 × 1024	94.1%	95.4%	93.3%	No	Yes	No	No	Breast
	¹⁶	1.0 × 1.0	2048 × 2048	98.3%	97.3%	100%	No	Yes	No	No	Prostate
SIM	¹⁷	—	—	89.2%	79.2%	95.1%	No	Yes	No	No	Prostate
	¹⁸	1.3 × 1.3	2048 × 2048	76.5–82.4%	62.5–87.5%	77.8–88.9%	No	Yes	No	No	Kidney
LSM	¹⁹	0.9 (width)	0.9 μm/pixel	93%	90%	94%	No	Yes	No	No	Prostate
SRS	²⁰	0.4 × 0.4	1024 × 1024	> 92%	94.5%	94.1%–	No	Yes	No	No	Brain
	²¹	0.4 × 0.4	—	92–96%	—	—	No	Yes	No	No	Brain
	²²	0.4 × 0.4	—	87%	—	—	No	Yes	No	No	Skull
UV-PAM	²³	0.5 × 0.5	700 × 500	91.7–96.9%	91.3–96.5%	91.5–96.9%	No	Yes	No	No	Colon, Liver

二、速時新鮮數位病理術

故在這裡，我們想介紹一種能有機會取代當今冷凍病理之術中病理技術，稱為速時新鮮數位病理術 (Rapid Fresh Digital-Pathology) 如圖 1，本平台能測試無物理切片、經標準 H&E 染劑快速染色的全組織，而其取像是由具有高奈奎斯特品質因數 (nyquist-figure-of-merit, NFOM)、十億像素之非線性光學介觀顯微鏡 (mesoscale Nonlinear Optical Gigascope, mNLOG) 進行測試。在數位病理學領域，此 mNLOG 影像系統首度提供了真正符合 WSI 標準的全標本表面成像 (whole specimen superficial imaging, WSSI) 技術，能夠在不到 120 秒內對 1 cm^2 的區域進行多色成像，其數據大小總共 86 G 位或 3.6 Gigapixels (24 位)，不僅保持了亞微米的數位解析度，並能在半秒的多重計算下，實時運行大視場高像素率吞吐量、失真補償、去除高頻雜訊。此外，其技術使用了以 CUDA 加速的快速假影補償二維大視野馬賽克拼接 (rac2D-LMS) 之方法，以實現大視野範圍 ($\geq 1\text{ mm}^2$)、高 NFOM (> 1) 之多頻道非線性光學雷射掃描系統。rac2D-LMS 能運行基於簡化的 FOV 失真模型的即時徑向失真補償，在 60 秒內完成 $> 12 \times 12\text{ mm}^2$ 區域的馬賽克拼接，將範圍內的影像資訊完整地紀錄。

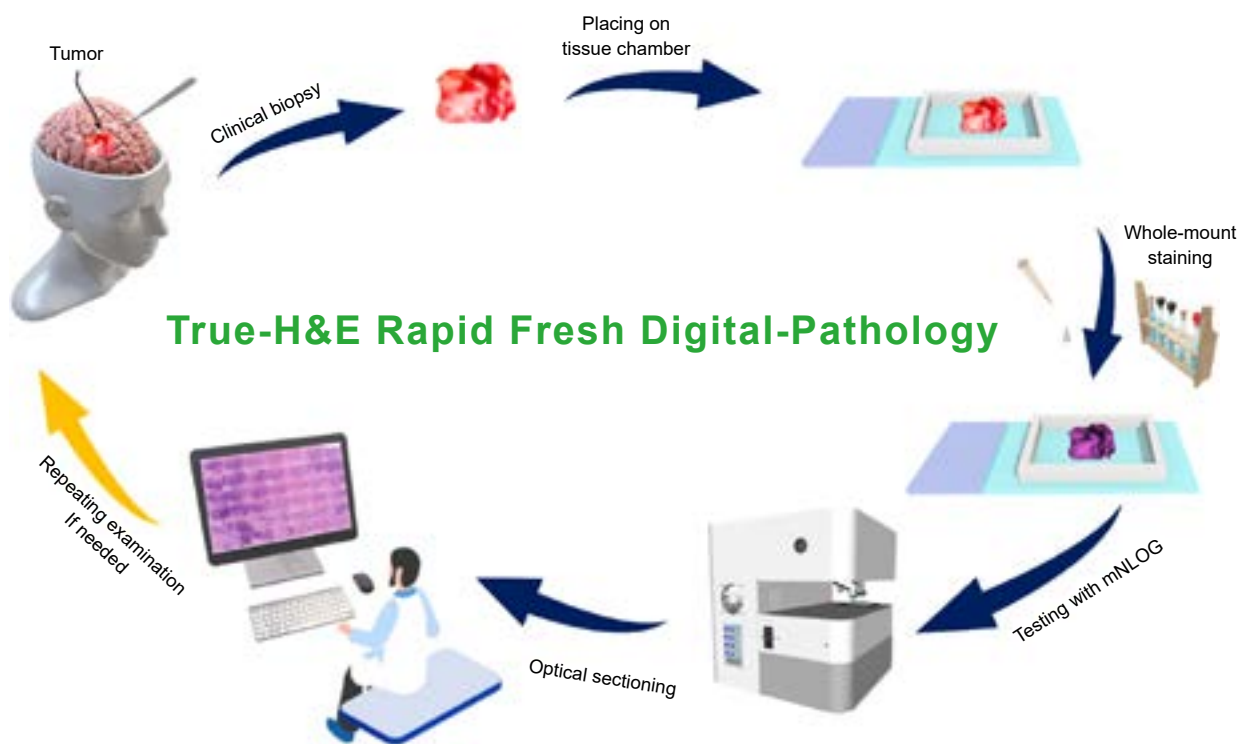


圖 1. 速時新鮮數位病理術。

本文於以下介紹各項應用於此平台之技術：

1. 快速組織染色

在速時組織病理術中，快速組織染色 (rapid tissue staining, RTS) 流程屬於相當重要的一個環節，其透過將手術切除下來未固定、切片之檢體放入組織室或組織容器中，使用標準的 H&E 染劑及溶液，進行快速的全組織染色 (whole-mount staining) 如圖 2，整體流程所花費

的染色時間少於 6 分鐘。其流程如下：

- (1) 用固定液進行固定過程。
- (2) 使用 Gill 蘇木精溶液和／或 Mayer 蘇木精溶液進行 H 染色過程。
- (3) 用蒸餾水進行清洗過程。
- (4) 用氨溶液進行藍化處理。
- (5) 用伊紅溶液進行 E 染色過程。
- (6) 用酒精溶液進行清洗過程。
- (7) 用蓋玻片對切除的未固定生物檢體進行加蓋處理。

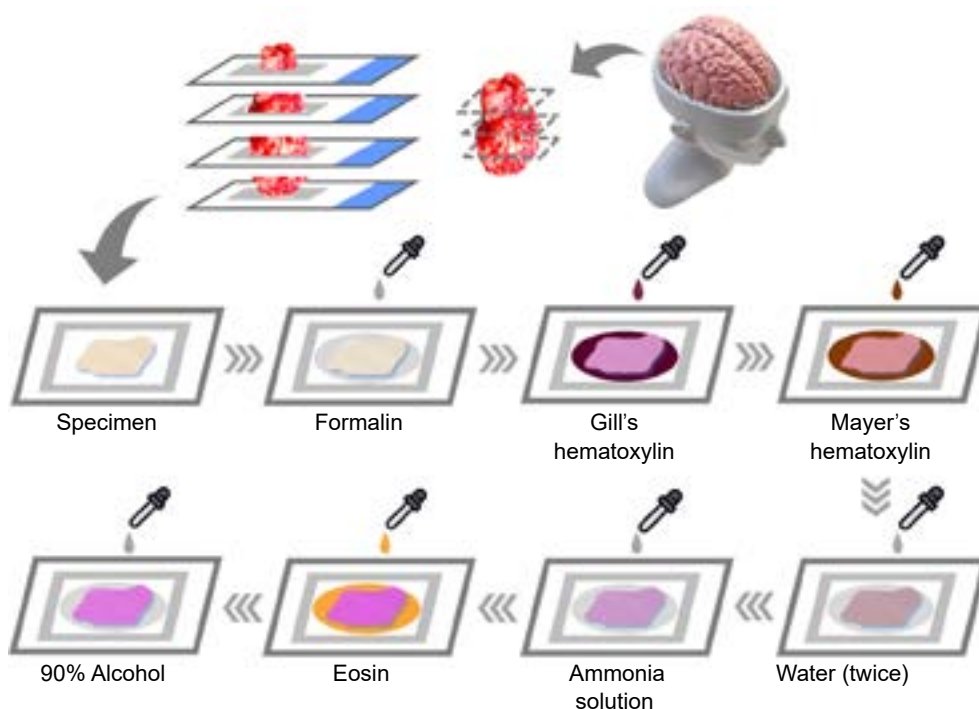


圖 2. RTS 染色法之流程。其中所使用之化學染劑皆為臨床病理使用的標準染劑。

2. 共振振鏡大角度光柵掃描系統

本平台使用的 mNLOG 平台為大角度光學光柵式掃描 (large angle optical raster scanning, LAORS) 系統。雷射光源我們採用中心波長為 1070 nm 的 70 MHz 的摻鎳脈衝光纖雷射 (Fidelity-2, Yb-doped fiber laser, COHERENT)，其雷射脈衝之高重複率將有助於確保高 NFOM，從而實現無光學變焦的高數位解析度。而該研究結合了三倍頻 (third-harmonic generation, THG) 和雙光子激發螢光 (two-photon excited fluorescence, TPEF) 分別用於檢測蘇木精和伊紅信號。而掃描鏡組的快軸由 4 kHz 共振掃描鏡 (CRS 4 kHz, Cambridge, USA) 用於快速水平 (X) 軸掃描，而慢軸由 Galvo 掃描鏡 (8320K, Cambridge, USA) 沿垂直 (Y) 軸掃描，完成高速共振振鏡光柵掃描。而光學中繼系統有效焦距 (EFL) 為 167 mm 的管透鏡 (tube lens)，以及 EFL 為 110 mm 的 scan lens 組合而成。為了將掃描光束聚焦在組織樣本上，使用了高數值孔径 (NA = 0.95) 之 20×物鏡 (XLUMPlanFl, 20×/ 0.95W, Olympus)。為了有效地收集染色檢體之信號，透過添加適當的分光鏡，帶通濾波片，構成不同頻道分別檢測 H

和 E 兩種染劑之訊號。而本研究中所進行之取像，每一成像塊為視野範圍 1 mm^2 的影像，其影像由 6000×6000 個像素組成，即每一像素大小為 167 nm 。而對於每個檢體，將會使用 mNLOG 影像平台獲取多個圖塊，以提供較大的累積查看區域，且在每種情況下，都確保了 $> 700 \text{ M 位/秒}$ 的有效資料存取量。

3. 多頻道數據採集

使用資料擷取卡 ATS9440 (Alazar Technologies Inc., Canada) 可支持多達 4 個同時可類比轉數位訊號之頻道，而每個頻道之取樣率 (sampling rate) 高達 125 MSps 。受限於 70 MHz 的雷射重複率，我們透過將雷射脈衝同步信號輸出被饋送到 ATS9440 使每個取樣與每個雷射脈衝同步，從而實現 70 M/s 的採樣率。每個成像圖塊都包含沿每條快軸線的 6000 個像素，故能確保每個像素有 $1-2$ 個有效光脈衝。而橫向移動公分級檢體以取得其二維影像，我們沿水平軸和垂直軸使用了兩個電動線性平台 (TSDM40-15X, Sigma Koki, 日本)，其平台能達成約 5.6 毫米/秒 的最大橫向移動速度。而在收集多個圖塊時，確保了約 9% 的 FOV 長度或寬度的重疊。

4. rac2D-LMS 中的瞬時畸變補償模型

假設輸入圖像 ID (x, y) 具有 $C \times R$ 像素，我們首先定義兩個二維陣列如下

$$F_x(x, y) = \begin{pmatrix} 0 & \cdots & C=1 \\ & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & C=1 \end{pmatrix}_{C \times R} \quad \text{and} \quad (1)$$

$$F_y(x, y) = \begin{pmatrix} 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ R-1 & \cdots & R-1 \end{pmatrix}_{C \times R} \quad (2)$$

定義兩個空間縮放參數 S_x 及 S_y ，且參考 FOV 失真模型⁽²⁷⁾，得出

$$r_d(x, y) = \frac{360}{A\pi} \tan^{-1} \left[2r_u(x, y) \tan \frac{A\pi}{720} \right] \quad (3)$$

Where $r_u(x, y) = \sqrt{r_x(x, y)^2 + r_y(x, y)^2}$ and

$$r_x(x, y) = \frac{1}{c_1} (F_x(x, y) - c_1), \quad r_y(x, y) = \frac{1}{c_2} (F_y(x, y) - c_2)$$

$$c_1 = 0.5C(1.0 + X_{off}/S_x), \quad c_2 = 0.5R(1.0 + Y_{off}/S_y)$$

在枕形失真或桶形失真的情況下獲得乘法因子，並分別獲得水平和垂直軸的兩個像素坐標圖

$$M_x(x, y) = c_1 [1 + r_x(x, y)f(x, y)] \quad (4)$$

$$M_y(x, y) = c_2 [1 + r_y(x, y)f(x, y)] \quad (5)$$

對 T1 和 T2 執行上述映射的像素映射操作，得到的圖像分別為 $T1^U$ 和 $T2^U$ 。對於估計的感

興趣重疊區域 (ROI) R_{12} ， d_k 的評估如下，其中 k 表示每個單獨的情況。在最小 d_k 情況下，獲得畸變參數 A 、 X_{off} 和 Y_{off} ，並為後續的像素映射操作設置固定值。

$$d_k = \frac{\sum_{\text{All } R_{12} \text{ pixels}} |T_1^U - T_2^U|}{\text{Area}(R_{12})} \quad (6)$$

為了評估上述模型，我們以網格圖像進行模擬並引入了不對稱徑向畸變⁽²⁸⁾。圖 3(a) 為兩個同樣扭曲的圖塊，而圖 3(b) 中展示了一個簡單的馬賽克拼接，其中以紅色標記的 ROI 可見嚴重的結構不連續性。而圖 3(a) 之失真圖塊在經過上述提出的方法處理，失真參數 A 、 X_{off} 和 Y_{off} 分別估計為 51° 、 -49 和 -47 ，負號表示基礎翻轉操作。為了將失真效果應用於圖塊的所有 4 個象限，故沿 X 軸、 Y 軸以及 X 和 Y 軸翻轉輸入，並根據所描繪的相同地圖重複像素重新映射操作在公式 (4) 和 (5) 中。並在整個分析過程中設置為 60.0。圖 3(c) 中描繪了失真補償的圖塊，曲線在建議的修正後變得筆直。而圖 3(d) 為帶有失真補償圖塊的馬賽克拼接結果，其中紅色標記的 ROI 顯示出近乎無偽影的性質。

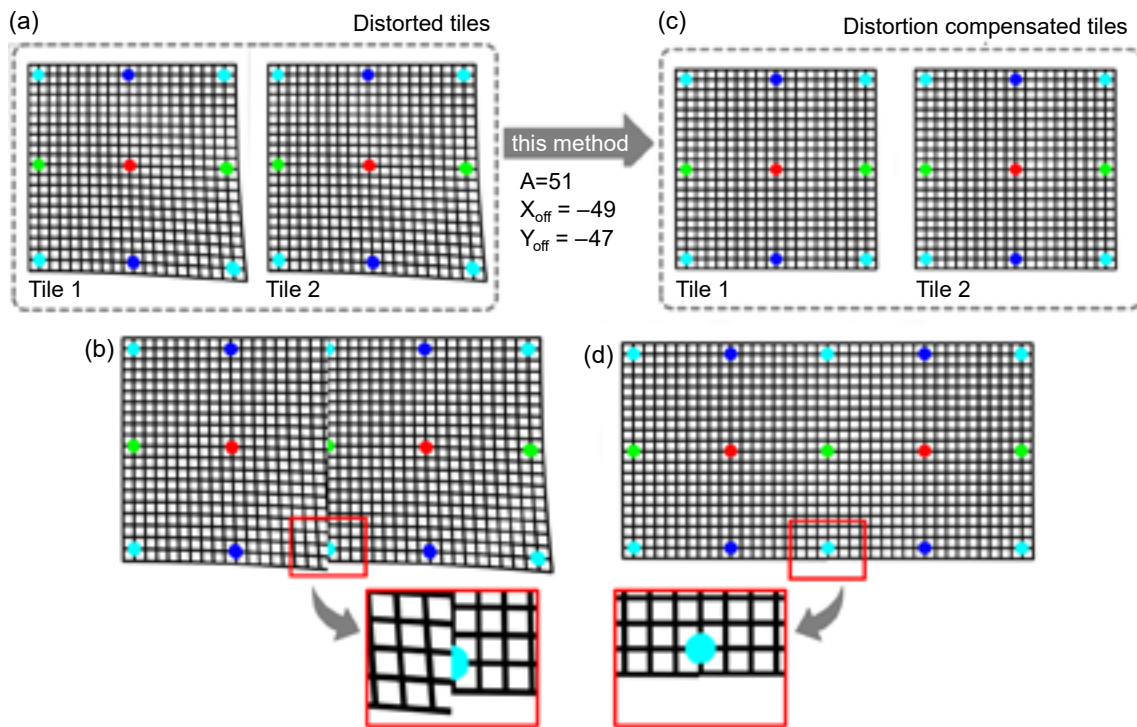


圖 3. 模擬網格圖像進行失真補償之範例。(a) 兩個不對稱扭曲的相同圖塊 (b) 扭曲圖塊的馬賽克拼接圖像 (c) 使用失真補償方法所獲得之圖塊，其中失真參數 A 、 X_{off} 和 Y_{off} 分別為 51° 、 -49 和 -47 。(d) 未扭曲圖塊的馬賽克拼接圖像。(b) 和 (d) 中放大的紅色標記區域揭示了此失真補償方法的有效性。⁽²⁸⁾

5. 實時顏色重新映射以協助傳統的組織病理學可視化

對於協助病理科醫師進行快速評估來說，如何將取得之影像透過顏色映射轉換為其熟

悉的病理影像色彩是一項相當重要的議題。因此，我們嘗試對 mNLOG 圖像進行傳統的組織病理學可視化。一項相關的先前研究⁽²⁹⁾ 揭露了一概念，能利用 Beer-Lambert 定律為基本基礎將螢光顯微鏡的影像映射為虛擬 H&E 影像。故在 mNLOG 平台中應用相同的理論，我們定義了兩表 (LUT) 用於 THG 和 TPEF 頻道的顏色重新映射，以轉換成典型的 H&E 特定圖像。首先將蘇木精和伊紅染料所需的藍色、綠色和紅色成分分別定義為 (B_H 、 G_H 、 R_H) 和 (B_E 、 G_E 、 R_E)。並設定其圖像為 8-bit 圖像，對於 $i: 0-255$ 的強度範圍，將 LUT 計算為：

$$LUT_H \rightarrow \begin{cases} Blue \rightarrow e^{-(255-B_H)ik/255} \\ Green \rightarrow e^{-(255-G_H)ik/255} \\ Red \rightarrow e^{-(255-R_H)ik/255} \end{cases} \quad \text{and} \quad LUT_E \rightarrow \begin{cases} Blue \rightarrow e^{-(255-B_E)ik/255} \\ Green \rightarrow e^{-(255-G_E)ik/255} \\ Red \rightarrow e^{-(255-R_E)ik/255} \end{cases} \quad (7)$$

其中 LUT_H 和 LUT_E 分別用於蘇木精和伊紅頻道，並且可優化參數 k 以調整所需的對比度水平。而定義並建構 LUT 將有助於簡化每個像素的操作，並幫助我們進行近乎瞬時的 CUDA 加速圖像色彩轉換，可表示為：

$$mNLOG_{THG}(r,c) \xrightarrow{\text{color mapping } LUT_H} H_{remap}(r,c) \quad (8)$$

$$mNLOG_{TPEF}(r,c) \xrightarrow{\text{color mapping } LUT_E} E_{remap}(r,c) \quad (9)$$

其中， $mNLOG_{THG}(r,c)$ 和 $mNLOG_{TPEF}(r,c)$ 分別表示 THG 和 TPEF 頻道圖像， $H_{remap}(r,c)$ 和 $E_{remap}(r,c)$ 分別是蘇木精和伊紅特定的重映射圖像， r 和 c 分別表示垂直和水平像素坐標。隨後，公式 (8) 和 (9) 中的重映射圖像按如下組合以獲得最終的 H&E 重映射輸出為：

$$HE_{remap}(r,c) = H_{remap}(r,c) \times E_{remap}(r,c) / 255.0 \quad (10)$$

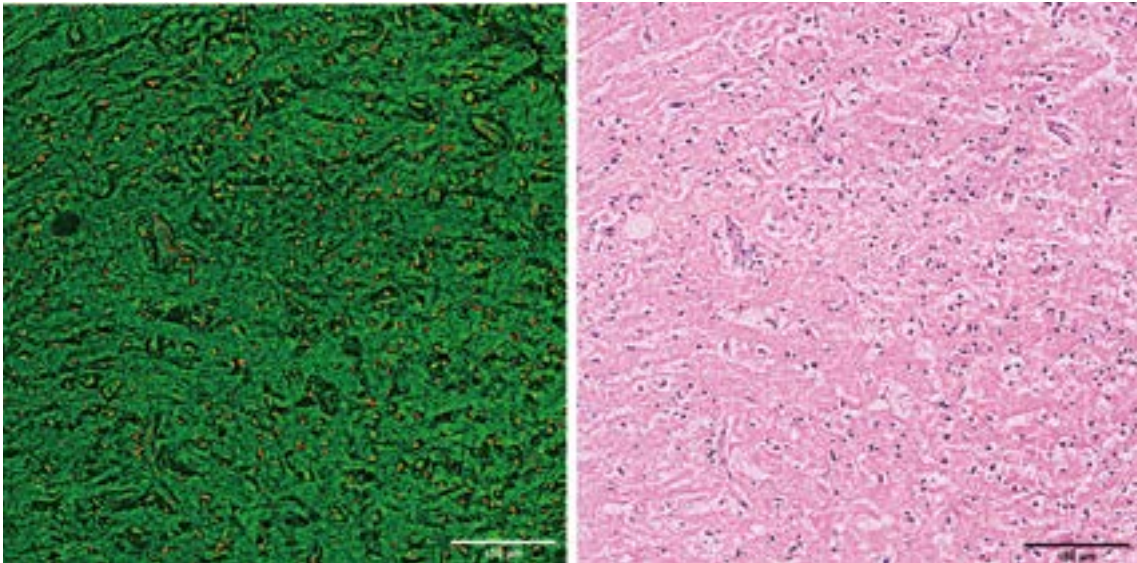


圖 4. 人類正常腦部皮質組織切片影像的顏色映射。

6. 通過降噪對比度增強 (DCE) 實現數字提升

為了理解降噪的重要性，我們導入一例如圖 5(a) 為人腦標本的原始無裁剪 mNLOG 影像。⁽²⁸⁾ 組織在成像前經過了上述提及之 RTS 染色法，圖 5(b)、(c) 中的紅色和綠色通道分別源自蘇木精和伊紅染料的 THG 和 TPEF 信號。經上述顏色重新映射算法直接應用於補充圖 5(a) 中的圖像，即為圖 5(d)，清晰可觀察到強烈的背景信號。其原因為由於未固定的腦組織特別柔軟，並且其技術重點落於較短的染色時間，故要徹底清除組織上多餘或殘留的染色是不可行的。然而 THG 和 TPEF 頻道皆因此降低了顏色重新映射後細胞形態的可見性。為了解決這個問題，此平台採用了一稱為去噪對比度增強 (denoising contrast enhancement, DCE)⁽³⁰⁾，與對比度受限的自適應直方圖均衡化等其他技術不同，DCE 能先抑制背景訊號，然後再選擇地優化結構細節的對比度，結果如圖 5(e)、(f)、(g)，而經過顏色映射後為圖 5(h)。另外，其利用 CUDA 加速，處理一張 6000×6000 像素的圖片只需幾十毫秒，故可以實時進行。

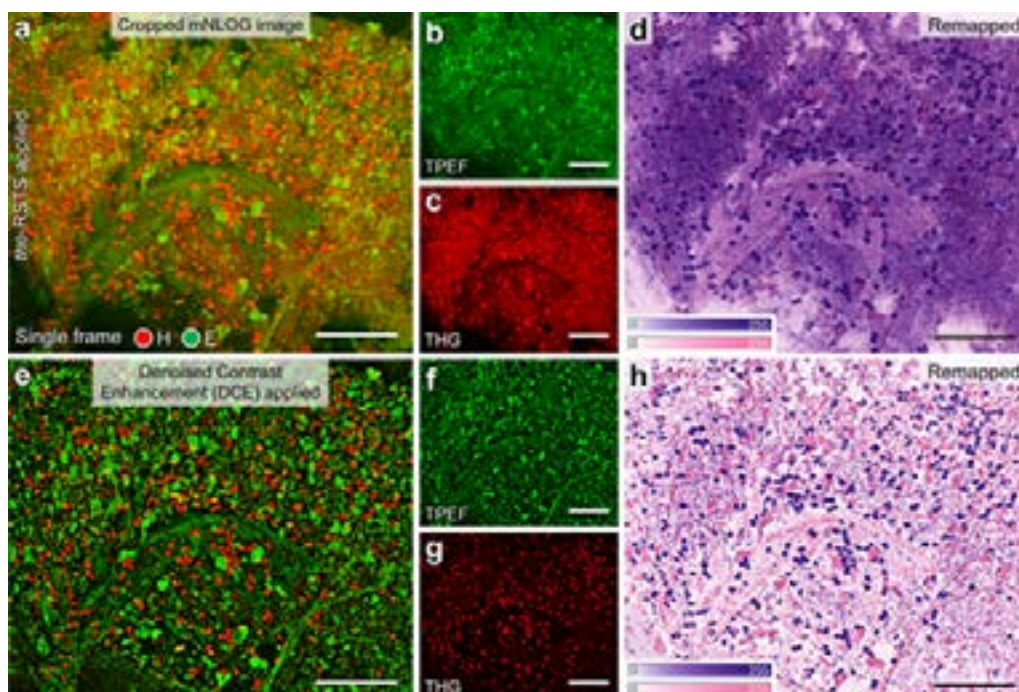


圖 5. 去雜訊、對比度增強 (DCE) 輔助並進行顏色映射之展示。(a)-(c) 經快速全組織染色膠質瘤檢體的原始無處理 mNLOG 圖像。紅色和綠色通道分別表達源自蘇木精 (H) 和伊紅 (E) 染劑的三倍頻 (THG) 和雙光子激發螢光 (TPEF) 信號。(d) (a) 經顏色映射之影像，顯示出阻礙結構可見性的強烈紫色背景。(e)-(g) (a)-(c) 應用 DCE 後之影像，每個通道中的背景均受到抑制。(h) (e) 經顏色映射之影像，顯示細胞核和其他相關形態的可視性有顯著提高。⁽²⁸⁾

7. 超大十億像素數據集的自定義位圖

在大視野的條件下時，若要維持高解析度，便需要大量像素來確保高 NFOM。如此平台以 167 nm 的超精細像素尺寸 (即每個 1 平方毫米的圖塊具有 6000×6000 像素) 對 1 平方公分的區域進行成像，則在此過程中將總共獲得 3.6 Gbits。此外，考慮 RGB 三色之紀錄，每個像素將佔用 24-Bit，從而導致磁盤上有 10 GB 的數據。而常見的 TIFF 和 PNG 格式雖然

支持壓縮，其緩慢的運行速度並不太適合存儲和顯示如此龐大的數據集。故此平台將馬賽克拼接圖像存儲為自定義位圖，只要有足夠的系統內存可用，它就可以以最小的時間複雜度支持超大型數據集。位圖文件以一組特定的標頭開頭，其中包含採集信息，例如圖像尺寸、分塊數量等，然後是超大圖像的 10 倍縮小版本，以實現快速的低解析度預覽。在自定義位圖中，數據按 B、G 和 R 序列組織，即每個像素對應三個 8 位值，依次描述藍色、綠色和紅色頻道。

為證實本技術是否能提供真實 H&E、超高解析度、無任何假影且記錄各種組織上的病理特徵之新鮮病理影像，在臺大醫院的腦癌手術臨床試驗中，此研究測試了 50 個人腦檢體，其中包含了 25 個經 4 個患者的腫瘤移除手術而切下的膠質瘤檢體，以及 25 個經冷凍儲存的正常人腦檢體，並將測試之影像與對應標準病理切片影像提供給臺大醫院的病理科醫師進行無訓練的盲測判讀。而欲測試的腦部檢體於 6 分鐘內利用標準的組織染劑完成樣品的所有處理，2 分鐘內使用以非線性光學為基礎製作的介觀顯微鏡進行高速的取樣掃描與實時影像拼接，如圖 6。而病理科醫師不僅能在本項新鮮病理影像技術的影像上快速且準確解讀各種組織病理學上的典型特徵，更在 50 個檢體的病理判讀上達到了 100% 的準確率。圖 7 為一例，展示了病理科醫師在觀察此技術之高解析度病理影像時，所記錄下的病理特徵及判讀內容。此項結果驗證了本技術能夠於現今腫瘤手術的術中鑑定過程能提供所急需之快速且準確的病理診斷。

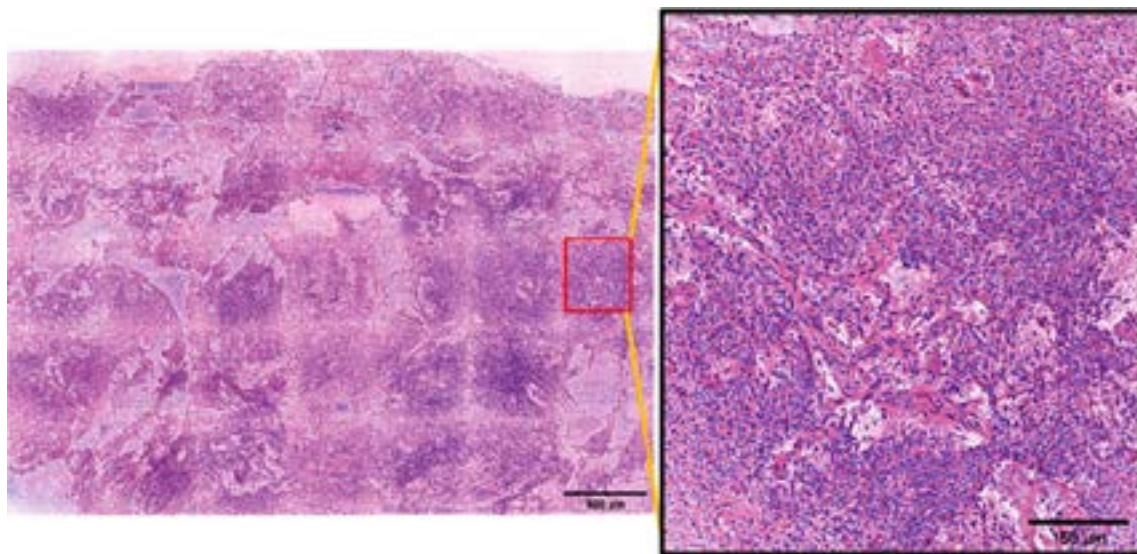


圖 6. 人腦膠質瘤檢體使用 mNLOG 平台拍攝之染色病理影像。異常多的細胞數量、型態及微血管增殖皆被展示於放大之 ROI 中。

三、結論

此項技術不僅避免了冷凍切片的複雜時間、人力花費及手術樣品邊界的遺失，更在影像的解析度上領先了當今的各項顯微技術，成為首個有符合數位病理影像保存與取樣之大面積高解析度規範的病理影像技術。綜觀整體的實驗成果，不僅在流程上節省了將近三分之二的時間，更是在影像解析度上有重大性的突破，使得無須任何後處理且具十億畫素的公分級影像，以數位化影像的形式，保存下該塊組織的病理資訊。更在台大醫院的臨床試驗中，病理

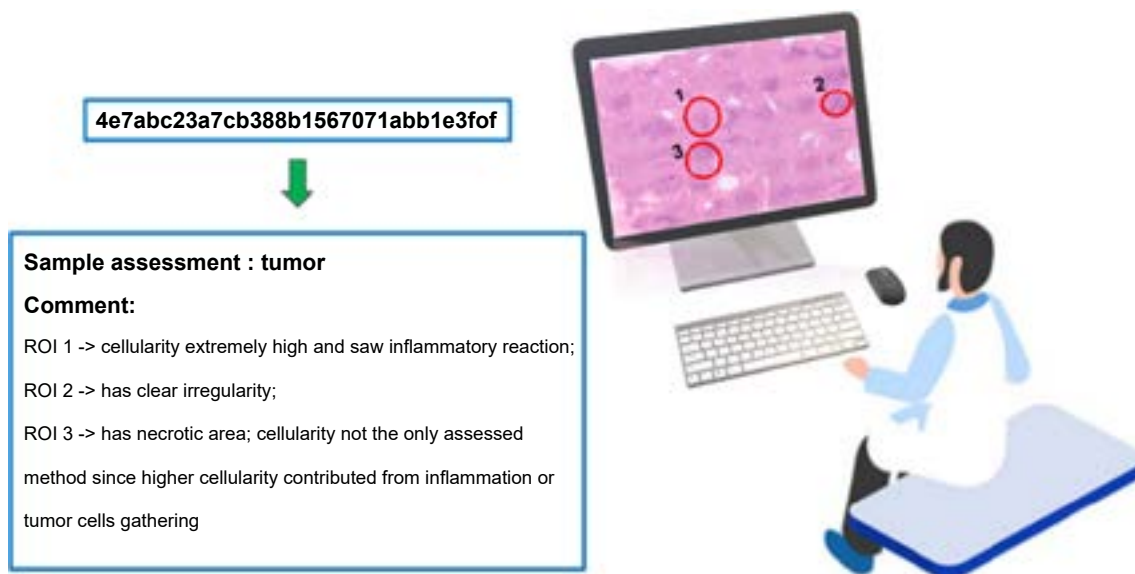


圖 7. 病理科醫師進行 mNLOG 的病理影像判讀範例。其中 32 位亂碼用以隱藏檢體相關資訊，而診斷結果顯示病理科醫師能由其影像觀察到腫瘤的典型病徵。

科醫師進行 50 個檢體的判讀準確率測試上達到了驚人的可靠性，驗證了本技術能夠於現今腫瘤手術的術中鑑定過程提供快速且準確的病理診斷，除可大幅降低手術時間，提高手術之精準度，更能有效挽救生命，並提高醫院手術室之效率。

(此篇文章所使用之相關實驗結果已於 2023 年 5 月 30 日刊登於 *communication medicine* 期刊，且其關鍵技術亦已進行各國專利申請)

參考文獻

1. Quinn T Ostrom, Gino Cioffi, Kristin Waite, Carol Kruchko, Jill S Barnholtz-Sloan, *Neuro-Oncology*, **23**, iii1(2021).
2. Michael Weller et al., *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18** (3), 170 (2020).
3. Ballester L, Fuller G., *Intraoperative Consultation and Optimal Processing. Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach* (2th edition).
4. Zarella MD et al., *Arch Pathol Lab Med.*, **143** (2), 222 (2019).
5. Nyquist, H., *Transactions of the American Institute of Electrical Engineers*, **47**, 617 (1928).
6. Shannon, C. E., *Proceedings of the IRE.*, **37**, 10 (1949).
7. Patel, A. et al., *J Pathol Inform.*, **12**, 50 (2021).
8. Deshpande, S., Minhas, F., Graham, S. & Rajpoot, N., *Med Image Anal.*, **77**, 102337 (2022).
9. Seo, J.-H. et al., *Micron.*, **126**, 102718 (2019).
10. Snuderl, M. et al., *Brain Pathology*, **23**, 73 (2013).
11. Longo, C. et al., *British Journal of Dermatology*, **180**, 1473 (2019).
12. Bertonl, L. et al., *Virchows Archiv.*, **476**, 511 (2020).
13. Jerjes, W., Hamdoon, Z., Al-Rawi, N. & Hopper, C., *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, **29**, 101616 (2020).
14. Lu, T. et al., *J Biomed Opt.*, **25** (12), 126501 (2020).
15. Tao, Y. K. et al., *Proc Natl Acad Sci., USA* **111**, 15304 (2014).
16. Cahill, L. C. et al., *Modern Pathology*, **33**, 916 (2020).
17. Wang, M. et al., *Cancer Res.*, **75**, 4032 (2015).
18. Liu, J. et al., *Urology*, **98**, 195 (2016).
19. Xie, W. et al., *J Biomed Opt.*, **25**, (2020).

20. Orringer, D. A. et al., *Nat Biomed Eng.*, **1**, 0027 (2017).
21. Hollon, T. C. et al., *Cancer Res.*, **78**, 278 (2018).
22. Shin, K. S. et al., *Sci Rep.*, **9**, 20392 (2019).
23. Baik, J. W. et al., *Laser Photon Rev.*, **15**, 2100124 (2021).
24. Chazotte, B., *Cold Spring Harb Protoc*, **2011** (1), pdb.prot5556 (2011).
25. Karg, T. J. & Golic, K. G., *Chromosoma*, **127**, 235 (2018).
26. Mari, P. O. et al., *DNA Repair*, **9**, 848 (2010).
27. Devernay, F. & Faugeras, O., *Mach Vis Appl.*, **13**, 14 (2001).
28. Borah, B.J., Tseng, YC., Wang, KC. et al., *Commun Med.*, **3**, 77 (2023).
29. Giacomelli, M. G. et al., *PLoS One*, **11**, e0159337 (2016).
30. Borah, B. J. & Sun, C.-K., *iScience*, **25**, 103773 (2022).

誌謝

本研究獲得了中華民國國家科學及技術委員會、中華民國經濟部、國立臺灣大學醫學院附設醫院及其尖端醫學中心的支持與補助，計畫編號為國科會：MOST 111-2321-B-002-015-、MOST 110-2221-E-002-048-MY3；經濟部：111-EC-17-A-19-S6-009；尖端醫學中心：111F-004。並由衷感謝國立臺灣大學生命科學系陳示國教授和單禹堯同學為我們提供用於測試和優化快速組織染色法的小鼠大腦檢體。

作者簡介

孫啟光先生為美國哈佛大學應用物理所博士，現為國立臺灣大學光電工程學所特聘教授。

Chi-Kuang Sun received his Ph.D. in Applied Physics from Harvard University. He is currently a Distinguished Professor in the Graduate Institute of Photonics and Optoelectronics at National Taiwan University.

巴卡地先生為國立臺灣大學光電工程學所博士，現為介觀生醫股份有限公司技術長。

Bhaskar Jyoti Borah received his Ph.D. in the Graduate Institute of Photonics and Optoelectronics from National Taiwan University. He is currently a Chief Technology Officer, mesoView CO., LTD.

曾耀琛先生為國立臺灣大學光電工程學所碩士，現為國立臺灣大學光電工程學所專任研究助理。

Yao-Chen Tseng received his M.S. in the Graduate Institute of Photonics and Optoelectronics from National Taiwan University. He is currently a Research Assistant in the Graduate Institute of Photonics and Optoelectronics at National Taiwan University.

王國川先生為國立臺灣大學醫學系學士，現為國立臺灣大學醫學院附設醫院外科部主治醫師。

Kuo-Chuan Wang received his B.S. in the School of Medicine from National Taiwan University. He is currently an Attending Physician in the Department of Surgery at National Taiwan University Hospital.

王奐之先生為國立臺灣大學醫學系學士，現為國立臺灣大學醫學院附設醫院外科部主治醫師。

Huan-Chih Wang received his B.S. in the School of Medicine from National Taiwan University. He is currently an Attending Physician in the Department of Surgery at National Taiwan University Hospital.

黃馨儀小姐為國立臺灣大學病理學研究所博士，現為國立臺灣大學醫學院附設醫院 病理部主治醫師。

Hsin-Yi Huang received her Ph.D. in the Department of Pathology and Graduate Institute of Pathology from National Taiwan University. She is currently an Attending Physician in the Department of Pathology at National Taiwan University Hospital.

張克平先生為國立臺灣大學醫學系學士，現為國立臺灣大學醫學院附設醫院病理部主治醫師。

Koping Chang received his B.S. in the School of Medicine from National Taiwan University. He is currently an Attending Physician in the Department of Pathology at National Taiwan University Hospital.

廖怡華小姐為國立臺灣大學病理學研究所博士，現為國立臺灣大學醫學院附設醫院皮膚部主治醫師。

Yi-Hua Liao received her Ph.D. in the Department of Pathology and Graduate Institute of Pathology from National Taiwan University. She is currently an Attending Physician in the Department of dermatology at National Taiwan University Hospital.

石墨烯神經探針晶片於深腦電刺激與多維度神經活動電訊號感測之應用

Application of Graphene Neural Probe for Deep Brain Stimulation and Multidimensional Neural Activity Electrical Signal Sensing

陳右穎、陳三元、李思儒、張瀨文、梁耀文

You-Yin Chen, San-Yuan Chen, Ssu-Ju Li, Ching-Wen Chang, Yao-Wen Liang

基於腦科學研究的蓬勃發展，為了縮短診斷與治療的時間差，團隊利用奈米材料「石墨烯」開發神經探針晶片，讓我們能以創新的精確度和深度來深入瞭解大腦的運作方式並找出新的治療方法。本文將介紹石墨烯神經探針晶片之獨特優勢、在動物試驗中獲得的成果及未來的展望。

In light of the burgeoning developments in neuroscience research, and with the aim of reducing the lag time between diagnosis and treatment, our team has leveraged nanomaterials, specifically “graphene,” to engineer neural probes. These probes empower us to delve into the intricacies of brain functioning with innovative precision and depth, all while identifying novel therapeutic approaches. This article will elucidate the unique advantages of graphene neural probes, present the outcomes achieved in animal experiments, and outline future prospects.

一、前言

在神經科學研究和醫療領域中，神經探針晶片的應用具有極大的潛力。神經探針晶片是一種廣泛使用的生物材料，能夠記錄腦內的單一或多重神經元訊號，並對特定腦區進行電刺激以抑制或促進神經元活動⁽¹⁾。然而，由於其與腦神經細胞在結構和機械性質上的差異，長期使用可能會干擾組織的正常生理活動。為了解決這個問題，哈佛大學的 Charles M. Lieber 教授和他的研究團隊運用了生物靈感和仿生學的原理，開發出一種與神經細胞在次細胞層級相似的探針單元組件。他們將這些組件組合成一種開放式 3D 電子網路，稱之為擬神經元電

子設備⁽²⁾。然而，過去的神經探針晶片在長時間植入腦部後，常常受到手術引起的沾黏和發炎的困擾，進而影響了訊號感測品質⁽³⁾，並且在進行深腦電刺激治療時難以同步整合功能性醫學影像的資訊以評估和追蹤治療效果。為了克服這些問題，我們團隊以高分子作為製程基材，並以雷射切割技術製作單桿十七通道的電極探針（圖 1），並將石墨烯應用於神經探針晶片的感測介面，利用其卓越的高導電性和添加抗發炎因子的外圍包覆層，提高了晶片的生物相容性和訊號品質（圖 2）。這種新一代的可撓性多通道高分子植入式晶片，具備界面奈米結構化及磁振造影相容性，以改進元件的電性和生物相容性（圖 3）。這項技術的應用可用於植入式深腦電刺激，並已在動物試驗中進行相關驗證。

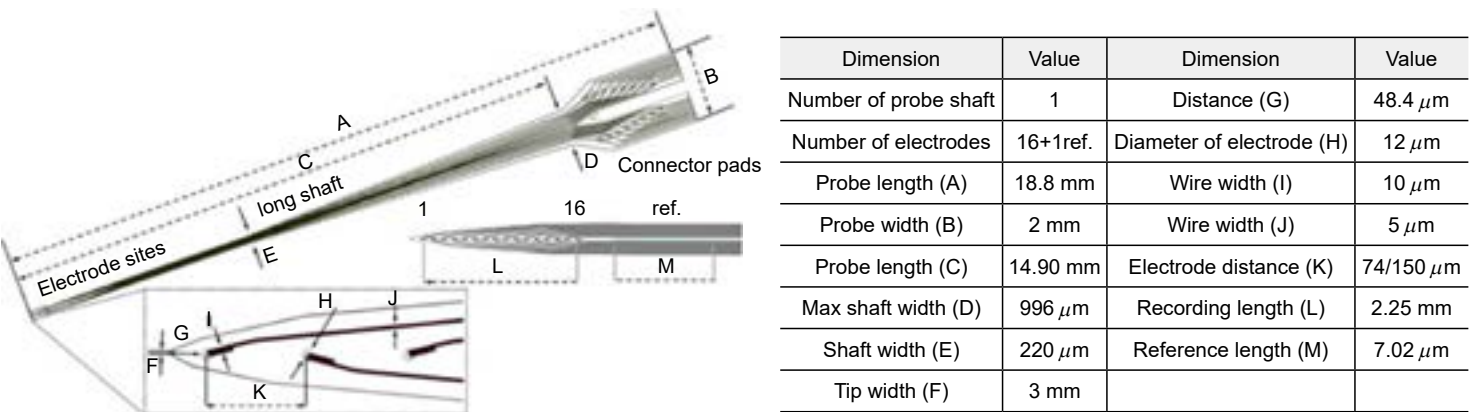


圖 1. 石墨烯神經探針晶片之技術規格。

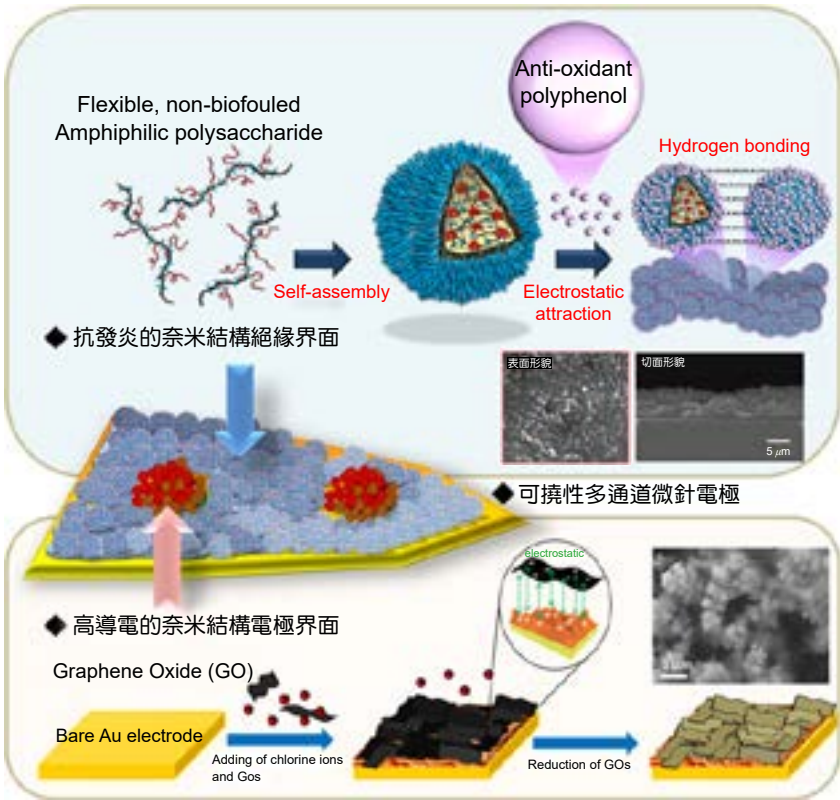


圖 2. 石墨烯材料應用於神經探針晶片感測介面。



圖 3. 石墨烯神經探針晶片。

二、石墨烯神經探針晶片應用於神經調節與疾病動物模型治療

1. 學習及記憶能力增強

深腦電刺激 (deep brain stimulation, DBS) 是一種治療神經和精神疾病的技術，通過改變大腦迴路並促進突觸可塑性。對於增強認知功能方面，中央視丘 (central thalamus, CT) 已被證實是一個潛在的 DBS 腦區⁽⁴⁾。有關 DBS 對 CT (CT-DBS) 產生的迴路機制尚待釐清。結合 CT-DBS 和功能性磁共振造影 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)，本研究探討了在大鼠中進行 CT-DBS 時產生活化的腦區，我們使用與 MRI 相容的石墨烯神經探針晶片 (圖 4)，能夠降低影像失真並減少安全問題。結果顯示，前扣帶皮質 (anterior cingulate cortex)、運動皮質 (motor cortex)、主要和次要體感皮質 (primary and secondary somatosensory cortices)、尾狀核 (caudate putamen)、下視丘 (hypothalamus)、視丘 (thalamus) 和海馬迴 (hippocampus) 等區域產生活化 (圖 5)，這表示了皮質－腹部核 (corticostratial)、皮質－邊緣迴路 (corticolimbic) 和視丘－皮質 (thalamocortical) 腦迴路受到影響。在行為試驗方面，CT-DBS 組別在技能學習上所需的時間降低，並在 T 型迷宮試驗中得到更高的正確率。腦區間的功能性連結也有提升。西方墨點法結果顯示，多巴胺 D1 和 α -尼古丁乙酰膽鹼受體的表現增加，而多巴胺 D2 受體的表現減少。透過以上數據，CT-DBS 可以調節突觸可塑性來增強認知功能和腦部連結，因此 CT 是一個具有高潛力的標靶用於治療學習和記憶障礙⁽⁵⁾。

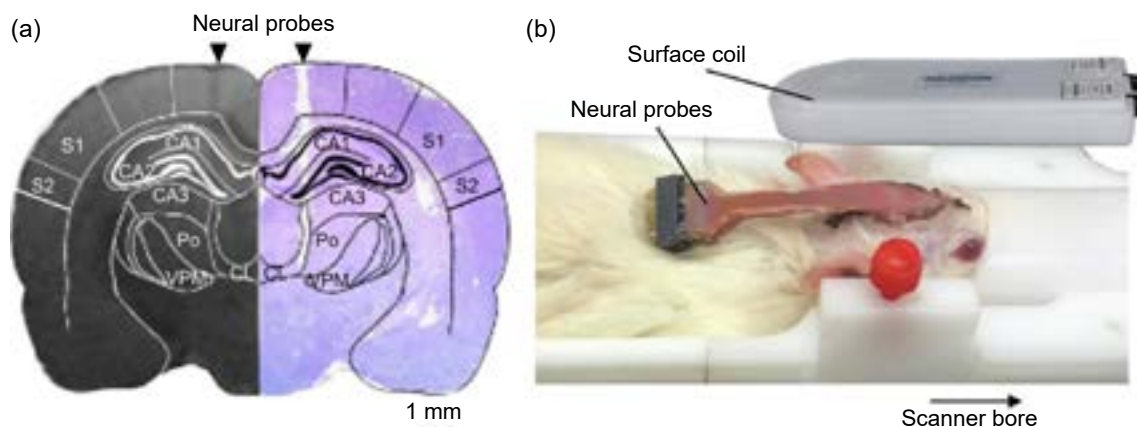


圖 4. (a) 石墨烯神經探針晶片植入 CT 腦區。(b) 大鼠進行磁振造影時的架設圖。

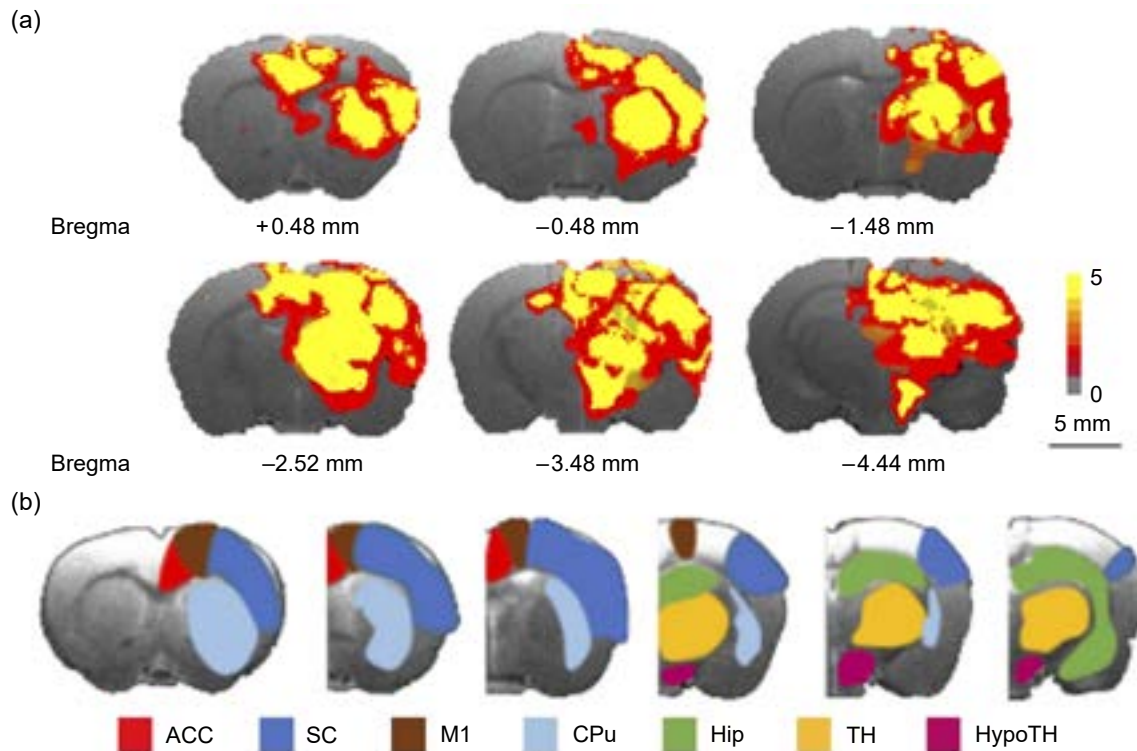


圖 5. (a) 進行 CT-DBS 時所活化的腦區。(b) 腦區相對應之圖譜示意圖。

2. 自閉症類群障礙

自閉症類群障礙 (autism spectrum disorder, ASD) 是一種神經發育障礙，其特徵是社交障礙、重複行為等是其主要症狀。已知在中央視丘 (central thalamus, CT) 進行的深腦電刺激會改變皮質－腹部核 (corticostriatal)、皮質－邊緣迴路 (corticolimbic)，隨後增加探索性運動行為、認知表現和技能學習。我們將石墨烯神經探針晶片植入掌管動物行為與認知功能的 CT 進行深腦電刺激治療，並利用功能性磁共振造影觀察腦區活化情形。我們發現 CT-DBS 活化了 ASD 大鼠腦部迴路的功能性連結，並降低了多巴胺 D2 受體，證實 CT-DBS 改變 ASD 動物模型的神經突觸可塑性，進而改善 ASD 的社交障礙等症狀 6 (圖 6)。

3. 阿茲海默症

阿茲海默症是一種神經退化性疾病，患病率會隨著年齡越長而越高，主要特徵為記憶力衰退和認知功能降低。儘管從過往研究發現在阿茲海默症患者和啮齒類模型上，利用不同腦區的深腦電刺激能改善認知功能與增強記憶，例如：穹隆、海馬迴、邁樂氏基底核。由於邁樂氏基底核 (nucleus basalis of meynert, NBM) 是膽鹼性神經系統 (cholinergic system) 的關鍵腦區，主要作用為釋放乙醯膽鹼 (acetylcholine) 到皮質區，我們將石墨烯神經探針晶片分別植入阿茲海默症小鼠模型的雙側 NBM，並且利用靜息態功能性磁共振造影、行為試驗與乙醯膽鹼 (acetylcholinesterase, AChE) 檢測來探討 NBM-DBS 治療效果。我們發現 NBM-DBS 改善了與認知功能 (NOR)、空間工作記憶 (T-maze) 相關的行為表現、增加功能性連接 (functional connectivity, FC) 和乙酰膽鹼酯酶活性的降低可作為 AD 治療的生物標誌物⁽⁷⁾(圖 7)。

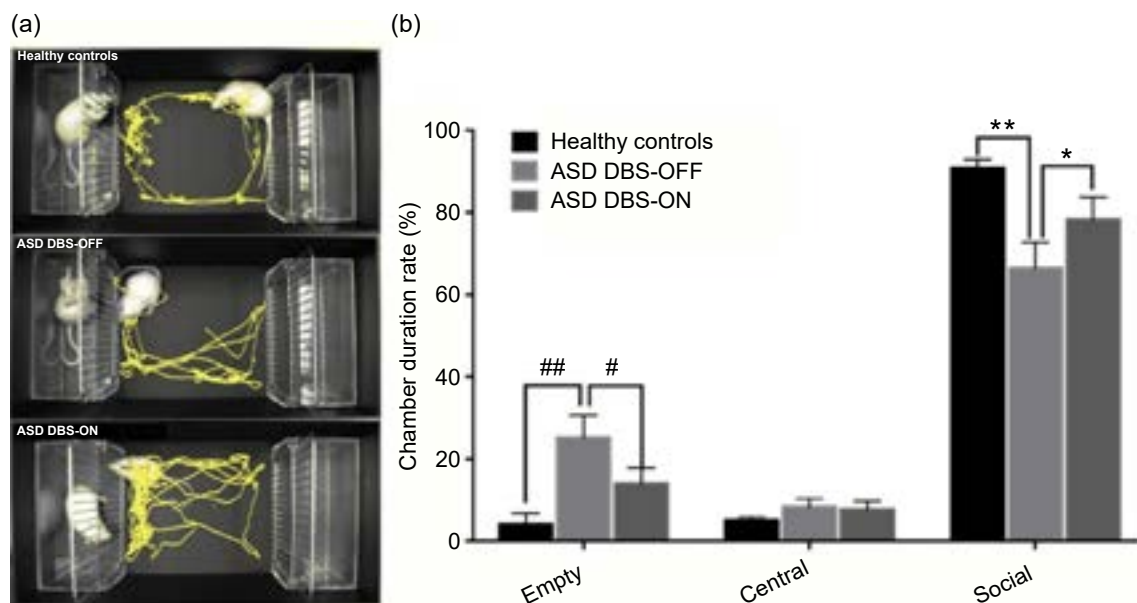


圖 6. (a) 社交行為試驗示意圖。(b) 經過 CT-DBS 的 ASD 動物模型在社交障礙行為上有明顯的改善。

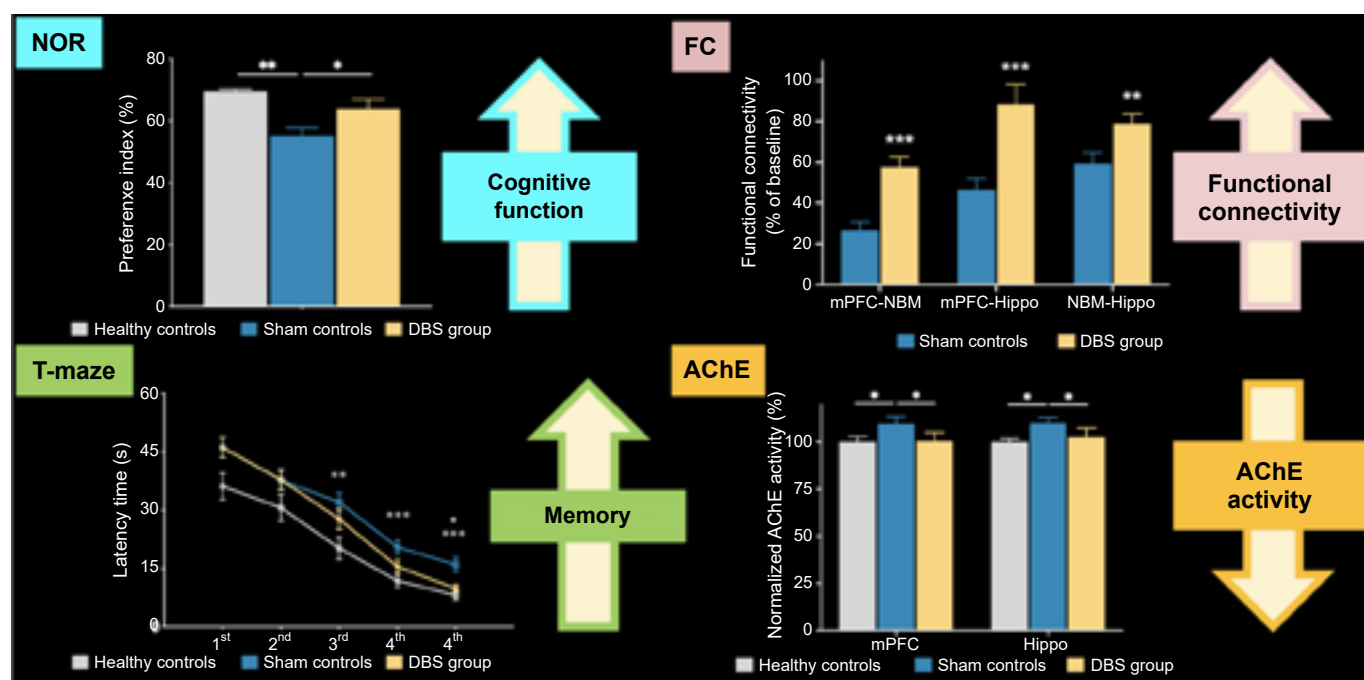


圖 7. NBM-DBS 治療阿茲海默症小鼠的結果。

4. 憂鬱症

憂鬱症是一種常見的精神疾病，對患者的情緒和生活質量造成不良影響，儘管已經開發了各種治療方法，但許多患者仍然受影響且難以得到治療效果。由於快感缺乏是憂鬱症的典型特徵，並且有證據表明此症狀可能導致代謝紊亂，因此對於伏隔核 (nucleus accumbens,

NAc) 的 DBS 可能在調節多巴胺迴路上具有潛力。我們將石墨烯神經探針晶片植入了慢性社交挫敗憂鬱症小鼠模型的雙側 NAc 並進行 DBS，發現 NAc-DBS 可以減少憂鬱症小鼠的快感缺乏及降低憂鬱行為，透過功能性磁共振造影的結果，經過 NAc-DBS 的憂鬱症小鼠在多巴胺通迴路中表現出增強的功能性連結，伴隨著腦源性神經滋養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和神經細胞 (neuronal nuclei, NeuN) 的增加，而多巴胺 D1 受體、多巴胺 D2 受體和酪氨酸羥化酶的表現量也在前額皮質 (medial prefrontal cortex)、NAc、腹側海馬迴 (ventral hippocampus)、中腦腹側蓋區 (ventral tegmental area) 和杏仁核 (amygdala) 中有顯著性地增加。我們的研究結果表明 NAc-DBS 可以促進 BDNF 的增生，進而改變多巴胺迴路中的功能性連結和代謝能力，為憂鬱症患者提供了新的治療策略⁽⁸⁾ (圖 8)。

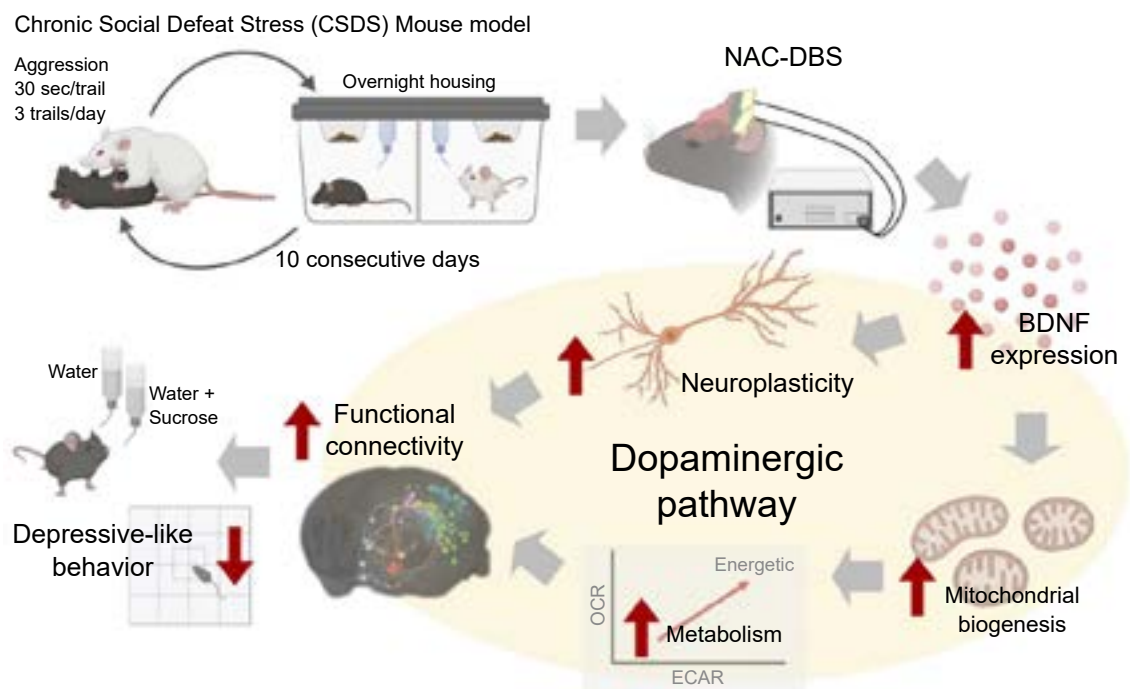


圖 8. NAc-DBS 在慢性社交挫敗憂鬱症小鼠中的治療效應。

5. 帕金森氏症

帕金森氏症 (Parkinson's disease, PD) 的病理及生理過程涉及到核心粒線體的異常和多巴胺神經元的退化。為了減少 PD 的運動障礙，DBS 是一種透過調節神經迴路，包括運動、認知和情感功能的常見外科治療方法。本研究針對 MitoPark PD 小鼠模型進行了 NAc-DBS 治療、行為測試、腦部磁共振成像分析以及粒線體代謝試驗。在 NAc-DBS 後，PD 小鼠模型觀察到較高的移動距離、偏好指數和 T 型迷宮正確率，表示運動和認知功能上均有改善，並且顯示出前額皮質 (medial prefrontal cortex)、NAc、腹側海馬迴 (ventral hippocampus)、中腦腹側蓋區 (ventral tegmental area) 中改善的功能性連結 (圖 9)。對於三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的產生，相較於 Mito-Sham 組，Mito-DBS 組觀察到更高的細胞外酸素消耗率和較少的細胞內酸素消耗率，代表 NAc-DBS 促進了有氧代謝的功能。由上述結果表明，NAc-DBS 在 PD 治療中具有減輕代謝異常和減緩疾病進程的潛力⁽⁹⁾。

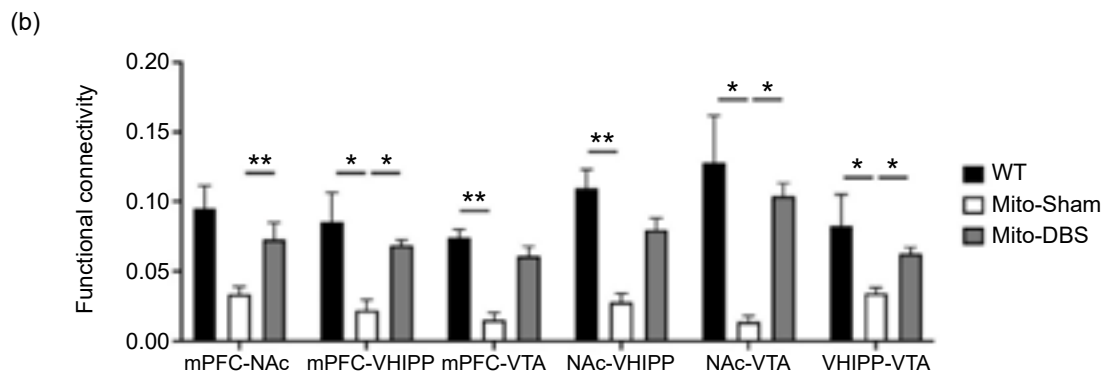
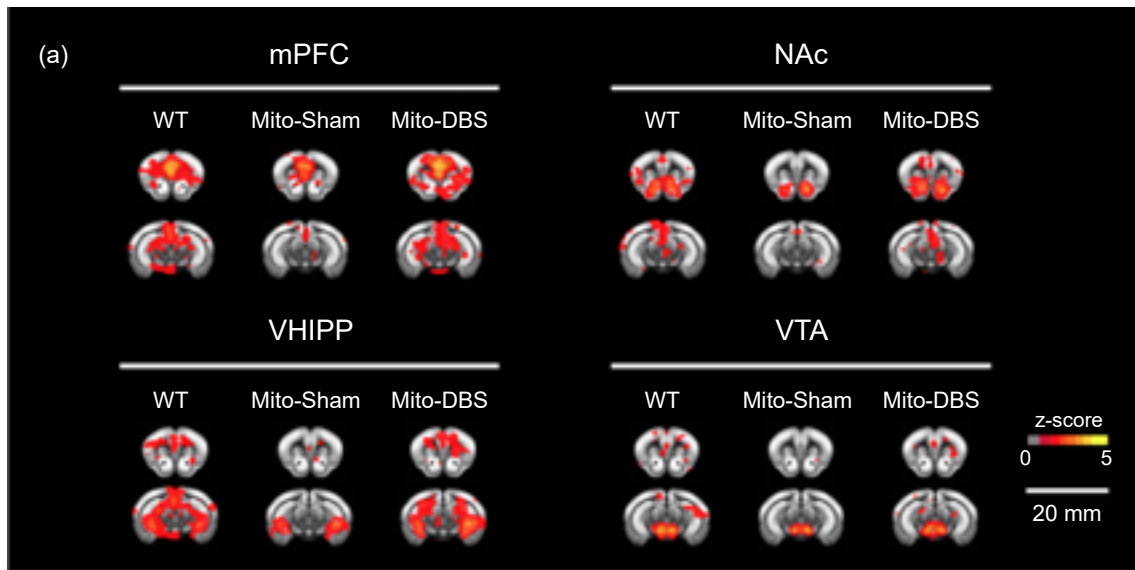


圖 9. NAc-DBS 在 PD 小鼠模型中的功能性磁共振造影結果。(a) 每個腦區的功能性連結圖。(b) 經過 NAc-DBS 的 PD 小鼠在量化後的功能性連結數值有顯著的提升。

三、神經探針結合光基因工程技術記錄神經活動

光基因遺傳技術目前已被廣泛應用於神經科學的研究中，藉由基因轉殖技術，使特定種類的神經細胞表現出光通道蛋白，諸如 ChR2 (channelrhodopsin-2) 和 GCaMP (green fluorescent protein calcium indicator)⁽¹⁰⁾。利用石墨烯神經探針晶片結合奈米化生物微電極陣列與光電刺激效應作用下，來傳送及釋放光基因至神經元中，同時引入的神經元標靶使其對神經元具有專一性，並可幫助細胞吞入來增加基因轉染效率。實驗結果證實了此奈米材料不僅為光基因提供保護，亦可在不同微電極通道的低電壓電穿孔來達到小區域性的光基因的轉染，在細胞實驗中可增加到 8 倍以上，更進一步在動物體內實驗發現基因的轉染的效率可達 10 倍以上，最後配合具有光波導之神經探針晶片進行腦內非病毒載體之光基因轉染，呈現非常好的效果，有利於後續的深腦光調節進行神經迴路興奮或抑制如圖 10 所示⁽¹¹⁾。

然而，為了能夠量測到光基因蛋白生成的訊號，藉由改良石墨烯神經探針晶片的製程，將合適的光纖與石墨烯神經探針結合，以開發出能夠同時量測神經電生理與神經光學訊號的石墨烯神經光纖探針 (圖 11)。而如圖 12 所示，不同電流刺激強度所引發的神經活動，可以經由改良的石墨烯神經光纖探針晶片同時記錄到神經電生理與神經光學訊號，足以顯示石墨烯神經探針晶片在未來擁有廣泛應用在多種神經科學研究中的潛力⁽¹²⁾。

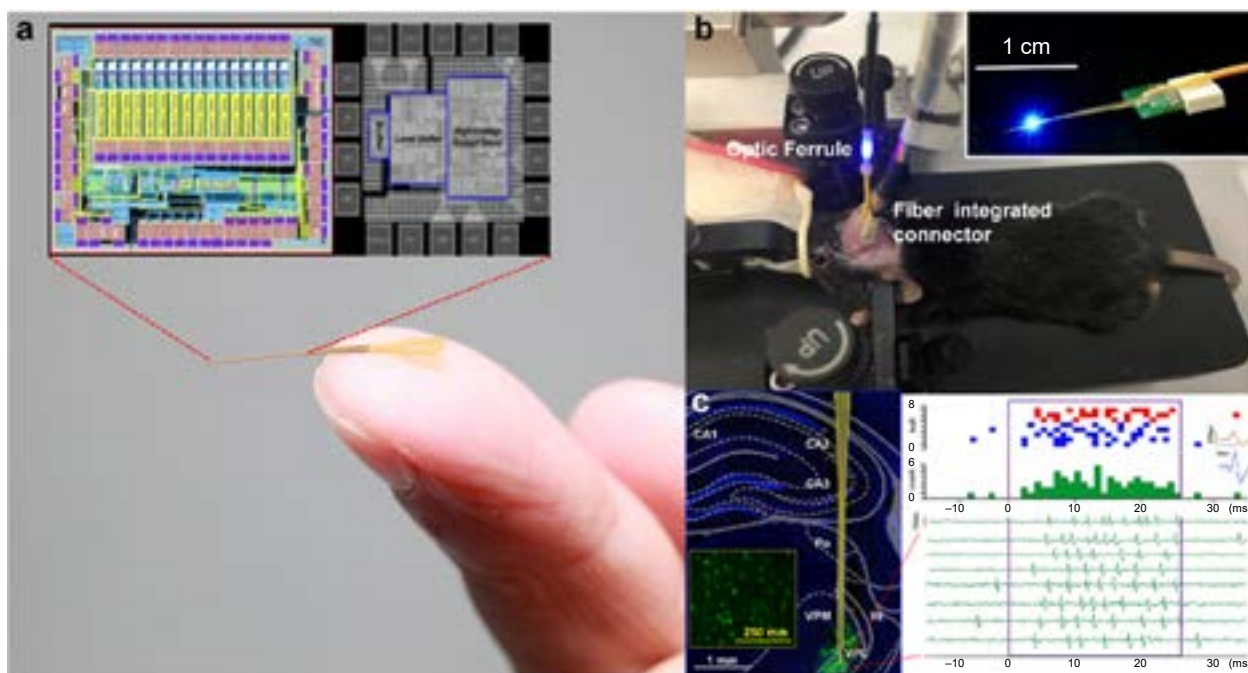


圖 10. 神經晶片整合主動電路可進行電刺激與訊號記錄，同時光波導結構進行光遺傳學之神經調控。

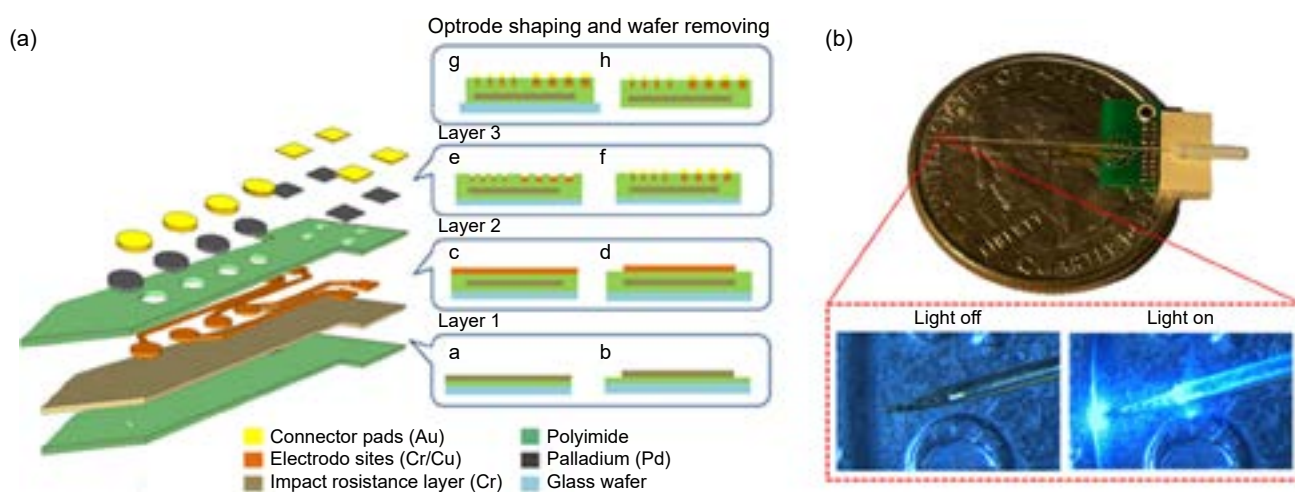


圖 11. (a) 石墨烯神經光纖探針的微製程流程圖，包括橫截面與俯視圖。(b) 石墨烯神經光纖探針的照片。

四、結論

本團隊開發了石墨烯神經探針晶片，在神經科學研究領域取得了創新的進展，這新一代的研究工具具備多功能感測和磁振造影相容的特點。這項技術不僅有助於改進腦科學研究，還可以應用於多面向檢測腦部疾病的病程發展或治療，透過不同病症的影像學分析結果以及神經訊號的差異，我們能將這些資訊作為特徵值導入機器學習進行人工智慧 (AI) 模型的訓練，未來能有效地垂直整合診斷與治療兩大功能，有助於神經退化性疾病與神經精神疾病之精準治療。

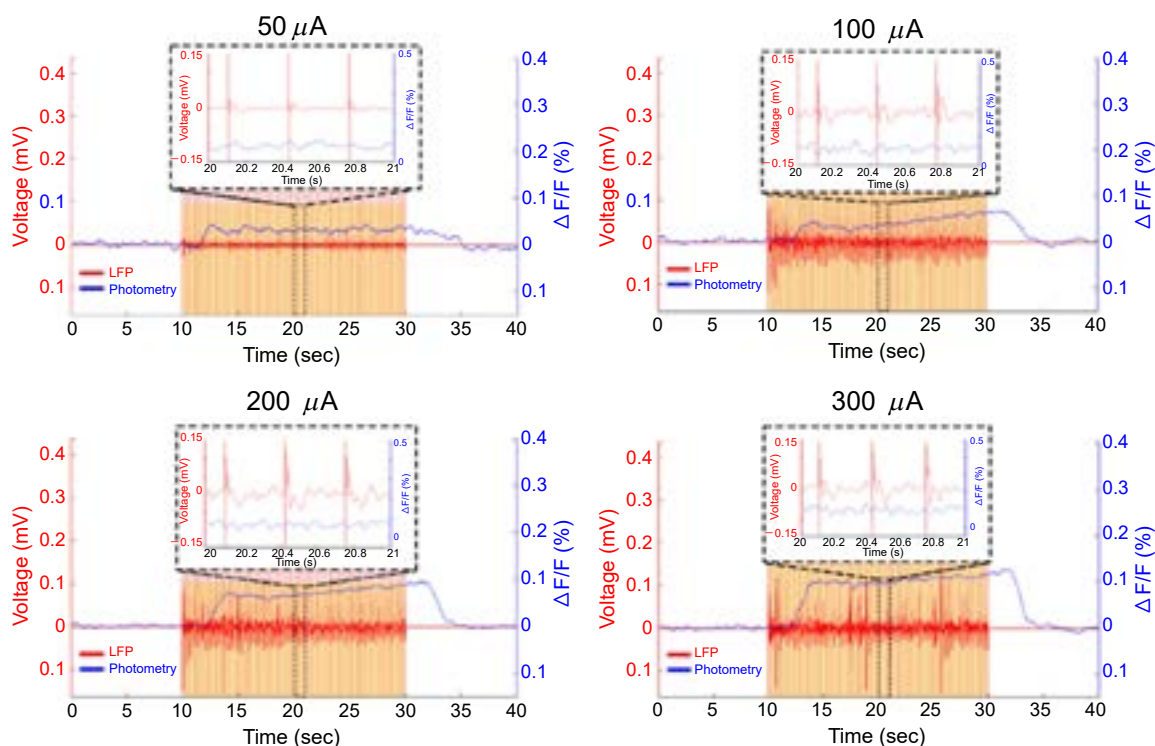


圖 12. 在不同電流刺激大小下，可以藉由石墨烯神經光纖探針同時記錄到神經電生理與神經光學訊號。

此外，我們團隊積極響應永續發展的趨勢，通過自主研發永續綠色科技，實現了神經探針晶片的永續生產。這一技術不僅降低了碳排放量，還有助於減少對環境的不良影響，同時為我們提供了競爭優勢，使我們能夠在未來的產業競爭中保持領先地位。

總而言之，我們開發的「石墨烯神經探針晶片」不僅推動了神經科學領域的進步，還響應了全球永續發展的呼聲，為未來的科學研究和產業應用開辟新的道路。

參考文獻

1. Ritchie Chen, Andres Canales, Polina Anikeeva, *Nature Reviews Materials*, **2** (2), 16093 (2017).
2. Xiao Yang et al., *Nature materials*, **18** (5), 510 (2019).
3. Maurizio Gulino, Donghoon Kim, Salvador Pané, Sofia Duque Santos and Ana Paula Pêgo, *Frontiers in neuroscience*, **13**, 689 (2019).
4. Nanthia Suthana, Itzhak Fried, *Neuroimage*, **85**, 996 (2014).
5. Ssu-Ju Li et al., *Neuroscience*, **440**, 65 (2020).
6. Ting-Chun Lin et al., *Brain stimulation*, **12** (6), 1410 (2019).
7. Chang, C.W. et al., “MR imaging deep brain stimulation of the nucleus basalis meynert restored cognitive function in Alzheimer's disease Model”, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, June 3-8 (2023)
8. Ssu-Ju Li et al., *Neurobiology of Stress*, **26**, 100566 (2023).
9. Chen, T.C et al., “Therapy of Parkinson's disease related motor and cognitive decline with deep brain stimulation of nucleus accumbens”, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, June 3-8 (2023)
10. Attila Kaszas et al., *Scientific Report*, **11**, 9775 (2021).
11. Wei-Chen Huang et al., *ACS applied materials & interfaces*, **11** (12), 11270 (2019).
12. Yao-Wen Liang et al., *Biosensors*, **13**, 265 (2023).

作者簡介

陳右穎先生為國立臺灣大學電機工程學系博士，現為國立陽明交通大學生物醫學工程學系教授。

You-Yin Chen received his Ph.D. in Electrical Engineering from National Taiwan University. He is currently a Professor in the Department of Biomedical Engineering at National Yang Ming Chiao Tung University.

陳三元先生為美國密西根大學材料科學與工程學系博士，現為國立陽明交通大學材料科學與工程學系教授。

San-Yuan Chen received his Ph.D. in Ann Arbor USA Materials Science and Engineering from University of Michigan. He is currently a Professor in the Department of Materials Science and Engineering at National Yang Ming Chiao Tung University.

李思儒先生現為國立陽明交通大學生物醫學工程學系博士生。

Ssu-Ju Li is currently a Ph.D. student in the Department of Biomedical Engineering at National Yang Ming Chiao Tung University.

張瀟文小姐為國立陽明交通大學生物醫學暨工程科技產業博士學位學程博士，現為中央研究院生醫轉譯中心博士後研究員。

Ching-Wen Chang received her Ph.D. in Industrial Ph.D. Program of Biomedical Science and Engineering from National Yang Ming Chiao Tung University. She is currently a Postdoctoral research fellow at the Biomedical Translation Research Center, Academia Sinica.

梁耀文先生現為國立陽明交通大學生物醫學工程學系博士生。

Yao-Wen Liang is currently a Ph.D. student in the Department of Biomedical Engineering at National Yang Ming Chiao Tung University.

帕金森氏症閉迴路深腦刺激器的進展與挑戰

Current Progress and Challenges in Developing Closed-loop Deep Brain Stimulator for Parkinson's Disease

林校群、吳怡慧、柯明道

Hsiao-Chun Lin, Yi-Hui Wu, Ming-Dou Ker

帕金森氏症是老年常見的神經退化性疾病，主要造成患者動作障礙，降低生活品質。左旋多巴是治療帕金森氏症的黃金標準用藥，但長期服用會出現難以忍受的副作用，此時可考慮外科治療，即植入深腦刺激器。傳統深腦刺激器為開放迴路設計，可能因過度刺激產生副作用。閉迴路刺激藉由偵測腦中與症狀相關的異常生物標誌，依需求進行電刺激，可改善傳統深腦刺激器的缺點，提升帕金森氏症更佳的神經調控效果。本文描述了閉迴路深腦刺激器目前的開發進展，以及所面臨的挑戰。

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease in the elderly, which mainly causes movement disorders and reduces the patient's quality of life. Levodopa is the gold-standard drug for the treatment of Parkinson's disease, but long-term use may cause unbearable side effects. Therefore, the surgical treatment, i.e. deep brain stimulation (DBS), can be considered. Conventional DBS is an open-loop design, which may cause side effects due to overstimulation. Closed-loop DBS can improve the disadvantages of conventional DBS by detecting abnormal biomarkers related to symptoms in the brain and performing electrical stimulation on demand. This article describes the current progress in developing closed-loop DBS and the challenges faced during the development.

一、前言

帕金森氏症 (Parkinson's disease) 是老年常見的慢性神經退化性疾病，主要影響了中樞神經的運動系統。帕金森氏症具有動作與非動作症狀，動作症狀包括了行動遲緩 (bradykinesia)、肢體僵硬 (rigidity)、靜止性顫抖 (resting tremor) 等；非動作症狀包括憂鬱、焦慮、慢性便秘、嗅覺異常及睡眠障礙等多種症狀⁽¹⁾。由於帕金森氏症是慢性發展的疾病，在罹病早期不容易診斷出來，必須經由專科醫師詳細問診，經神經學檢查排除其他疾病，並記錄服用藥物的反應來診斷。

帕金森氏症的病因仍待醫界深入探討，少數早發型 (約 40 至 60 歲) 的病人是由特殊基因造成的，多數病人 (> 90%) 的罹病年齡大於 60 歲，且目前不確定是否具有特殊基因，因此病因可能是年齡、基因及外在生活環境因子共同作用下的結果。儘管病因不明，在病人過世後的腦部病理切片中，可發現位於中腦黑質核 (substantia nigra) 負責製造多巴胺 (dopamine) 的神經元大量死亡，而這些多巴胺神經元和調節運動皮質 (motor cortex) 的指令有關，因此多巴胺神經元的退化導致了病人的動作障礙⁽¹⁾。罹患帕金森氏症的病人雖然無法治癒，但在藥物治療下可改善動作障礙的症狀，並提升病人的生活品質。目前治療帕金森氏症的第一線用藥為多巴胺的前驅物左旋多巴 (levodopa)，由於多巴胺無法通過血腦屏障 (blood brain barrier)，而左旋多巴可通過血腦屏障，因此服用左旋多巴可讓腦中殘餘的多巴胺神經元利用並轉換為多巴胺，補充不足的多巴胺以改善動作障礙。

帕金森氏症的病人在左旋多巴治療初期會感覺到動作障礙有明顯的改善，但服用左旋多巴數年後，病人容易遇到藥效波動的問題，而出現「開/關」現象 (on-off phenomenon)。「開」指的是服用左旋多巴後，當血中濃度上升到治療劑量時，病人的動作障礙很快得到改善；「關」則是當藥物血中濃度低於治療劑量時，病人很快回復到動作困難的階段。隨著「開/關」現象的頻繁出現，也代表了左旋多巴的治療窗口縮小，除了「關閉」時病人可能會動作困難外，服用左旋多巴後當病人的血中濃度達到高點附近時，不少病人會出現無法控制的非自主動作，稱為異動症 (dyskinesia)。藥效波動或異動症嚴重的病人，需考慮以外科手術的方式治療⁽²⁾。

二、傳統深腦刺激術

在深腦刺激術 (deep brain stimulation) 發展前，以外科方式治療帕金森氏症的作法以局部燒灼術為主，但燒灼後的腦組織無法復原，而且早期在定位燒灼的目標神經核區 (nucleus) 與燒灼範圍時較不精準，造成副作用的風險較大；拜神經外科手術導航系統 (surgical navigation system) 的發展所賜，現在進行深腦外科手術的準確度已有大幅提升。自從深腦刺激術發展後，由於植入到深腦的電極並不會造成大範圍且無法回復的損傷，現在治療帕金森氏症的外科手術即以深腦刺激術為主⁽²⁾。

深腦刺激器的硬體組件包括植入大腦深層的電極 (lead)，植入胸前鎖骨下方的刺激器 (implantable pulse generator，簡稱為 IPG；其內包含有電池與進行電刺激的相關電路)，及埋在皮下連接電極與刺激器的延長導線 (如圖 1 所示)⁽³⁾。深腦電極的外觀以臨床最常見的美敦力 (Medtronic) 型號 3389 為例，它的直徑為 1.27 mm，電極末端有四個由鉑鈦合金構成的環狀觸點 (contacts)，每個環狀觸點的長度為 1.5 mm，相鄰的間距為 0.5 mm，因此四個環狀觸點可涵蓋 7.5 mm 的範圍，習慣上由電極末端的觸點往上依序命名為 C0、C1、C2、C3。除了四個環狀觸點的設計外，也有不同製造商推出八個環狀觸點的電極，或是將環狀觸點等分為三個 120° 的方向性電極 (directional lead)。刺激器 (IPG) 的外觀以最新的美敦力型號 Percept PC 為例，它的寬為 5.5 cm，高為 6.8 cm，厚度為 1.1 cm，具有兩個電極導線插孔，因此可提供一對 3389 電極同時刺激左右腦。深腦刺激器的外殼材質由具生物相容性的鈦合金構成，內部佔空間最多的為醫療用鋰電池及一片具有刺激器電路的 PCB 板。

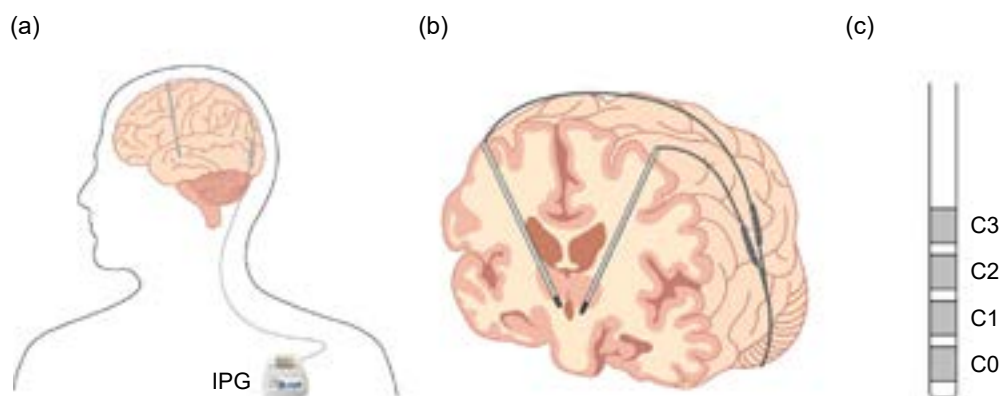


圖 1. 深腦刺激術示意圖。(a) 深腦刺激術的硬體組件包括植入深層腦部的電極、植入胸前的刺激器 (IPG)，以及連接二者的延長導線；(b) 深腦電極植入的標的主要為視丘下核；(c) 以深腦電極型號 3389 為例，其末端有四個環狀觸點，由最末端往上依序命名為 C0、C1、C2、C3。

深腦電極植入的主要標的為基底核 (basal ganglia) 迴路的視丘下核 (subthalamic nucleus, STN)，另一個可選的標的亦為基底核迴路的內側蒼白球 (internal globus pallidus, GPi)。過去的研究發現當黑質核多巴胺神經元退化後，基底核迴路缺少多巴胺調控，會使視丘下核和內側蒼白球的神經活動異常增加，影響動作指令的修飾與傳遞⁽²⁾。傳統的深腦刺激手術在病人植入整套刺激組件，約術後復原一個月後，醫師會開始測試最佳的電刺激參數。醫師透過程控儀 (clinician programmer) 可由體外遙控開啟刺激器的功能，選擇治療效果最佳的刺激觸點，並調整脈衝波刺激的頻率、脈衝波寬、刺激強度等。臨床上常用的刺激頻率為 130 Hz，波寬為 60 μ s，強度可選用電壓刺激 (V) 或電流刺激 (mA)，上限通常為不引發即時刺激副作用的強度 (約 3–5 mA)。設定好參數後刺激器即開始工作，提供不間斷的連續微量電刺激，直到電池用盡後再手術更換新的刺激器 (IPG)，這種傳統的 (conventional) 電刺激設定為開放迴路 (open loop) 設計。

三、閉迴路深腦刺激術

自從 1997 年美國 FDA 核准第一款深腦刺激器上市以來，迄今全球已累計超過 20 萬人植入深腦刺激器。雖然第一代的深腦刺激器有效地治療了晚期帕金森氏症病人的動作障礙，但亦產生了電刺激相關的副作用。常見的電刺激副作用包括病人的平衡感不佳，行走時容易步態不穩 (gait instability)，說話時容易構音異常 (dysarthria)，或是有情緒方面的問題⁽⁴⁾。合理的推測是傳統的深腦刺激術提供不間斷的電刺激，雖然抑制了視丘下核的異常神經活動，卻也干擾了正常的神經活動。如果能夠判斷正常與異常的神經活動，在異常神經活動時給予電刺激抑制，而在正常神經活動時減少或停止電刺激，這種依需求 (on-demand) 刺激的方式，又叫做閉迴路 (closed-loop) 設計。理論上閉迴路設計可提高電刺激的療效，減少過度刺激造成的副作用，還能夠省電，可增加刺激器的使用壽命⁽⁴⁾。

在進行深腦刺激手術的過程中，醫師透過金屬微電極或深腦電極，可以在病人的視丘下核記錄局部場電位 (local field potential)。局部場電位指的是電極附近神經突觸間電位 (synaptic potential) 的瞬時總和，可以反映一群神經元的同步活動狀態。在帕金森氏症病人視

丘下核的局部場電位紀錄中，若經頻譜分析後，可以發現其在 13–35 Hz 之間 (即 beta 頻帶) 具有明顯的能量峰值 (peak)，可簡稱為 beta 共振 (beta oscillations)，此 beta 共振是帕金森氏症獨特的局部場電位特徵 (如圖 2 所示)。當病人服用左旋多巴，其動作障礙症狀減輕的時候，此 beta 共振的峰值能量會明顯下降或消失，而隨著藥效減退此 beta 共振會重新出現；若以視丘下核深腦刺激術治療帕金森氏症的病人，當開啟電刺激後，病人視丘下核的 beta 共振會被抑制，而關閉電刺激後此 beta 共振又會出現。視丘下核局部場電位的 beta 共振能量和帕金森氏症的症狀 (特別是行動遲緩和肢體僵硬)，具有高度的相關性，因此可以作為閉迴路刺激所需的生物標誌 (biomarker)⁽⁴⁾。

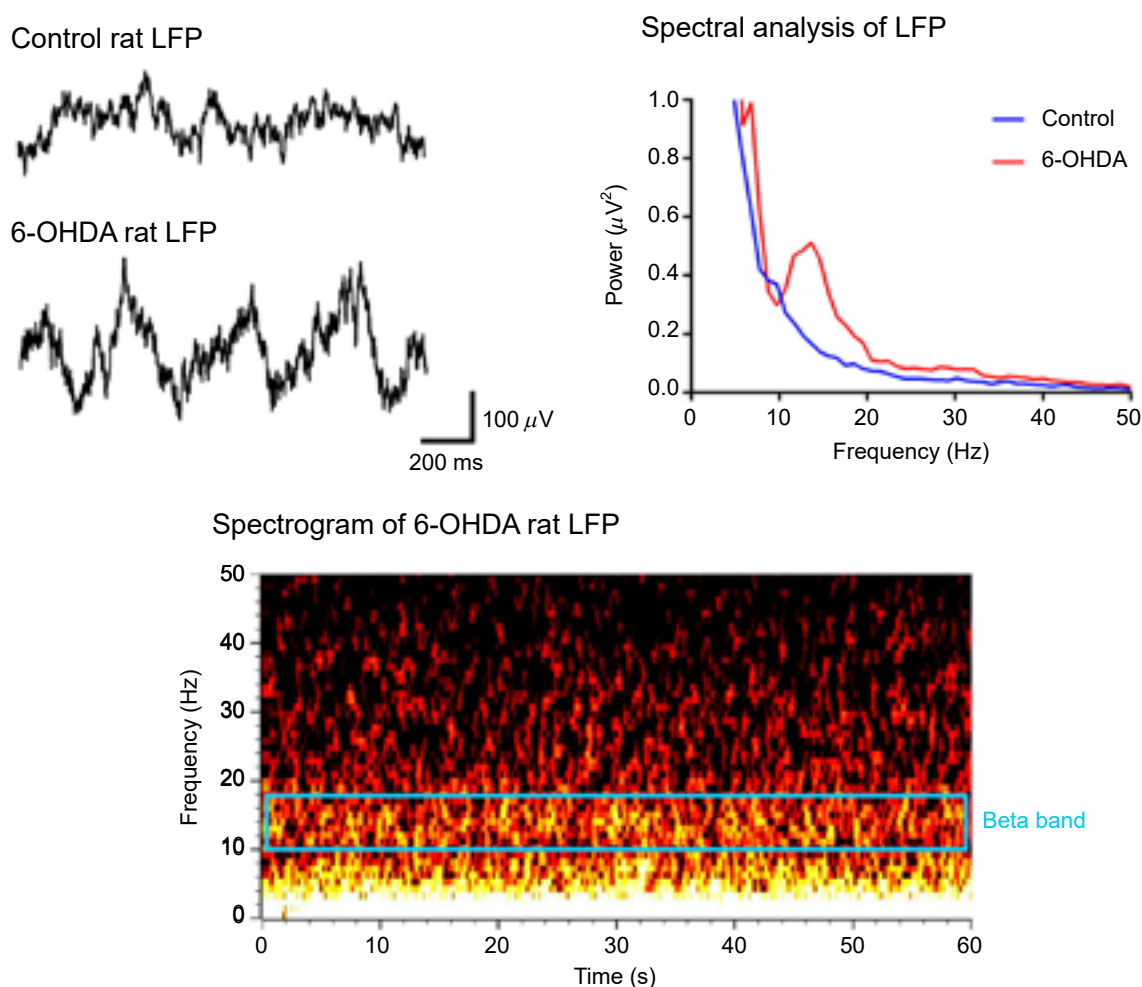


圖 2. 帕金森氏症大鼠模式視丘下核記錄到的局部場電位。帕金森氏症大鼠模式為在腦部內側前腦神經束微量注射 6-OHDA，可選擇性地破壞黑質核多巴胺神經元。大鼠在注射三週後可在視丘下核記錄到異常的局部場電位，經頻譜分析後可在 beta 頻帶中看到異常共振訊號。

英國牛津大學的 Peter Brown 教授最早以 beta 共振作為閉迴路深腦刺激術的生物標誌，他們利用市售離散元件自製了體外的閉迴路深腦刺激系統，測試的時間選在病人植入深腦電極後一週內，將頭骨外的電極導線與刺激系統連接，在病人清醒下進行傳統深腦刺激與閉迴路深腦刺激的測試⁽⁵⁾。在閉迴路深腦刺激的演算法方面，他們先選定一個刺激閾值

(threshold)，當 β 共振幅度高於閾值則啟動電刺激，而 β 共振幅度低於閾值則停止刺激，這個閉迴路演算法稱為開關控制演算法 (on-off control algorithm)；結果顯示出閉迴路深腦刺激對病人動作障礙的改善程度優於傳統深腦刺激，且總刺激時間大約為傳統深腦刺激的一半。義大利米蘭大學的 Alberto Priori 教授亦使用離散元件自製了體外的閉迴路深腦刺激系統，在病人進行臨床測試的流程和牛津大學團隊類似，只是他們的閉迴路演算法為追蹤 β 共振的能量變化以調整刺激輸出強度⁽⁶⁾。當 β 共振能量變高時，系統就增加電刺激強度，上限為不引發即時刺激副作用的強度；當 β 共振能量降低時，系統就減少電刺激強度，最低可為零。這個閉迴路演算法稱為比例控制演算法 (proportional control algorithm)，結果也顯示閉迴路深腦刺激對病人動作障礙的改善程度優於傳統深腦刺激。美國史丹佛大學的 Helen Bronte-Stewart 教授使用美敦力開發的臨床試驗用深腦刺激器 Activa PC+S (後續已通過 FDA 核准，更名為 Percept PC 上市)，並搭配無線訊號傳輸設備，在病人已植入全套深腦刺激器組件後，透過無線訊號傳輸將 β 共振能量訊號傳輸到體外的電腦進行演算法運算後，再將刺激控制指令無線傳輸回到刺激器進行刺激⁽⁷⁾。他們的閉迴路演算法亦為追蹤 β 共振的能量變化以調整刺激強度，但處理封包數據的速度比米蘭大學團隊更快；他們另設定了兩條閾值，當 β 共振能量高於上限閾值就增加刺激強度，當 β 共振能量低於下限閾值就減少刺激強度，若 β 共振能量處於兩條閾值中間就維持原本設定的刺激強度；這個閉迴路演算法稱為雙閾值控制演算法 (dual thresholds control algorithm)，其研究結果也呈現優於傳統深腦刺激。

由前面的介紹可知，閉迴路深腦刺激器和開放迴路深腦刺激器主要的差異在於，開放迴路深腦刺激器只具有電刺激模組 (stimulation module)，而閉迴路深腦刺激器至少還多了訊號感測模組 (sensing module) 和控制模組 (control module)⁽⁴⁾。在訊號感測模組方面，主要為能偵測局部場電位的晶片。局部場電位的振幅單位為微伏特等級 (μV)，在偵測視丘下核的局部場電位上多數是採用刺激觸點周圍的兩個觸點量測差動訊號 (differential signal)，這樣能減少共模雜訊 (common mode noise)，如以 C1 觸點進行刺激，C0-C2 觸點就用來感測局部場電位。在控制模組方面，主要為將量測到的局部場電位類比訊號，放大後轉為數位訊號，經數位訊號處理後，再依閉迴路刺激演算法結果來進行刺激。美敦力的 Percept PC 是目前植入式深腦刺激器中唯一獲得 FDA 核可具訊號感測模組的型號，它可感測 100 Hz 以下的局部場電位，感測訊號強度範圍為 0.5 至 400 μV ，取樣頻率為 250 Hz，頻譜分析以快速傅立葉轉換並搭配圖形化介面顯示⁽⁸⁾。至於具晶片化控制模組的深腦刺激器目前仍無相關產品，缺少控制模組晶片的深腦刺激器無法達成植入式閉迴路深腦刺激器的要求，不過此缺口在不久的將來應可克服。

四、開發閉迴路深腦刺激器的挑戰

1. 刺激時對偵測訊號的干擾

開發閉迴路深腦刺激器最大的挑戰，是如何處理電刺激時對訊號偵測模組產生的假影 (stimulation artifact)。臨床上應用在病人的電刺激是伏特 (V) 等級強度，而局部場電位的大小為微伏特 (μV) 等級，兩者訊號強度差別達到百萬倍 (10^6)，因此如何在進行電刺激時還能持續偵測局部場電位的變化是電路設計上的極大挑戰。刺激假影的來源可分為共模假影 (common-mode artifact voltage) 和差模假影 (differential-mode artifact voltage)。過去的研究曾提出幾種處理刺激假影的方式 (如圖 3 所示)⁽⁹⁾，簡述如下：

- ① 濾波法 (filtering)⁽¹⁰⁾：優點是可透過類比或數位濾波器將電刺激產生的假影濾除。缺點是若使用主動式濾波器在處理雜訊運算時需要很大的功耗，且難以即時處理假影；另外濾波器的處理頻帶要遠離訊號頻帶，不然會造成訊號失真 (distorsion)。
- ② 阻擋法 (blanking)⁽¹¹⁾：優點是在刺激開啟同時關閉訊號偵測，可得到無刺激雜訊的部分。缺點是每次關閉訊號後偵測再度開啟時，基線漂移 (baseline drift) 的回復時間較長，且訊號失真率較高。
- ③ 模板訓練回授消除法 (template removal)⁽¹²⁾：可再分為類比式和數位式的模板訓練回授消除法。類比式的方法可去除不太複雜的假影形式，但在消除差模假影時效果不佳。數位式的方法在處理差模假影上表現較好，但難以處理共模假影，且處理假影運算時需要很大的功耗，難以即時處理假影。
- ④ 選擇性取樣法 (selective sampling)⁽¹³⁾：優點是訊號偵測電路和刺激電路同步運作，可避開刺激假影出現時間，進而選擇性取樣偵測訊號。技術難點是需在整體電路系統設計時統籌共用的時脈操作以達同步功能，現有數位式的後送處理方式難以有效處理共模假影。

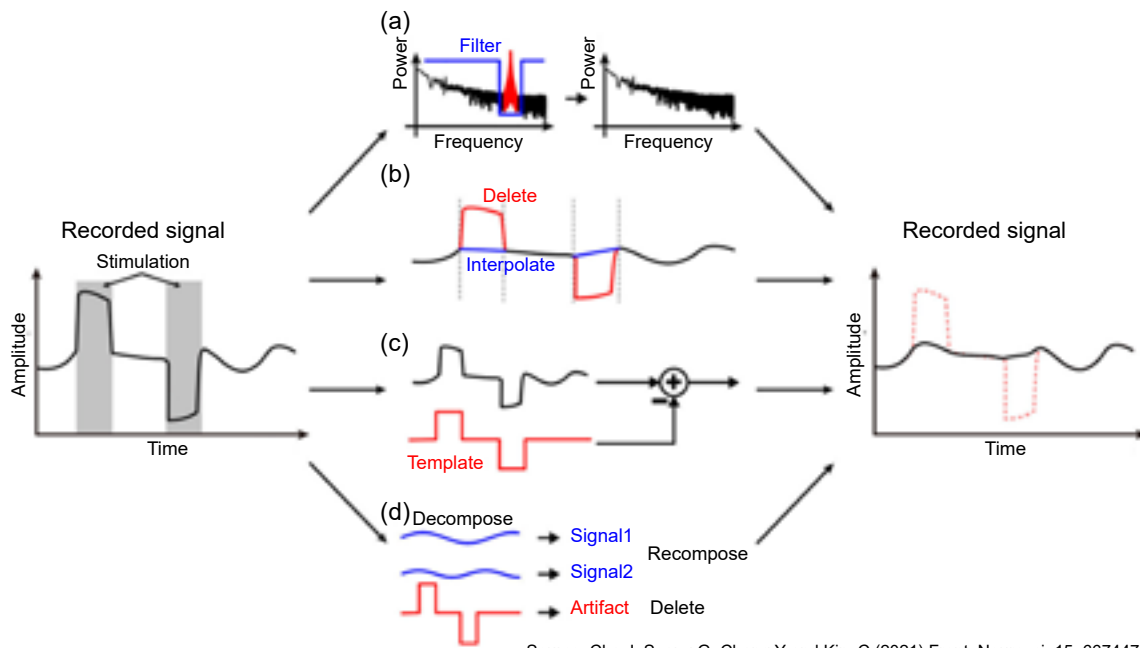
國立陽明交通大學生醫電子轉譯研究中心 (Biomedical Electronics Translational Research Center, BETRC) 的團隊最近提出一種新的刺激假影處理方法，稱為同步訊號取樣保持之電刺激假影阻隔法 (synchronized sample-and-hold stimulation artifact blanking, SSAB)，此設計已以 TSMC 的半導體製程在晶片上實現，並在大型動物模式上驗證其有效性。此方法的優點是以類比前端方式設計，結合阻擋法與選擇性取樣法的方式，可在刺激時阻擋共模與差模假影，並能保持刺激前後訊號的一致性再進行取樣，失真率低。在應用上，刺激的脈衝波寬不能太長 (不超過 350 μ s，但臨床使用的參數很少超過 100 μ s)，否則訊號失真率會增加⁽¹⁴⁾。

2. 植入式閉迴路深腦刺激器需要新增晶片模組

第一代的深腦刺激器只有控制刺激電流／電壓的電路部分，若要開發閉迴路刺激器，必須在 PCB 板上再增加至少訊號感測晶片及控制晶片。美敦力推出的 Percept PC 已具有訊號感測晶片，雖可透過無線訊號傳輸系統將局部場電位訊號傳輸到體外運算，再將運算後的控制指令無線回傳給刺激器執行閉迴路刺激，這種方式只能短暫進行人體試驗，因運作功耗過大，無法長時間維持閉迴路刺激。由於 Percept PC 內配置的醫療用鋰電池為一次性電池，若長時間使用局部場電位偵測功能會減損原有的刺激器用電壽命。目前製造商推出可充電式的深腦刺激器，也朝向縮小刺激器體積的方向前進。刺激器內的 PCB 板承載了原本刺激電路晶片，若要再加上訊號感測晶片與控制晶片，組裝所需之體積將更大，系統耗電量也更多，與縮小刺激器體積的趨勢相抵觸。基於刺激器小型化的趨勢，陽明交大 BETRC 研究中心的團隊設計了適用於帕金森氏症閉迴路深腦刺激的系統單晶片 (system on a chip)，此系統單晶片整合了局部場電位訊號偵測單元、類比數位訊號轉換單元、數位訊號處理單元、刺激器單元，及訊號傳輸與無線充電單元 (如圖 4 所示)。採用系統單晶片設計可減少晶片體積，降低耗電量同時提高運算速度，功能整合可提升系統功能。該團隊正朝向開發植入式設備前進。

3. 閉迴路深腦刺激的相關生物標誌種類研究

促成閉迴路深腦刺激發展的主要因素之一是發現帕金森氏症獨特的生物標誌，即視丘下核局部場電位的 beta 共振。目前已有研究報導 beta 共振和行動遲緩與肢體僵硬的帕金森症狀有高度相關，但靜止時顫抖的症狀與 beta 共振無關。由 beta 共振的發現也開啟了其他腦部疾病的腦波生物標誌相關研究，目前比較清楚的是更低頻 (4–12 Hz) 的共振可能與原發



Source: Cho J, Seong G, Chang Y and Kim C (2021) Front. Neurosci. 15: 667447.

圖 3. 數種處理刺激假影的示意簡圖。(a) 濾波法；(b) 阻擋法；(c) 模板訓練回授消除法；(D) 訊號成分分解法。[本圖引用自Cho J, Seong G, Chang Y, Kim C (2021) Front. Neurosci. 15: 667447；依 CC BY 授權使用]

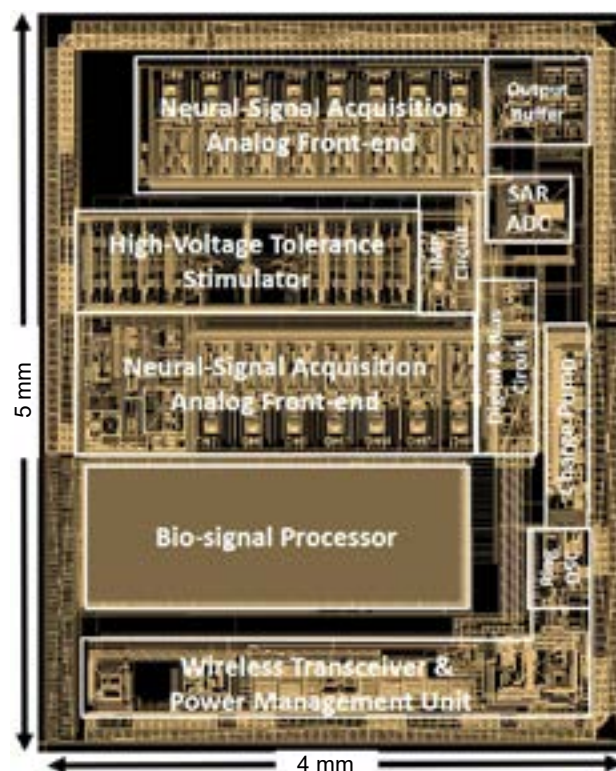


圖 4. 帕金森氏症閉迴路深腦刺激系統單晶片照片。此系統單晶片包括類比訊號感測單元、數位信號處理與控制單元、刺激電路單元，以及無線訊號與電能傳輸單元。此系統單晶片的面積為 4 mm × 5 mm，使用 TSMC 0.18 μm 半導體製程技術製造。

性顫抖症 (essential tremor)、肌張力不全 (dystonia) 及妥瑞氏症 (Tourette's syndrome) 有關，而在運動皮質的 γ 共振和異動症有關⁽⁴⁾。未來這些新發現的生物標誌將可作為不同適應症的閉迴路刺激訊號來源。另外先前在研究以 β 共振作為帕金森氏症閉迴路深腦刺激的臨床試驗中，病人處在未服用左旋多巴，即症狀較明顯的時間接受試驗，但實際上 β 共振會受到左旋多巴藥物濃度、病人日常活動及日夜週期等，時間上會出現動態變化，目前在測試閉迴路深腦刺激時尚未加入 β 共振波動的因素，這也是未來進行臨床試驗需考量的方向。

4. 閉迴路深腦刺激的演算法需要大規模臨床試驗比較

過去在進行閉迴路深腦刺激的概念驗證 (proof-of-concept) 臨床試驗中，不同研究團隊分別提出了開關控制、比例控制及雙閾值控制演算法，在小規模的受試者中確認了可行性，然而至今仍無較大規模的臨床試驗 (美敦力預計進行雙閾值控制演算法的大規模臨床試驗，但尚未開展。相關訊息請參考 ClinicalTrials ID: NCT04547712)。另一個待回答的問題是，比較這三種演算法的能效性試驗亦缺少研究，是否具有一種較理想的演算法，或是要依病人日常生活不同面向選擇不同的演算法刺激，仍需進一步研究。鑒於不同的控制策略對病人的治療效果可能不同，閉迴路深腦刺激的設定若能具備跨越演算法的能力 (如開關控制、比例控制或雙閾值控制)，將能提供病人最佳的治療選擇。

5. 建立大型動物模式進行臨床前試驗

當開發出閉迴路深腦刺激的系統單晶片甚至是完整的植入式刺激器 (IPG)，在申請臨床試驗前，都需要在動物模式上驗證其安全性與能效性。一般神經生物實驗常用的大小鼠，雖然具有可注射神經毒性藥物破壞黑質核多巴胺神經元的疾病動物模式，也可藉此測試訊號感測與深腦電刺激的功能，但由於大小鼠體型小，臨床使用的深腦電極無法應用在其上，需有大型動物模式進行臨床前試驗，作為將植入式醫療電子設備轉譯到臨床應用的平台。使用非人靈長類作為開發深腦刺激器的轉譯平台雖然很理想，但我國在使用非人靈長類進行動物實驗仍有許多困難之處。陽明交大 BETRC 中心的研究團隊以較容易取得的小型豬建立了帕金森氏症大型動物模式 (如圖 5 所示)，透過多次注射神經毒性藥物 (MPTP) 後破壞了黑質核的多巴胺神經元，此小型豬發展出行動遲緩、肢體僵硬與步態不穩的特徵。在植入電極手術中及術後持續記錄帕金森氏症小型豬視丘下核的局部場電位，亦可記錄到明顯的 β 共振⁽¹⁵⁾。此大型動物模式將持續提供驗證閉迴路深腦刺激系統單晶片的功能及未來植入式閉迴路深腦刺激器的臨床前試驗。

五、結論

帕金森氏症是老年常見的神經退化性疾病，隨著全球老化人口與日俱增，受影響的病人也將持續增加。雖然帕金森氏症無法治癒，但在藥物與深腦刺激術的治療下，病人仍可維持良好的生活品質。閉迴路深腦刺激術是正在發展的新技術，透過對病人腦中異常生物標誌訊號的偵測以及利用系統單晶片設計的方式開發新型刺激器，可實現更好的治療設備與增進療效。我國的半導體產業，特別是晶片設計與製造技術在全球排行領先，若有更多研究團隊與公司積極投入醫療電子高階醫材與設備的研發，將可為臺灣的產業發展引領到一個創新未來的新藍海。

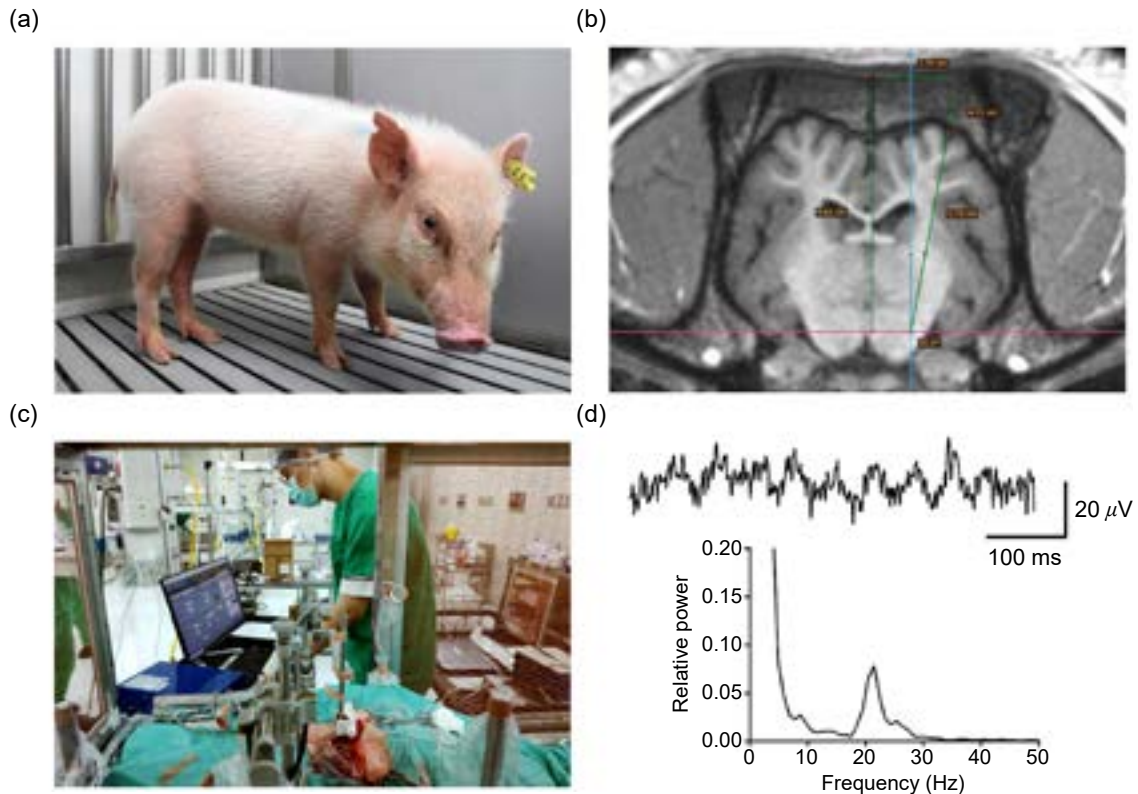


圖 5. 建立帕金森氏症小型豬模式進行臨床前試驗。(a) 迷你豬動物模式採用李宋小型豬，經連續 MPTP 注射可造成黑質核多巴胺神經元退化；(b) 植入深腦電極前以 MRI 影像進行手術規劃；(c) 手術中以系統單晶片體外機進行訊號量測；(d) 在帕金森氏症迷你豬的視丘下核可記錄到明顯的 beta 共振。

誌謝

本研究內容獲國科會 (科技部) 腦科學專案研究計畫 (NSTC 112-2321-B-A49-011 暨 MOST 110-2321-B-009-004) 的支持，特此感謝。

參考文獻

1. B. R. Bloem et al., *Lancet*, **397**, 2284 (2021).
2. M. Hariz and P. Blomstedt, *J. Intern. Med.*, **292**, 764 (2022).
3. C. Sarica et al., *Front. Hum. Neurosci.*, **15**, 708481, (2021)
4. S. Wang et al., *J. Parkinsons Dis.*, **13**, 453 (2023).
5. S. Little et al., *Ann. Neurol.*, **74**, 449 (2013).
6. M. Rosa et al., *Mov. Disord.*, **30**, 1003 (2015).
7. A. Velisar et al., *Brain Stimul.*, **12**, 868 (2019).
8. J. Jimenez-Shahed, *Expert Rev. Med. Devices*, **18**, 319 (2021).
9. J. Cho et al., *Front. Neurosci.*, **15**, 667447 (2021).
10. L. Rossi et al., *J. Neural Eng.*, **4**, 96 (2007).
11. C. Y. Wu et al., *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.*, **12**, 543 (2018).
12. Y. Wang et al., *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.*, **15**, 802 (2021).
13. J. Debarros et al., *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, **2020**, 3367 (2020).
14. W. Huang et al., *IEEE Trans. Circuits Syst. I Reg. Papers*, **70**, 2257 (2023).
15. H. C. Lin et al., *Brain Res.*, **1798**, 148165 (2023).

作者簡介

林校群先生為國立臺灣大學動物學研究所博士，現為國立陽明交通大學生醫電子轉譯研究中心專案助理研究員。

Hsiao-Chun Lin received his Ph.D. in the Institute of Zoology from National Taiwan University. He is currently a Project-based Assistant Investigator in the Biomedical Electronics Translational Research Center at National Yang Ming Chiao Tung University.

吳怡慧女士為國立臺灣大學電機工程研究所博士，現為國立陽明交通大學生醫電子轉譯研究中心博士後研究員。

Yi-Hui Wu received her Ph.D. in the Institute of Electronics Engineering from National Taiwan University. She is currently a Postdoctoral Researcher in the Biomedical Electronics Translational Research Center at National Yang Ming Chiao Tung University.

柯明道先生為國立交通大學電子研究所博士，現為國立陽明交通大學電子研究所講座教授，暨生醫電子轉譯研究中心主任，並為 IEEE Fellow。

Ming-Dou Ker received his Ph.D. in the Institute of Electronics from National Chiao Tung University. He is currently a Chair Professor in the Institute of Electronics, and the Director of Biomedical Electronics Translational Research Center at National Yang Ming Chiao Tung University. He has been a Fellow of the IEEE, since 2008.

基於神經影像與人工智慧技術於 個體大腦老化之預測

Using Neuroimaging and Artificial Intelligence Techniques for Individual Brain Aging Prediction

郭鎮源、周坤賢、林慶波

Chen-Yuan Kuo, Kun-Hsien Chou, Ching-Po Lin

人腦是一個複雜的神經網路連結體，隨著老化或疾病的歷程，造成大腦老化、認知功能衰退。因此，提供個體大腦生物標誌是臨床科學重要的目標。大腦生物年齡是一種以大腦影像為基礎的生物標誌。透過巨量大腦影像資料庫搭配人工智慧演算法，來演繹大腦生物特徵與實際年齡的關係，預測其個體的大腦生物年齡。其大腦年齡可以用於描述個體大腦老化之變化，未來可應於評估個體大腦健康狀態、潛在疾病風險評估、甚至認知訓練介入評估。

The human brain comprises a complex connectome of neural networks and involves various cognition that undergoes dynamic processes of aging and disease, culminating in brain aging and cognitive decline. Therefore, providing individual brain biomarkers is an important goal. Brain age is a novel brain biological signature and draws its foundation from brain imaging. Huge extensive brain imaging databases in conjunction with advanced artificial intelligence algorithms enable the decoding of brain signatures and their chronological age, facilitating the prediction of an individual's brain age. The predictive brain age can serve as a descriptor for the trajectory of an individual's brain aging. In the future, it holds promise for application in evaluating the status of an individual's brain health, assessing potential risks for disease development, and even guiding interventions related to cognitive training.

一、前言

隨著社會經濟的高度發展與醫療技術的日新月異，全球老年人口比例正面臨史無前例的增長，我國也預計於 2025 年邁入超高齡社會。隨著人口平均餘命逐年增長，以及人口年齡結構的改變，許多與老化相關的慢性與神經退化性疾病 (如失智症和帕金森氏症等) 的發生風險也隨之逐年增加。因此，這些老化相關疾病的發生將對家庭和社會造成巨大的經濟負擔，成為邁向超高齡社會後所面臨的重大問題。

老化是在整個生命過程中不可逆轉的生理變化，隨著時間的推移，生物體的損傷會逐漸累積。從生物微觀角度來看，與年齡相關的損傷包括基因轉譯異常、鈣離子訊號傳遞紊亂、突觸修剪、軸突損失和粒線體變化。這些累積的損傷可能導致生物體在大腦形態或功能上出現變化，包括灰質萎縮、皮質變薄、腦室擴大和白質高訊號損傷。最終，這些大腦生物累積變化也會導致認知功能的受損，包括記憶、注意力和執行功能的衰退，甚至可能引發後續的神經退化性疾病或神經相關疾病。然而，個體的基因遺傳、環境和生活方式的差異性，最終造成每個個體呈現不同的老化趨勢。因此，科學家們一直在思考如何建立一個描述個體老化的客觀性生物標誌，以演繹個體老化的動態變化。

二、生物年齡和與年齡相關的生物指標

年齡可分為實際年齡與生物年齡。實際年齡是根據身分證上的出生年月日所得到的資訊。然而，相較於實際年齡，生物年齡更著重於捕捉實際年齡與個體生理狀態之間的關聯性，以描述個體老化的狀態。因此，透過生物年齡的估算，有可能成為評估個體老化潛在生物標誌的方法。根據美國老化研究聯合會的建議，年齡相關的生物標誌應具備以下特點：(1) 能確定個體的生物老化狀態並預測年齡相關疾病的發生；(2) 在不傷害參與者的情況下，能進行重複測量；(3) 可跨物種進行評估。為此，許多科學家已經開發出分子、細胞和生理量測等方法，用以估算個體的生物年齡並預測年齡相關疾病的風險。這些生物年齡指標包括表觀遺傳時鐘 (epigenetic clock)、端粒長度 (telomere length) 和生理量測 (physiological measurement) 等。透過這些生物指標，科學家們能夠更深入地了解個體老化的動態變化，並提供預防年齡相關疾病的資訊。

首先，表徵遺傳時鐘 (epigenetic clock) 是一種基於測量 DNA 甲基化 (methylation) 的生物標誌，可用於估算個體的生物年齡，也被稱為 DNA 甲基化年齡。DNA 甲基化涉及基因抑制、染色質結構變化、DNA 穩定性，以及 DNA 和蛋白質之間相互作用的生化反應。近期的研究顯示，表徵遺傳時鐘測量能夠提供高精準的生物年齡預測。此外，基於 DNA 甲基化的年齡預測模型不僅能量化個體甲基組的老化速率，還能辨識出癌症患者加速老化的現象。端粒長度也是一種常用來衡量個體生物老化的細胞生物標誌。端粒是存在於染色體末端的重複核苷酸序列，每次細胞分裂時會縮短端粒。先前的研究發現，端粒長度的縮短與死亡風險、癌症、心血管疾病和神經退行性疾病有關。最後，臨床常運用量表和生化檢查來測量生理功能、代謝和認知功能。透過生理功能的測量，如握力、步行速度和心肺功能，不僅評估個體的身體健康，還能預測晚年的死亡風險。透過這些可以衡量個體老化的生物特徵，除了可用以評估個體的健康狀況，亦可提供個體老化相關疾病的早期檢測。

三、磁振造影與大腦

磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 是一種非侵入式的影像造影技術，透過磁振造影可以針對個體特定區域組織提供高解析度、高對比度的影像，尤其對於軟組織部分具有優異的成像能力。因此，在神經科學、腦科學、心理學等領域，磁振造影被廣泛運用於探究大腦結構和功能相關議題。過去的研究利用大腦結構和功能性磁振造影影像，來比較探討特定疾病和健康族群之間的大腦特徵差異，或者研究健康族群中腦部結構和功能特徵的變化。

透過收集不同年齡層的大腦神經影像，並對不同腦部區域進行分析，可以描繪出隨著年齡增長的變化曲線。此外，部分橫斷和縱向研究也證實健康族群和神經退行性疾病（如阿茲海默氏症、輕度認知障礙）患者具有不同的大腦老化模式。這些研究顯示透過磁共振造影技術，經過適當的影像分析，可以探究大腦細微的變化，去釐清在正常發育和老化過程中的大腦變化軌跡或者在疾病歷程中大腦病理變化機制。

老化是一種自然的過程，但個體的老化速度會受到基因、環境、飲食和生活方式等因素的影響而有所不同。大部分健康的人可能會在類似年齡時達到類似風險的閾值，然而，個體之間存在著變異性與多樣性。因此，在受到環境、基因等因素影響下，累積的傷害速率可能會稍微偏離整體母群的趨勢。然而，也有少數人因為經歷某些外在或內在的因素，如腦外傷，可能導致個體的生物老化速度明顯加快。這群人在相對於同年齡層的人群更容易出現認知功能下降，甚至增加與老化相關疾病的風險⁽¹⁾。先前的研究指出，正常老化歷程中，在 60 歲後其大腦組織損傷速率為每年 0.5%，但在嚴重創傷性腦損傷案例中，每年的損傷率則高達 10%。嚴重的腦組織損傷不僅會增加腦部的負擔，還會加速大腦儲備能力的下降，進而增加神經退行性疾病的發展風險。在失智症相關的研究中，科學家們特別聚焦於海馬迴體積的量測，正常老化過程中，海馬迴體積的年度萎縮率為 1.6%，而輕度認知障礙病患和阿茲海默氏症患者分別為 2.8% 和 4.0%。這些研究表明，疾病引起的大腦異常變化可能加速個體大腦老化，並增加與老化相關疾病的風險。因此，如何運用與大腦相關的生物特徵來建立老化相關的生物標誌，提供健康族群進行早期篩檢，檢測潛在的亞健康族群，並建立早期預防措施，成為重要的研究方向。

四、腦齡與腦齡模型的建構

為了探究大腦的生物特徵資訊，我們可以運用非侵入性磁共振造影 (MRI) 技術，搭配不同的掃描方式與參數，提供大腦的多模態影像，包括 T1 加權結構影像、T2 加權結構影像、擴散張量影像或功能性影像。透過適當的影像分析技術，這些多模態大腦影像可以揭示大腦的生物特徵，例如灰質體積 (gray matter volume)、皮質厚度 (cortical thickness)、白質微結構完整性 (white matter integrity) 和特定腦區的功能連接性 (functional connectivity)，進而建立大腦神經網路或大腦神經連結體。先前的研究表明，在整個生命週期中，這些大腦生物特徵和年齡之間存在著線性或非線性的變化軌跡。因此，運用大腦生物特徵亦可以建立其對應的年齡相關的生物標誌。近年來，隨著大量神經影像資料庫的發展以及人工智慧演算法的精進，越來越多研究團隊運用這些影像資料庫，搭配機器學習／深度學習演算法去建立預測模型。這預測模型可以捕捉到大腦生物特徵與真實年齡的關係，基於這類的大腦神經影像所建立的生物年齡被稱為大腦年齡 (brain age)，它成為了解釋個體大腦老化的潛在生物標誌的一種方法⁽¹⁻³⁾。

因此，為建立高精準預測的個人化腦齡估算模型，首先需要一個由健康者族群組成的大型神經影像資料庫，其中包含已知的年齡訊息，並排除腦創傷、神經性相關疾病或其他健康狀況的影響。接著，搭配適當的神經影像分析前處理，建立重要的大腦生物特徵，例如灰質體積、皮質厚度、神經纖維完整性、功能性連結等相關特徵。隨後，將這些前處理後的大腦影像特徵隨機分為「訓練數據」和「測試數據」。為了降低前處理數據維度，通常使用數據驅動方法，例如主成分分析 (principal component analysis, PCA)、獨立成分分析 (independent

components analysis, ICA) 和非負矩陣分解 (nonnegative matrix factorization, NMF)，或由專家知識定義的結構和功能性大腦圖譜來執行特徵萃取。這些提取的特徵作為獨立變量，年齡則作為依賴變量，用於機器學習中的回歸模型。此時，可以運用不同的機器學習演算法，包含正則化線性回歸 (regularized linear regression)、支持向量回歸 (support vector regression, SVR) 和高斯過程回歸 (Gaussian process regression, GPR) 等，進行模型訓練。為了評估機器學習演算法模型的預測準確性，通常會使用交叉驗證方法，例如 K 折交叉驗證 (K-Fold cross validation)，對訓練數據進行驗證。其中，許多研究建議採用嵌套 K 折交叉驗證，其方法是在外部循環評估預測模型的泛化能力，並在內部循環中選擇最佳的機器學習模型參數。此外，在定量指標來評估腦齡預測模型的預測性能，可以採用平均絕對誤差 (mean absolute error, MAE) 和判定系數 (coefficient of determination, R^2)：

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i^p - y_i| \quad (1)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - y_i^p)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (2)$$

其中， n 是參與者數量， y_i 是每個參與者的年齡， y_i^p 是每個參與者的預測腦齡， $\bar{y}$ 是參與者年齡的平均值。平均絕對誤差 (MAE) 表示預測年齡和實際年齡之間的平均絕對誤差，判定系數 (R^2) 表示預測模型解釋的變異比例。最後，將最終訓練好的腦齡預測模型應用於測試 (未知) 數據，去估算個體的預測腦齡 (圖 2)⁽³⁾。

五、大腦年齡的應用

透過大腦影像與機器學習所估算的預測腦齡與實際年齡之間的差異，我們稱之為腦齡差 (brain age gap, BAG) 或預測年齡差。此腦齡差可以反映出個體大腦健康狀態。如果腦齡差值為正時，表示其個體大腦處在加速老化，反之，為負值時，表示個體大腦老化延緩。

從圖 2 中可觀察三位均為 70 歲的受測者。經過腦齡預測模型估算腦齡後，中間受測者估算的腦齡與實際年齡相仿，呈現正常老化的大腦結構型態。然而，下方受測者估算的腦齡與實際年齡相差了 7.9 歲，其大腦結構型態表現出灰質區域明顯萎縮，腦室區域明顯擴大。而上方受測者估算的腦齡與實際年齡年輕，大腦結構型態相對飽滿。

過去十年，科學家們為證實大腦年齡是具有潛力預測個體大腦老化狀態的生物年齡，因此，將此技術應用於動物實驗，包含小鼠和狒狒等，以不同物種下，評估腦齡預測模型的預測性能。此外，腦齡預測模型在人體相關研究中廣泛應用於兒童發育、高齡議題、臨床疾病和公共衛生狀況等。這些研究運用大腦年齡探究神經退行性疾病和神經精神疾患中的大腦老化加速情況，包括輕度認知障礙、阿茲海默氏症、思覺失調症、重度抑鬱症、癲癇、創傷性腦損傷和唐氏綜合症等。然而，這些神經性相關疾病不單只是影響大腦整體結構或功能，亦有特定大腦區域的變化。為此，科學家們從原先預測全腦大腦年齡延伸到區域大腦年齡的估算，構建了全腦和區域腦區的腦齡預測模型，應用於預測 10 種不同疾病 (思覺失調症、雙相情感障礙、重度抑鬱症、輕度認知障礙、失智症、多發性硬化症、精神病譜、自閉症譜和注意力缺陷過動症) 的大腦年齡。這些研究不僅發現部分疾病具有全腦加速老化的現象，亦

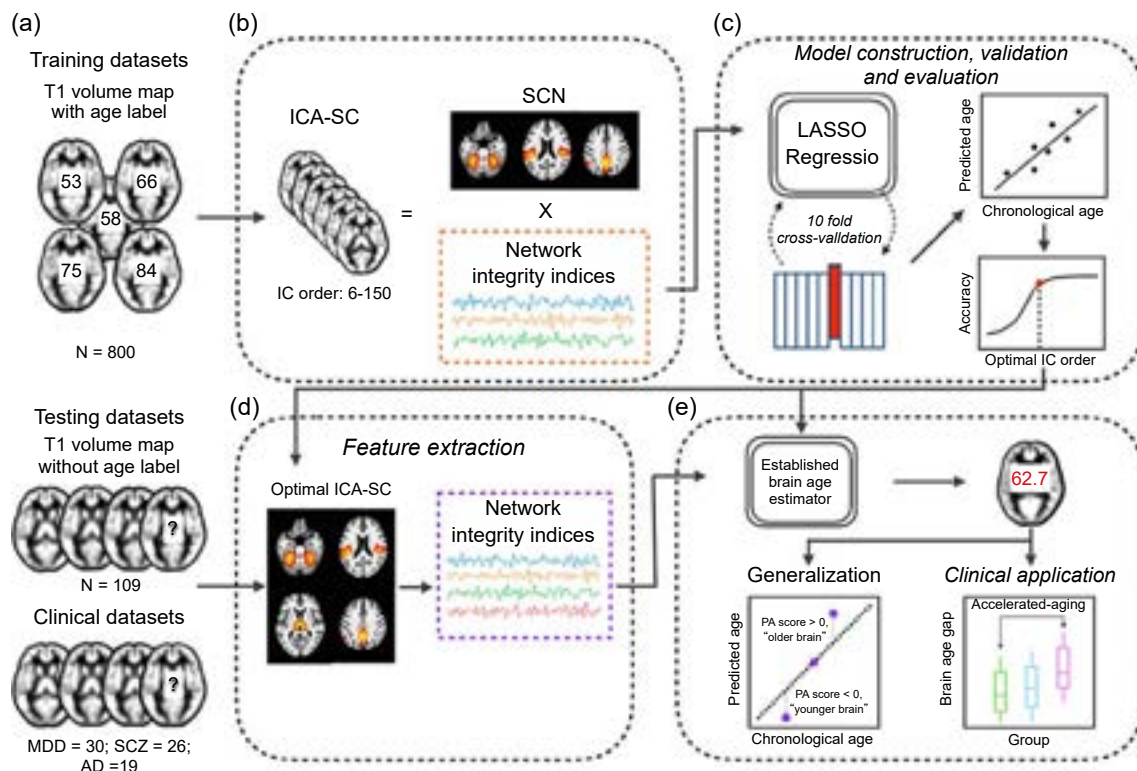


圖 1. 大腦年齡分析框架概述。(a) 影像數據預處理；(b) 針對訓練集進行資料特徵萃取；(c) 模型構建、驗證和評估；(d) 針對測試集進行資料特徵萃取；(e) 模型泛化及其臨床應用。 Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; GMV, gray matter volume; ICA, independent component analysis; LASSO, least absolute shrinkage and selection operator; MDD, Major Depressive Disorder; MNI, Montreal Neurological Institute; SCN, structural covariance network; SCZ, schizophrenia; T1, T1-weighted magnetic resonance imaging; and VBM, voxel-based morphometry.⁽³⁾

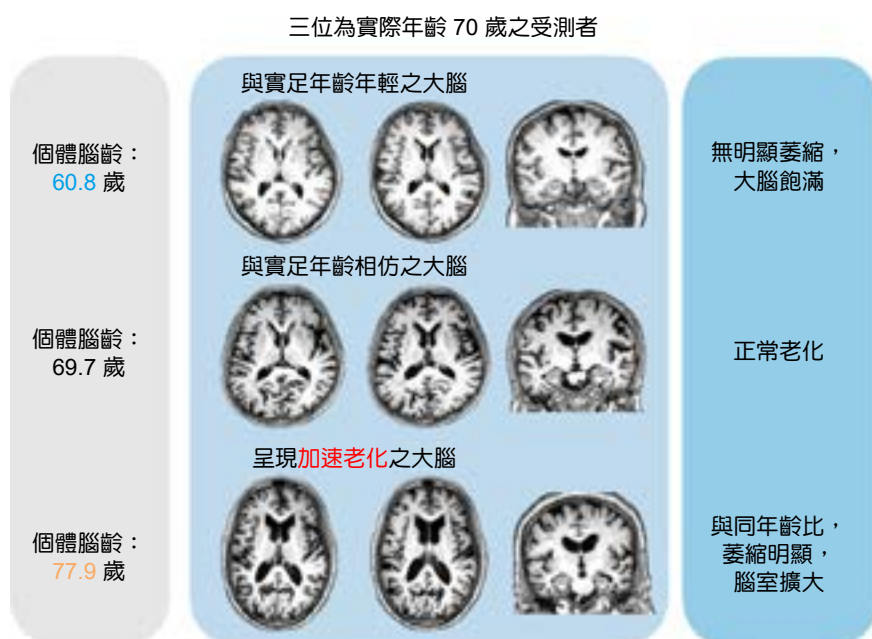


圖 2. 三位 70 歲男性受測者之大腦影像以及估算的大腦年齡。

觀察到思覺失調症、多發性硬化症、輕度認知障礙和失智症具有特定腦區加速老化模式⁽⁴⁾。例如，思覺失調症患者在額葉腦區表現老化加速，而失智症和多發性硬化症患者在小腦-皮質下相關腦區有明顯老化加速。除了神經性相關疾病，針對大腦血管相關疾病也開發對應的腦齡預測模型。透過腦齡估算發現腦小血管疾病 (cerebral small vessel disease) 患者除了大腦全腦腦齡比健康族群較高外，局部腦區有高達 89 個腦區出現異常衰老，特別是在感覺運動網路 (sensorimotor network) 與預設模式網路 (default mode network) 等相關腦區，並影響其對相關認知功能⁽⁵⁾。另外，運用其他模態的影像 (T2-FLAIR) 所建立的大腦神經血管年齡預測模型，可以發現常見臨床心血管高風險因子，包含：男性、高血壓、糖尿病，這類族群的病患除了會加大腦白質損傷以外，其估算的腦神經血管年齡也相對偏高⁽⁶⁾。近年來，在高齡議題上，也逐漸重視肌少症、身智衰弱症等相關疾患，透過大腦年齡估算，也確實證實這類疾患的高齡長者，其大腦年齡相對於健康者顯示的更老，特別是在 65 歲之後，其大腦老化亦有加速老化的現象⁽⁷⁾。

透過腦齡預測模型的相關研究，已經證實在與老化相關的疾病族群中，其大腦年齡普遍較健康族群為老。然而，目前大多數研究僅關注個體在特定時間點上的腦齡變化。考慮到個體間的自然變異性與多樣性，必須累積更多長期追蹤研究資料，才能判定腦齡預測是否確實反映大腦的加速老化，或者是否能預測其神經性相關疾病的發展。然而，就健康老化而言，腦齡預測似乎有潛力提供個人化的大腦健康警示。從科學且客觀的角度出發，運用大腦生物年齡的預測可以提供一個簡單且清楚的生物老化資訊指標，讓個人瞭解自己大腦的老化狀況，有助於改善個人生活方式，包含：飲食、運動、睡眠等，從而提升晚年的生活品質。然而，這種應用仍然需要更多研究，特別是在長期追蹤和深入研究方面，以確定腦齡預測在健康老化管理上的真正效益。

六、結論

大腦年齡的技術目前正持續發展與研究，如何準確地演繹大腦影像數據以建立可靠的生物年齡指標仍然是一個具有挑戰性的問題。隨著腦神經科學領域的發展，大腦年齡是未來具有相當的潛力並成為預測大腦老化相關疾病的重要生物年齡。總結來說，大腦年齡作為一個創新的生物年齡指標，除了提供衡量個體大腦老化狀態的量化指標，亦可有助於了解大腦老化與疾病風險的預測。除了落實預防保健、活力老化、減緩失能為目標，亦可讓醫療從過去被動式疾病診斷走向個人精準與預防醫療，大力促成醫療數位化升級，打造未來智慧醫療新趨勢。

參考文獻

1. J.H. Cole and K. Franke, *Trends Neurosci.*, **40** (12), (2017).
2. K. Franke and C. Gaser, *Front Neurol.*, **10**, (2019).
3. CY Kuo et al., *Cereb Cortex.*, **30** (11), (2020).
4. T Kaufmann et al., *Nat Neurosci.*, **22** (10), (2019).
5. PL Lee et al., *Brain Commun.*, **4** (5), (2022).
6. CC Huang et al., *Age Ageing.*, **51** (5), (2022).
7. CY Kuo, et al., *Neurobiology of Aging*, **130**, (2023)

作者簡介

郭鎮源博士為國立陽明交通大學生物醫學影像暨放射科學系博士，現為國立陽明交通大學神經科學研究所博士後研究。

Chen-Yuan Kuo received his Ph.D. in the Department of Biomedical Imaging and Radiological Science from National Yang Ming Chiao Tung University. He is currently a Postdoctoral Fellow in the Institute of Neuroscience at National Yang-Ming Chiao Tung University.

周坤賢博士為國立陽明交通大學醫學工程研究所博士，現為國立陽明交通大學腦科學研究中心研究員。

Kun-Hsien Chou received his Ph.D. in the Department of Biomedical Engineering from National Yang Ming Chiao Tung University. He is currently a Research Fellow in the Brain Research Center at National Yang-Ming Chiao Tung University.

林慶波博士為國立臺灣大學電機工程學研究所博士，現為國立陽明交通大學神經科學研究所終身特聘教授、臺北市立聯合醫院教學研究部主任。

Ching-Po Lin received his Ph.D. from the Department of Electrical Engineering at National Taiwan University. He is currently a Tenured Distinguished Professor in the Institute of Neuroscience at National Yang Ming Chiao Tung University.

超音波腦部神經調控應用與展望

Applications and Prospects of Ultrasound Neuromodulation

朱伯駿、黃琛琰、劉浩澧

Po-Chun Chu, Chen-Syuan Huang, Hao-Li Liu

聚焦式超音波神經調控 (focused ultrasound neuromodulation) 已成為一種具有潛力的非侵入式腦部神經調控新興技術。本文綜述了超音波原理與生成技術，超音波神經調控的機制與該技術於臨床前及臨床研究上之神經調控現象，並深入探討神經調控技術於臨床治療腦部疾病的可行性。在腦部疾病治療領域，作者團隊著墨於癲癇治療，從臨床前驗證至臨床試驗均發現超音波抑制慢性癲癇發作及改善癲癇外顯不良行為的可行性。於文末，本文將讀者一同反思超音波於神經調控領域面臨的侷限，以力求超音波神經調控發展能持續日益精進以造福世界。

Focus ultrasound (FUS) has become a potentially promising non-invasive neuromodulation technology. This article overviews the principles of techniques of ultrasound, the mechanisms of ultrasound neuromodulation and its applications in preclinical and clinical studies, and explores the feasibility of neuromodulation techniques in clinical treatment of brain diseases. In the field of brain disorders, the research team has focused on the treatment of epilepsy. From preclinical to clinical trials, the ultrasound was found to suppress chronic epileptic signals and reduce the epileptic behavior. In the end of the article, the limitations of ultrasound applying in neuromodulation would be discussed to ensure the development of ultrasound neuromodulation for the benefit of the world.

一、傳統腦部神經調控技術

大腦的運作主要透過神經元之間傳遞電碼作為溝通的語言。目前科學家們利用各種腦刺激技術產生不同的電碼進行編碼，以進一步解析大腦運作的邏輯。目前，腦神經調控的方法主要是改變電和磁場來實現神經調控效果，有幾種常見的腦刺激技術，包括深腦刺激 (deep brain stimulation, DBS)、經顱電刺激 (transcranial electric stimulation, tES) 和經顱磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 等。深腦電刺激需要進行開顱手術，以侵入性方式將電極導線植入目標腦區。通過脈衝產生器產生微小電流，以調節神經元的活性。DBS 在臨床應用中常透過對異常的神經放電進行干預，以改善患者帕金森氏症患者的顫抖症狀。

經顱電刺激和經顱磁刺激是兩種非侵入性的神經調控刺激技術，主要在頭皮上進行非侵入式刺激。經顱電刺激使用兩個或多個電極片貼附在頭皮上，通過低強度的電來刺激大腦表

層，是相對安全的腦刺激技術。然而，經顱電刺激的時間解析度和空間解析度相對較差，且其刺激效果通常是暫時性的。這意味著經顱電刺激需要較大的刺激面積和長時間的刺激才能達到良好的刺激或抑制神經活性效果，主要應用於改善學習和記憶、增強注意力、減輕憂鬱和焦慮。經顱磁刺激的主要原理是利用強磁場產生的磁脈衝透過頭皮穿透到大腦皮質，進而影響大腦神經元的活動。經顱磁刺激具有較好的時間解析度和空間解析度，透過使用不同形狀和尺寸的經顱磁刺激線圈，可以針對特定的腦區域進行刺激。然而，經顱磁刺激對於深部腦區的刺激相對困難。此外，經顱磁刺激刺激的效果通常是暫時性的，需要定期進行刺激。在研究領域上，經顱磁刺激被廣泛應用於研究大腦結構和功能，以探索神經傳導路徑和認知過程。在臨床應用方面，經顱磁刺激已被用於治療抑鬱症、焦慮症、精神分裂症等精神疾病。腦刺激神經調控技術在臨床上廣泛使用於治療腦部疾病，應用至今已有數十年歷史，是腦神經治療中重要的一環⁽¹⁾。

二、超音波是什麼？

聲音是一種傳播於介質中的波動，介質可以是空氣、水或組織，它通過介質分子的壓縮和稀化產生機械縱波。人類通常能聽到的聲音頻率範圍介於 20 至 20,000 赫茲 (Hz) 之間。高於人耳可聽到聲音頻率被稱為超音波 (ultrasound, US)，其中心頻率通常在數十萬或幾百萬赫茲。為了產生這些頻率的機械波，超音波探頭材質為壓電晶體，通過施加精確的電流於壓電晶體上，將電能轉換為精確的機械運動，進而產生聲波。超音波以各種方式在介質中傳播，故介質的材料或組織的分子鍵和結構決定了不同的聲阻抗與聲速，例如：在空氣中聲速約為 330 米／秒，在肌肉組織中約為 1500 米／秒，在骨骼中約為 3500 米／秒。

當超音波通過介質時，振幅和能量都會衰減，由散射、吸收和超音波模式轉換三種物理過程引起的。散射因材料介質中的不均勻性吸收了機械能。此外，在材料和組織中，縱波和剪切波相互轉換稱為超音波模式轉換，在骨骼和軟組織的界面上特別明顯，因為這兩種界面上存在明顯的聲阻抗差異。診斷性超音波成像是很好解釋超音波模式轉換例子。脈衝超音波送入體內過程中，超音波遇到具有不同阻抗的組織 (肌肉、臟器等) 變化時，聲波將反射或折射回傳至超音波接收器，被反射的脈衝稱為回聲。當回聲從不同組織的光滑介面反射時，回聲的強度與組織的阻抗差成正比。B-模式超音波診斷成像即將回波強度以亮度顯示。

透過修改超音波探頭的幾何形狀，可讓超音波產生不同醫學用途。不同於診斷超音波，「聚焦式超音波 (focused ultrasound, FUS)」使用曲面型壓電陶瓷讓超音波束聚焦於空間一點，聚焦點直徑可僅達幾毫米。然而，如果超音波聚焦的路徑中通過不同聲速之材料，會產生不同程度的衰減，導致聲波的聚焦可能會比預期更分散，例如：顱骨和腦組織中的聲速不同，過程中產生的折射會導致超音波聚焦變得困難。醫學應用上為了改善超音波聚焦的完整性，使用陣列超音波通過微小的相位變化來調整，達到矯正聚焦路徑效果。由於 FUS 容易於聚焦點產熱，可將超音波輸出改以脈衝形式傳遞，以達成熱能極小的機械波傳遞形式。脈衝超音波的中心頻率、能量、持續時間等超音波參數的調整也隨時間創造出不同應用⁽²⁾。

FUS 探頭和超音波參數設計為穿顱式超音波神經調控提供了必要的基礎。在過去的十幾年中，學術界對於超音波所帶來的非侵入式神經調控效應逐漸重視並成為顯學。從細胞、小動物到大動物的臨床前研究，以及人類等臨床應用，都展示出了超音波在腦部應用方面的迷人潛力。本文作者將帶領讀者了解超音波在腦部應用的迷人之處。

三、超音波調控腦部神經的可行性及假說

超音波隨時間不斷發展在大腦治療的應用。在 20 世紀 50 年代，高強度聚焦超音波 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 首次以熱消融應用達成永久破壞病變組織的治療，可用於治療腦癌或其他神經系統疾病如震顫等，以消除特定腦區的病變並顯著改善症狀。近年來，低能量脈衝超音波 (low-intensity pulsed ultrasound, LIFU) 與靜脈注射超音波造影劑相結合，通過機械力打開血腦屏障 (blood-brain barrier, BBB)，並局部區域傳遞小分子藥物或載體，以實現對特定大腦目標的藥理治療或神經調控。筆者曾於 2015 年於實驗中意外發現超音波結合顯影劑開啟 BBB 的過程中，超音波能量除了造成 BBB 開啟效果不同，也伴隨著不同程度的神經調控 (圖 1)，因此意外踏入了超音波神經調控領域。

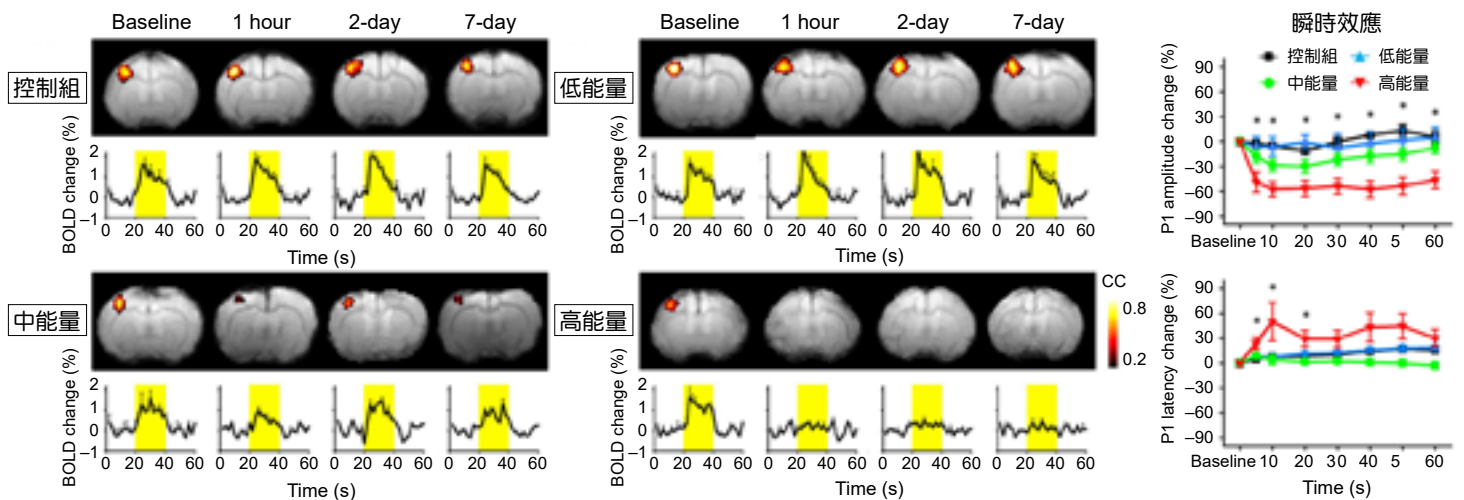


圖 1. 由功能性磁振造影分析及腦電極分析中發現超音波開啟血腦屏障的過程中時會暫時性降低體感誘發電位及腦皮層功能訊號⁽³⁾。

超音波神經調控是一個迅速發展的領域，利用低能量的超音波直接對神經元短暫地調節神經活動，而無需添加其他藥物或載體。多年來，大腦刺激技術一直是研究神經學過程的重要工具，從單個神經細胞到神經系統層面都進行了廣泛研究。相較於與使用外部針具施加藥物或進行基因遞送等方法進行細胞或動物神經調控實驗，或使用深層腦刺激對神經疾病患者進行調控等方法，非侵入性超音波刺激為神經科學家提供了一種在健康人體中調節神經活動的工具。然而，對比現有非侵入式神經調控技術：經顱電刺激和經顱磁刺激等方法會產生高度擴散的電場或磁場，無法精確定位到特定的大腦目標，且範圍受限於皮質表面，無法探索大腦深層結構。相比之下，非侵入性聚焦式超音波可將能量集中在特定位置，具有更高的空間選擇性。FUS 更可以穿顱傳遞至深處的腦神經細胞，並產生深層腦神經調控。

對於超音波調控神經活動的機制，仍然存在許多解釋。神經脈衝通常被視為一種電訊號，神經細胞的興奮和抑制涉及到電、機械、化學和蛋白質結構變化的組合，最終影響神經細胞膜電導結果。因此，超音波在機械力層面上造成神經調控現象的幾個潛在機制假說：

可能機制一、 超音波的空化效應：超音波引起神經細胞膜的位移，細胞膜是一個固有的電容器。膜的厚度、曲率變化會導致電容性的變化。故超音波可能造成膜空腔，導致產生電容性電流 (圖 2)。

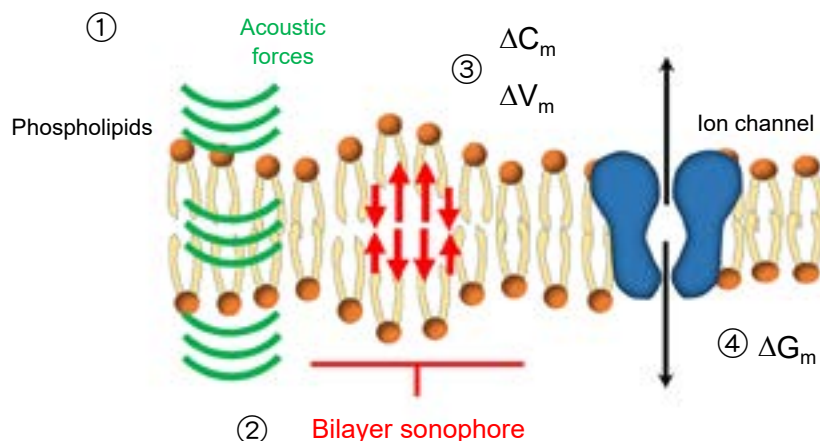


圖 2. 超音波造成空化效應：①、② 超音波的聲壓導致膜孔隙的形成；③ 孔隙改變膜電容 (C_m) 和電壓 (V_m)；④ 隨後影響離子通道的活動改變了神經元的膜電導 (G_m)^(4,5)。

可能機制二、超音波激活機械敏感通道：不同的機械敏感離子通道對超音波表現出不同程度的敏感性。其中包括鉀離子 (K^+) 雙孔域通道 (如 TREK-1、TREK-2 和 TRAAK)、鈉離子 (Na^+) 通道和鈣離子 (Ca^{2+}) 等電壓依賴性通道，以及壓電型機械敏感通道 (如 Piezo1 和 Piezo2)。超音波也透過調節暫態受體 (TRPV and TRPA) 來間接控制神經元的反應 (圖 3)。

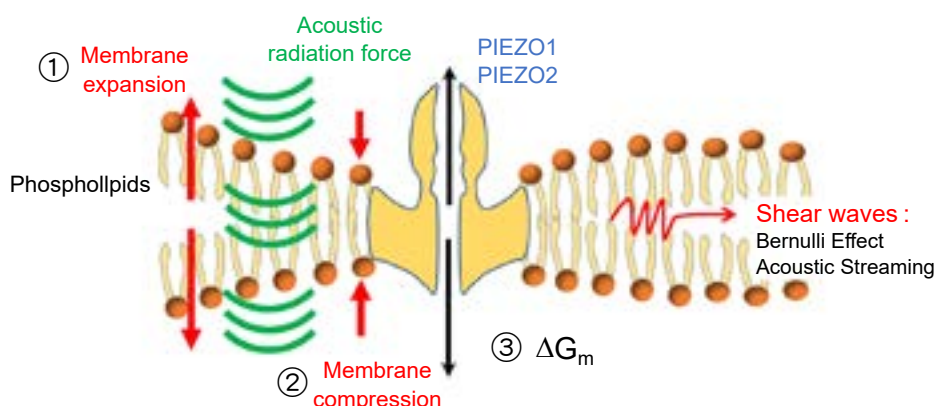


圖 3. 超音波的聲壓 (輻射力、剪應力、伯努利效應、聲流…) 對離子通道造成機械效應並改變活性^(4,5)。

可能機制三、超音波引發局部熱生物效應：除了機械力影響，超音波被組織吸收後，溫度上升，同時觸發熱神經調節。微小的溫度變化可能影響神經活動並改變其功能。某些離子通道 (TRPV1) 也被認為對溫度敏感 (圖 4)。

值得注意的是，這些機制之間存在著物理基礎的重疊。因此，超音波的神經調控作用可能是這些機制以及其他潛在的機制所疊加的效果。機械效應在中樞神經系統的神經生成、維持和修復方面起著核心作用，如果超音波能夠利用這些機制，它將不僅僅具有神經調控效果，還有可能成為一種新型的非侵入性神經再生工具，用於中樞神經系統的治療。以下作者整理了超音波對不同類型腦部神經細胞的調控作用，並拓展到對小動物、大動物和臨床人類的超音波神經調控研究。不僅期望讓讀者瞭解超音波腦部神經調控領域的廣闊，同時認識超音波在臨床疾病應用的巨大潛力。

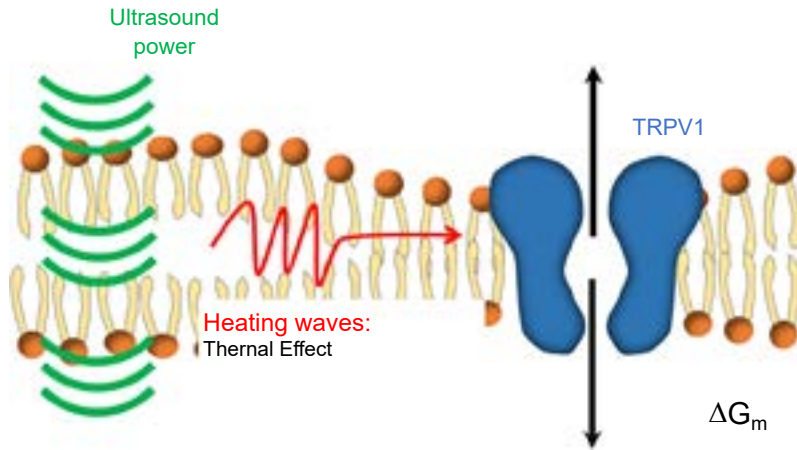


圖 4. 超音波能量對膜和離子通道產生熱效應，從而改變離子通道的活動^(4, 5)。

四、超音波神經調控的臨床前發展及臨床潛力

近百年以來，超音波引起神經細胞興奮或抑制的研究一直持續進行，研究方法包括超音波直接興奮或抑制正常的神經元，以及使用基因修飾或是局部藥物傳遞等方法對細胞進行聲學控制。常見的方法是使用超音波參數引起直接且可逆的鈉離子活動並造成神經反應，又或是通過特定的機械敏感離子通道誘導鈣離子的累積，從而引起大量神經興奮性(圖 5)。無創神經調控技術對於基礎神經科學和臨床研究都具有重要價值。

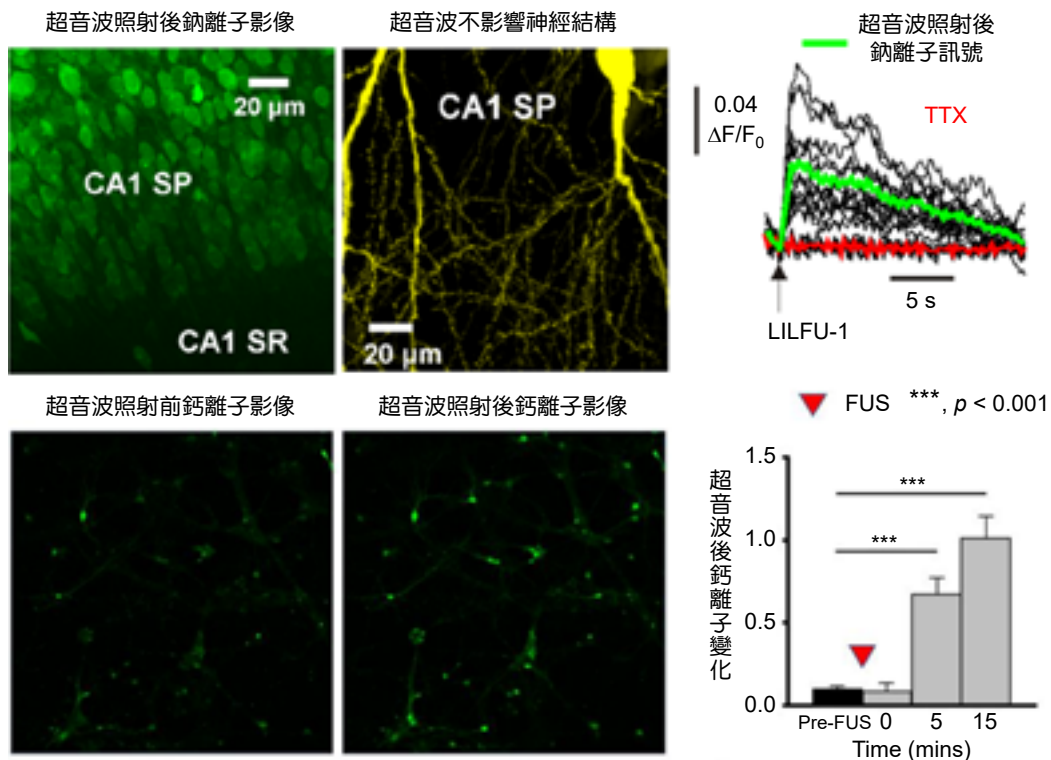


圖 5. 超音波於安全參數照射初級神經元後造成的可逆鈉離子訊號⁽⁶⁾；以及細胞經超音波刺激後造成神經細胞內的鈣離子累積⁽⁷⁾。

由細胞測試超音波參數的調控作用後，超音波神經調控技術將搭配動物模型進行臨床前驗證，觀察動物的神經活性變化和外顯現象，以期應用於臨床治療上。在 20 世紀 50 年代，一項具有開創性的研究證實了超音波對貓視覺誘發電位的抑制效應。在過去的五十年中，超音波基礎研究已經探索了對動物脊髓各部位、大腦皮質、皮層下結構和周邊神經的作用。許多研究報告中描述了在低劑量麻醉下，經超音波刺激小鼠、大鼠或兔子運動皮層後可以喚起對側肌肉群的運動。同時從電生理研究發現，超音波對神經網絡也具有短期和長期的抑制作用。例如，穿顱 FUS 對視覺誘發電位的抑制效應在大鼠和兔子中得到證實。作者團隊於近期實驗也成功採用低能量超音波抑制了肌肉運動 (圖 6)。然而，超音波應用於齧齒類動物模型研究仍有以下待解決問題：(1) 齧齒類動物的大腦體積較小，超音波聲場焦點的大小較無法專一刺激單一腦區。(2) 超音波透顱後引起的聚焦路徑扭曲，使得超音波作用腦區與預期解剖圖譜位置不同。(3) 超音波透過動物耳蝸的傳播可能會啟動二級聽覺通路，進而產生非專一性超音波誘發神經元調控的結果⁽²⁾。

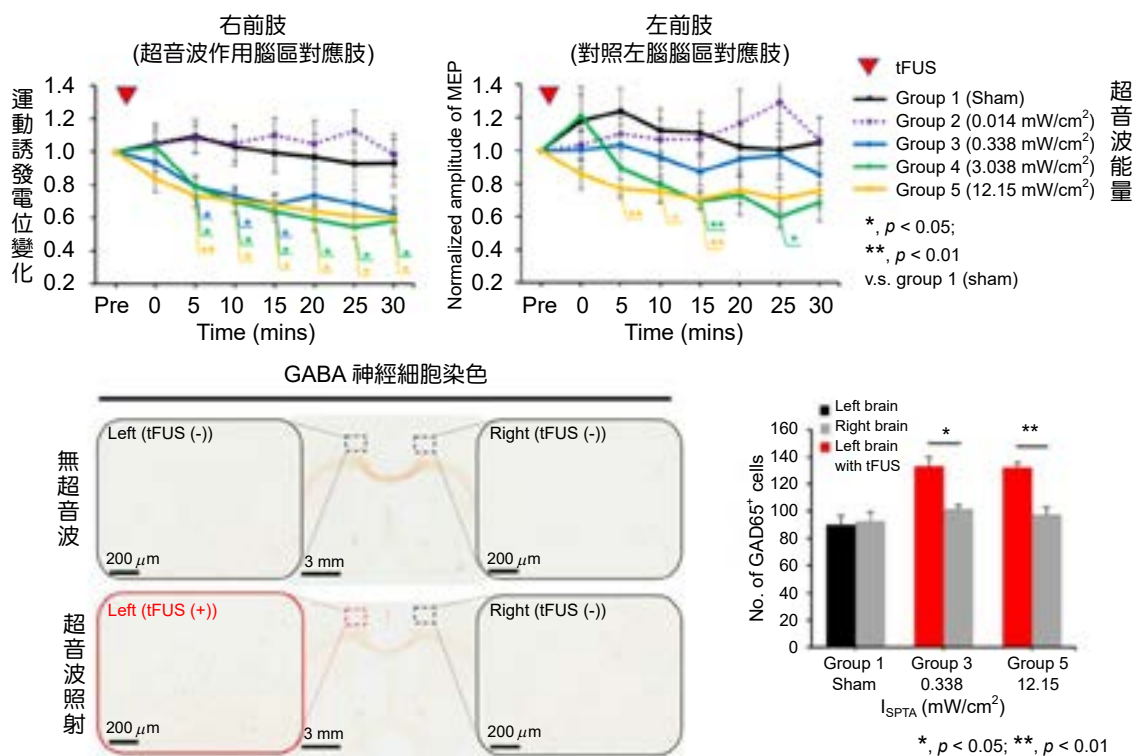


圖 6. 大鼠在超音波對準運動皮層的神經調節作用。超音波抑制了肌肉運動，並持續了 30 分鐘。超音波顯著增加了抑制性神經元的表達於染色結果⁽⁷⁾。

隨著越來越多的小動物神經調控證據，超音波應用開始擴展到更大的動物物種的大腦。聚焦式超音波於小範圍神經調控有助於了解特定腦區的功能，例如，在綿羊上觀察到超音波於初級視覺皮層誘發腦電位反應。此外，超音波還聚焦能量於豬的丘腦，成功地刺激了三叉和脊髓神經，並引起相應的感覺誘發電位 (somatosensory evoked potentials, SSEPs)。而超音波應用於與人類類似之靈長類動物在超音波神經調控研究中具有重要價值。有研究在清醒、具有行為能力的獼猴的額葉皮層進行超音波刺激實驗，顯示超音波能夠影響額眼區神經元

的放電頻率。由於在大型動物或是靈長類動物的觀察腦區較大，功能性磁振影像 (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) 就可以觀察超音波誘發的腦區與超音波參數之間的關係，更增加了超音波刺激腦區功能性連結效益。到目前，有效的超音波神經調節已成功於齧齒動物、大型動物和靈長類動物的研究實現，且目前沒有證據顯示對神經系統造成損傷⁽⁵⁾。

有了大量臨床前安全且有效的超音波神經調控證據，FUS 被確定為唯一一種非侵入性刺激特定神經並深及深層腦部的技術，也進一步推動了超音波神經調控於人類試驗的發展。2014年第一個前瞻性臨床試驗使用超音波影像探頭對準頭皮上的右額葉大腦皮層。該試驗發現超音波照射對受試者的情緒和疼痛評分有輕微的影響，驗證了穿顱超音波調控人類大腦神經的可行性。儘管超音波在人類神經調控中的歷史相對較短，但目前超音波神經調控臨床試驗已於世界多點開花，顯示超音波於探索腦部的電生理效應，誘發的行為結果，腦部因果圖譜和深層腦迴路治療方面具有巨大潛力⁽⁸⁾。爾後，FUS 技術在人類神經調控研究中得到應用與精進，並於在近十年大量發表。例如在健康受試者的研究中，透過腦電訊號 (electroencephalogram, EEG) 的測量以及感覺辨識能力的改善，超音波在體感皮層實現了精確的定位刺激。同時，對應靈長類動物研究，FUS 對人類大腦皮層也激發了視覺刺激，這一變化同樣於 fMRI 所監測到。另外，近期研究還指出超音波刺激對肌電誘發電位 (motor evoked potential, MEP) 及視覺誘發電位具有抑制作用，顯示超音波除了興奮作用外，還具其他調節神經活動的潛力 (圖 7)。

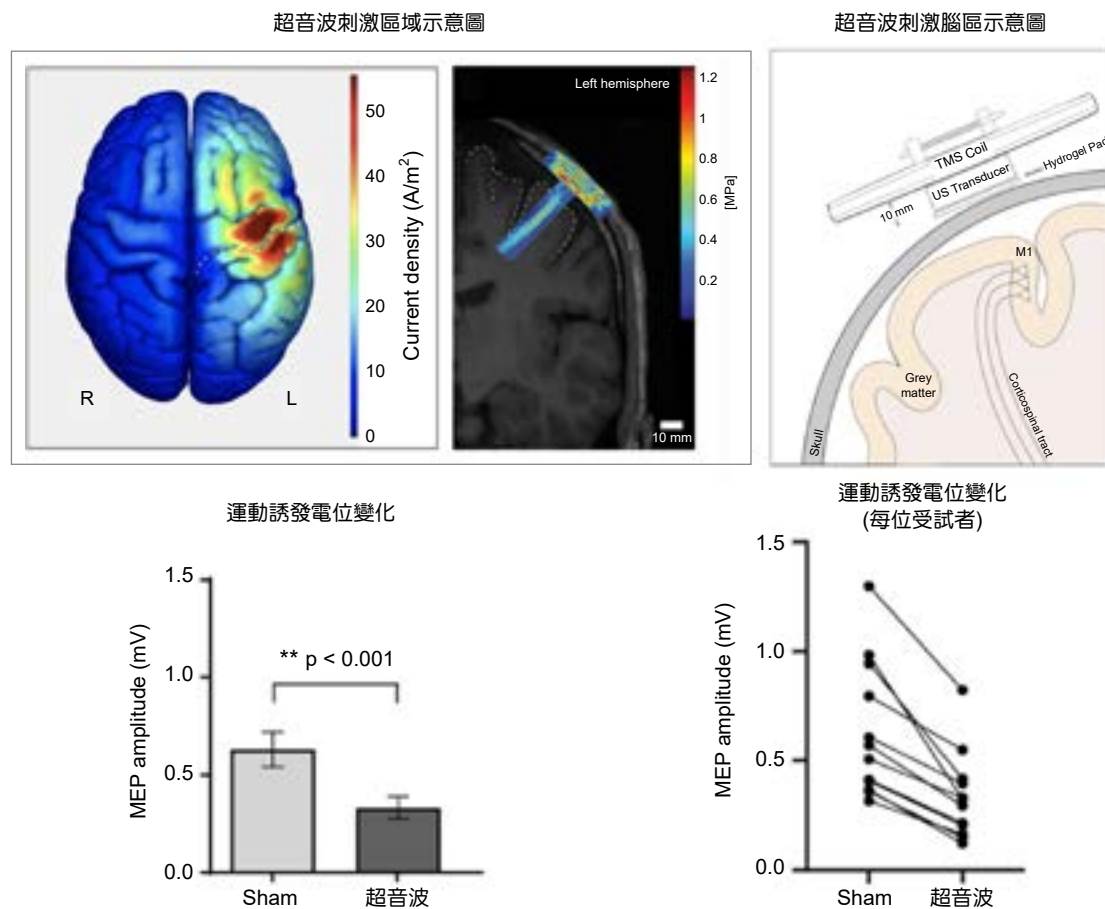


圖 7. 超音波照射健康受試者的運動皮層，對運動誘發電位的振幅進行了研究。超音波增加了皮質內抑制，安全地抑制了 TMS 誘發的運動皮層活動⁽⁹⁾。

五、臨床應用超音波神經調控於治療腦部神經疾病

超音波展現了在健康受試者上調控神經的潛力，這讓人迫不及待地想知道將超音波應用於患有神經疾病的患者身上是否具有醫療潛力。想像一下，以非侵入式的方式利用超音波刺激受損的腦組織，並產生修復效果，這將是令人振奮的醫療方向。超音波在醫學上的首次應用可以追溯到 1939 年，當時德國柏林的 Reimar Pohlmann 發表了有關使用超音波治療神經痛的研究。從 2013 年開始，人體研究開始大量發表。最初使用的是診斷性和非聚焦的超音波系統，使患有慢性疼痛的受試者減輕了疼痛感並改善了整體影響。2014 年，第一份超音波神經刺激丘腦 (thalamus) 的治療案例描述，醫生在嚴重腦外傷且昏迷患者的顳骨上放置聚焦超音波探頭，刺激右側丘腦，發現能改善患者昏迷程度，並逐漸恢復患者語言和行走能力。為何丘腦是腦神經調控研究的重要目標，原因在於丘腦在大腦功能上扮演著負責調控各大腦結構間神經連結與訊號傳遞的重要角色，是所有腦部訊號的中繼站。以超音波調控 (即興奮或抑制) 丘腦後也有機會一併調控其他腦部區域。故有臨床醫生使用超音波調控健康受試者的感覺丘腦，發現降低了感覺誘發電位的振幅。有趣的是，同時也發現接受丘腦刺激的人，感覺辨別能力明顯降低。

目前正在進行的一些人體試驗旨在探索低能量聚焦式超音波在神經科學和醫學領域的應用，包括震顫、記憶障礙、疼痛綜合症、意識障礙、精神分裂症症狀、鴉片類藥物使用障礙、強迫症和抑鬱症等。目前在臨床上，結合手術導航系統和 FUS 更有助於臨床醫師準確刺激特定腦區以達到臨床效果。舉例來說，目前臨床上使用超音波治療阿茲海默症患者方法為刺激其與病理相關的神經網絡節點。在三個月的治療期間，患者的認知能力和記憶網絡的連接性也有所改善。到目前為止，在任何超音波神經調控臨床研究中都沒有觀察到併發症或不良後果⁽⁸⁾。

除早期之臨床神經疾病應用外，超音波神經調控近期也被積極應用於癲癇治療。在腦部神經疾病中，癲癇猶如一場腦內的電場風暴。對於患有耐藥性癲癇且不適合手術治療的患者來說，治療選擇非常有限，例如：反應性神經刺激 (responsive neurostimulation, RNS)、腦深層電刺激 (deep brain stimulation, DBS) 和迷走神經刺激 (vagus nerve stimulation, VNS)，這些設備需要永久植入，是患者難以接受的現狀。相比之下，FUS 已經被證明作為一種非侵入性神經調控方法，且治療過程不會對組織造成損傷。如果能夠成功應用超音波有效抑制癲癇患者的異常放電，這將是超音波治療的一大突破⁽¹⁰⁾。

超音波應用於癲癇治療之可行性由臨床前動物實驗可獲得佐證。超音波已在多種癲癇動物模型中進行了抑制癲癇活動的研究。例如，在急性癲癇的動物模型中，低能量 FUS 於丘腦區域數分鐘，能抑制癲癇動物的過度活動數十分鐘。類似的研究也在另一個內側顳葉癲癇小鼠模型研究中，發現超音波抑制癲癇反復發作。筆者及其研究團隊近期也嘗試驗證超音波是否有長期改善癲癇症狀的可行性。初步臨床前試驗指出，超音波能夠有效降低非麻醉下的內側顳葉癲癇動物的顳內不正常癲癇訊號，減少癲癇發作的頻率，且效果有機會達到數週。這令人感到意外，由於過去研究發現超音波神經調控效應為僅一日內的短期效應，而本研究卻有效常達數周。透過病理切片觀察，超音波降低因癲癇誘發藥物引起的海馬迴炎症 (圖 8)，顯示超音波可能造成神經調控以外的其他潛在機制。

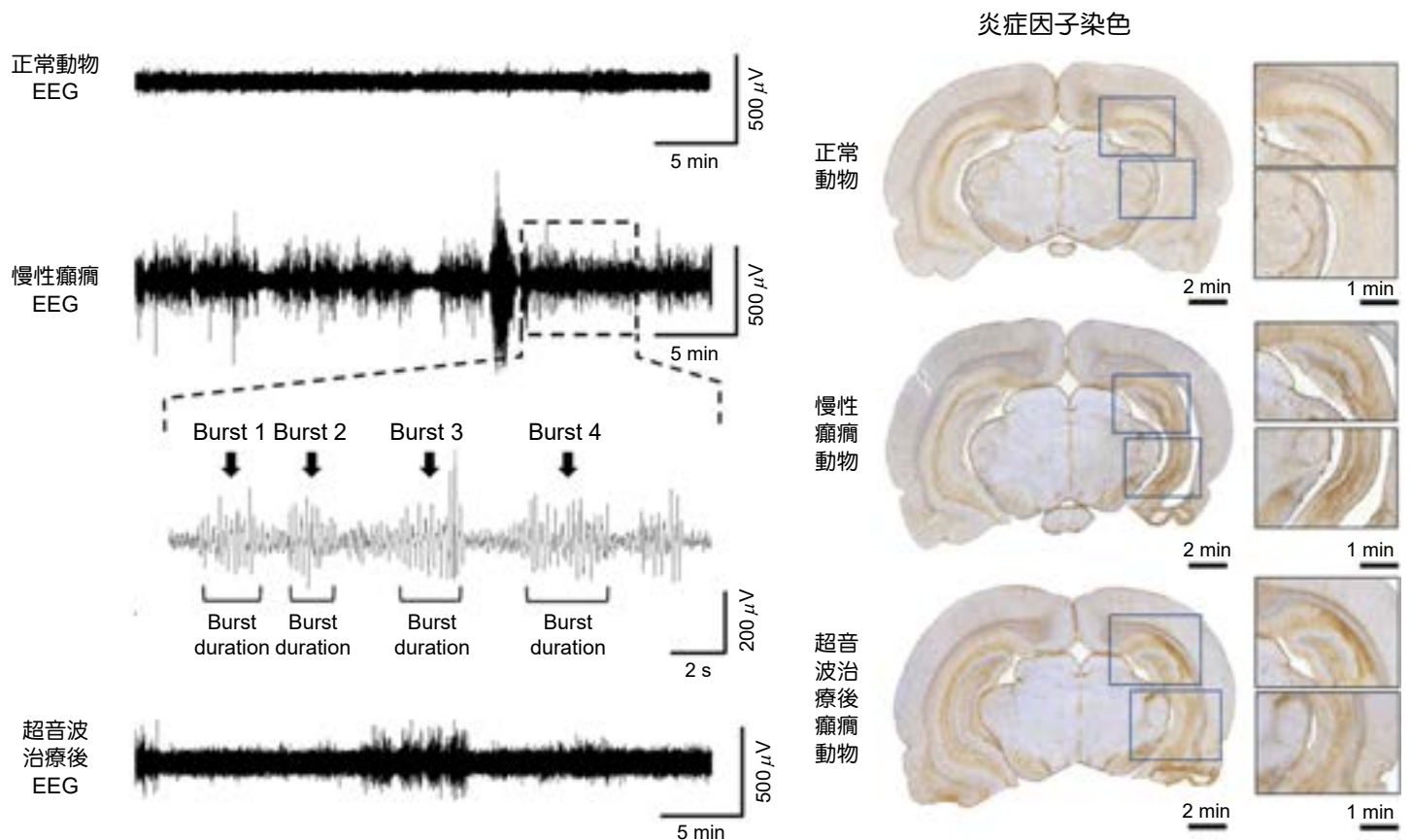


圖 8. 超音波照射顳葉慢性癲癇大鼠海馬迴，長期抑制癲癇動物的不正常放電。並於治療區域內減少炎症因子⁽¹¹⁾。

基於這些結果，筆者團隊進一步嘗試使用超音波作為一種長期治療工具，即多次施予超音波療程，觀察對慢性癲癇動物不良行為的改善效果，且利用 MRI 長期追蹤癲癇動物的大腦病變狀況。研究顯示 FUS 可以改善癲癇動物的海馬迴萎縮。也減緩焦慮而對增加外界探索的興趣、肢體協調性改善、社交性增加、和減緩記憶能力衰退。病理切片觀察再次顯示，海馬迴的炎症緩解，表明超音波治療可能誘發了神經保護效果而造成了長期改善癲癇動物症狀的效果 (圖 9)。對此，作者團隊將持續努力探究超音波潛藏的長期治療效應，如神經再生等生物效應，以期應用至其他腦神經疾病。

最近，作者研究團隊也將超音波神經調控臨床前試驗結果應用於臨床癲癇治療。臺北榮總癲癇團隊使用低能量 FUS 搭配手術導航機治療耐藥性癲癇。除了藉認證導航醫材精準地遞送超音波至病灶位置進行神經調控，藉由觀察治療前後腦電波訊號的變化，發現部分受試者出現了腦波頻譜的改變，且部分受試者接受超音波後有癲癇訊號減少的跡象 (圖 10)。然而，由於這是一項先導試驗，這些結果僅涉及少數受試者，屬於非常初步的資料，還有許多問題需要解決，並需要進一步的研究以優化治療參數。但超音波於癲癇治療的可行性探討上，已經觀察到一些患者的癲癇發作減少，這是一個積極的訊號，結果非常令人鼓舞，值得進一步深入研究。



圖 9. 超音波多次進行多次治療於慢性顳葉癲癇大鼠，佐以 MRI 影像及行為觀察。多次超音波逐次改善由癲癇誘發藥物引起的海馬迴萎縮，並提升癲癇動物探索開放區域的機率，顯示超音波降低癲癇動物的焦慮行為⁽¹²⁾。

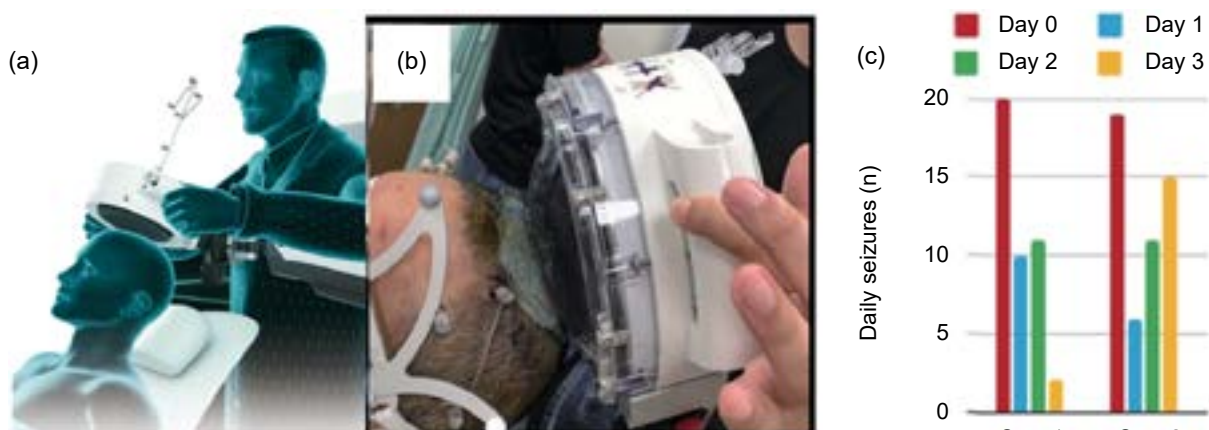


圖 10. 聚焦式陣列超音波結合手術導航機治療癲癇患者之施作過程。(a)醫師持超音波探頭貼合入射位置示意圖。(b)藉手術導航機影像將超音波束對準至術前規劃靶點進行神經調控治療。(c) 超音波治療於短期降低了癲癇發作次數⁽¹³⁾。

六、反思超音波神經調控技術應用於臨床上的可能與限制

綜觀現今學術發表，超音波參數的選擇對於神經調控的效果具有差異性，同樣的參數在不同物種中可能產生相反的效果，需要謹慎驗證以達成超音波參數於物種間的轉換。

其中一個關鍵參數是超音波的中心頻率，它決定 FUS 的空間範圍和透過顱骨的品質。較高的中心頻率可以實現相對更清晰的空間焦點。然而，較高的頻率在穿透顱骨方面效果不如較低的頻率。在頭骨較薄的動物 (如小鼠) 中，可能可以使用高達 5 兆赫茲的頻率，並實現焦點寬度為 0.8 毫米的穿透效果。然而，在人類應用中，頭骨對於超音波的傳播產生較大的阻礙。通常在 250 千赫茲和 500 千赫茲之間選擇中心頻率，焦點寬度約數毫米。另外，在超音波強度方面，通常較強的刺激通常會產生更明顯的效果。然而，不同程度的刺激可能會對機制產生不同的影響（例如，低強度的機械刺激和高強度的熱刺激）；低強度的刺激通常會在貓的腦皮層電圖 (electrocorticography, ECoG) 中產生興奮作用，但高強度的刺激則反而抑制其規律性。隨著超音波照射時間的增加，調控效果也可能增強，但在一定時間內效果可能會飽和。超音波參數中的脈衝設定，對應著較低的占空比值 (duty cycle)，較易產生抑制作用；而較長且重複的高占空比值脈衝，則更有可能產生興奮作用。這種依賴性反映了離子通道對於占空比可能非常敏感。前述的例子強調了深入了解超音波詳細機制的重要性，因為一組特定的超音波參數是否導致興奮或抑制，也可能取決於組織的特性，可能外在表現為抑制效果，但其實深入探討後卻是超音波興奮了抑制型神經系統。超音波研究人員應多廣泛比較各界的學術資料以利規劃研究方向。

七、結論

超音波神經調控是一種新興且創新的神經技術，它以無創的方式透過頭骨傳遞聲能，以精確調控健康或病灶神經組織，目前已廣泛引起各界應用於治療各種神經和精神疾病的興趣。雖然仍需要進一步的研究來確定最佳的超音波治療參數和治療模式，但筆者認為其前景非常廣闊，也有信心超音波將來在人類腦部疾病的應用將佔有重大的影響。

參考文獻

1. Philip M Lewis, Richard H Thomson, Jeffrey V Rosenfeld, Paul B Fitzgerald, *Neuroscientist*, **22**, 406 (2016).
2. Claire Rabut et al., *Neuron*, **108**, 93 (2020).
3. Po-Chun Chu et al., *Sci Rep.*, **5**, 15477 (2015).
4. Joseph Blackmore, Shamit Shrivastava, Jerome Sallet, Chris R Butler, Robin O Cleveland, *Ultrasound Med Biol.*, **45**, 1509 (2019).
5. Anton Fomenko, Clemens Neudorfer, Robert F Dallapiazza, Suneil K Kalia, Andres M Lozano, *Brain Stimul.*, **11**, 1209 (2018).
6. William J Tyler et al., *PLoS One.*, **3**, e3511 (2008).
7. Po-Chun Chu et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **24** (3), 2578 (2023).
8. Can Sarica et al., *Brain Stimul.*, **15**, 737 (2022).
9. Anton Fomenko et al., *Elife.*, **25** (9), e54497 (2020).
10. Ellen J Bubrick, Nathan J McDannold, Phillip J White, *Epilepsy Curr.*, **22** (3), 156 (2022).
11. Po-Chun Chu, Hsiang-Yu Yu, Cheng-Chia Lee, Robert Fisher, Hao-Li Liu, *Neurotherapeutics*, **19** (4), 1368 (2022).
12. Po-Chun Chu, Chen-Syuan Huang, Shan-Zhi Ing, Hsiang-Yu Yu, Robert S Fisher, Hao-Li Liu, *Neurotherapeutics*, **20** (2), 502(2023).
13. Cheng-Chia Lee et al., *Epilepsia.*, **63** (1), 162 (2021).

作者簡介

朱伯駿先生為長庚大學電機所博士，現為國立臺灣大學電機系博士後研究員。

Po-Chun Chu received his Ph.D. in the Department of Electrical Engineering from Chang Gung University. He is currently a Postdoctoral Fellow in the Department of Electrical Engineering at National Taiwan University.

黃琛璇小姐為長庚大學生物醫學研究所博士，現為國立臺灣大學電機系博士後研究員。

Chen-Syuan Huang received her Ph.D. in the Graduate Institute of Biomedical Sciences from Chang Gung University. She is currently a Postdoctoral Fellow in the Department of Electrical Engineering at National Taiwan University.

劉浩澧先生為國立臺灣大學醫工所博士，現為國立臺灣大學電機系教授。

Hao-Li Liu received his Ph.D. in the Department of Biomedical Engineering from National Taiwan University. He is currently a Professor in the Department of Electrical Engineering at National Taiwan University.

面內低掠角 X 光繞射於二維材料晶體分析之應用

The Application of In-plane Grazing Incidence X-ray Diffraction to the Crystal Analysis of 2-dimensional Material

王尉霖、丘坤安、陳維鈞、蕭健男、陳峰志

Wei-Lin Wang, Kun-An Chiu, Wei-Chun Chen, Chien-Nan Hsiao, Fong-Zhi Chen

一般傳統 X 光繞射分析模式容易被近期熱門的二維材料之幾何結構形貌所限制。具有搭載非共面式 X 光偵測器手臂之 X 光繞射儀，其繞射儀之面內低掠角 X 光繞射分析技術在此被應用於分析與討論二維二硫化鎢。在分析氧化鋁基板上所製備之二維二硫化鎢的過程中，不同的面內低掠角 X 光繞射掃描模式於此被採用，其中包含以面內低掠角進行兩倍角掃描以及試片側面環狀式掃描。在面內低掠角 X 光繞射模式下，兩倍角掃描用於確認二維二硫化鎢之晶體結構，側面環狀式掃描則用於確認二維二硫化鎢與氧化鋁基板間的晶體方位關係。兩種面內低掠角 X 光繞射掃描模式皆被驗證並可定義出二維材料的晶體結構與晶體方位的相關性。此 X 光繞射模式確實可有效率的應用於分析鑑定與建構二維材料與基板的晶體幾何關係。

The mechanism of ordinary X-ray diffraction analyses is easily limited by the geometric structure of popular 2-dimensional (2D) materials. The in-plane grazing incidence diffraction (IP GID) technique of an X-ray diffraction spectrometer installed with a non-coplanar detector arm is hereby utilized to analyze the crystal properties of 2D tungsten disulfides (WS_2). The practical analysis of 2D WS_2 films deposited on (001) Al_2O_3 substrates is carried out and discussed through various IP GID modes including θ - 2θ scan mode and annular phi-angle scan mode. In IP GID analyses, θ - 2θ scan mode is used to confirm the crystal structure of 2D WS_2 material and annular phi-angle scan mode is chosen to define the crystal orientation relationship between 2D WS_2 and its substrate. Both X-ray examination modes are verified to be capable of analyzing material crystal structure and crystal orientation relationship. The final geometric relationship of 2D material and its substrate can be efficiently built up.

一、前言

X 光繞射 (X-ray diffraction, XRD) 為一項目前極為成熟之材料分析檢測技術。一般普遍固態材料分析之 X 光繞射皆遵循布拉格定律 (Bragg's Law) 的 $n\lambda = 2d\sin\theta$ ， d 為晶體晶面間

距， θ 為 X 光入射路徑與晶面之夾角， λ 為 X 光之波長， n 為一整數。而藉由待測材料所產生之繞射圖譜 (diffraction pattern) 中的繞射訊號峰所對應之角度值 (2θ) 去比對 X 光繞射資料庫 (JCPDS-international centre for diffraction data)，則可辨識待測材料的元素種類與晶體性質⁽¹⁾。

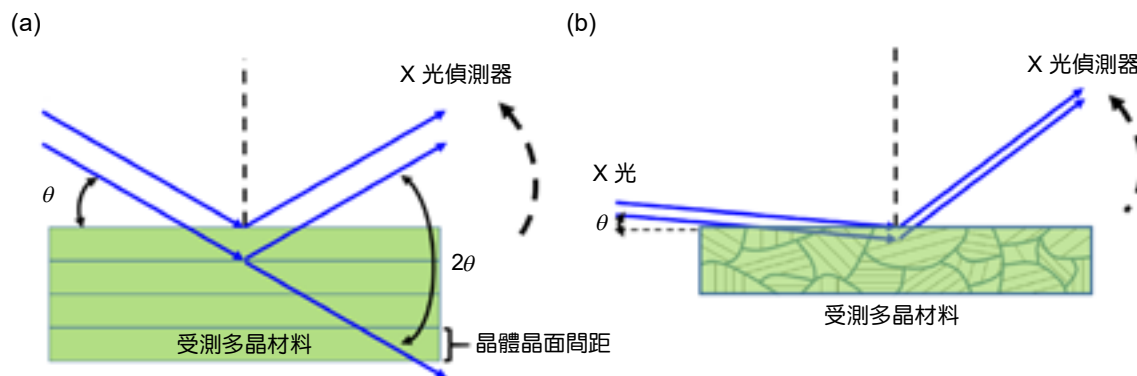


圖 1. 傳統 X 光繞射 (a) θ - 2θ 掃描模式與 (b) 低掠角入射掃描模式示意圖。

在分析一般薄膜材料上，目前普遍被廣為用之的 X 光繞射模式為 θ - 2θ 掃描模式 (θ - 2θ scan mode) 與低掠角掃描模式 (grazing incidence diffraction mode, GID mode)。此兩種模式被 X 光繞射儀器製造商歸類為共面式 (coplanar) 掃描行為。共面之定義為 X 光光源入射試片的路徑、受測物表面法線、繞射向量與 X 光偵測器移動路徑皆處於同一平面下，如圖 1(a) 與圖 1(b) 中之示意。在 X 光繞射儀實際作動中，可藉由兩種方式達到 θ - 2θ 之關係，一個是 X 光入射，受測材料試片傾斜後，表面與 X 光路徑呈現 θ 角，而對向之偵測器以兩倍 θ 角移動進行掃描，亦或是固定試片，擺動 X 光光源器與 X 光偵測器，同樣使其與試片關係呈現如圖 1(a) 所示。此種所謂之 θ - 2θ 掃描模式基本上只會得到平行受測試片表面之晶體平面的繞射訊號，因此多用於檢測多晶厚膜、纖維行為之材料膜以及單晶塊材或磊晶薄膜，而若是粉末材料的總量足夠狀況下同樣也可使用此一模式。實際操作下，於不同視角之 X 光繞射儀的運作狀態則如圖 2(a) 與圖 2(b) 中的照片所呈現。

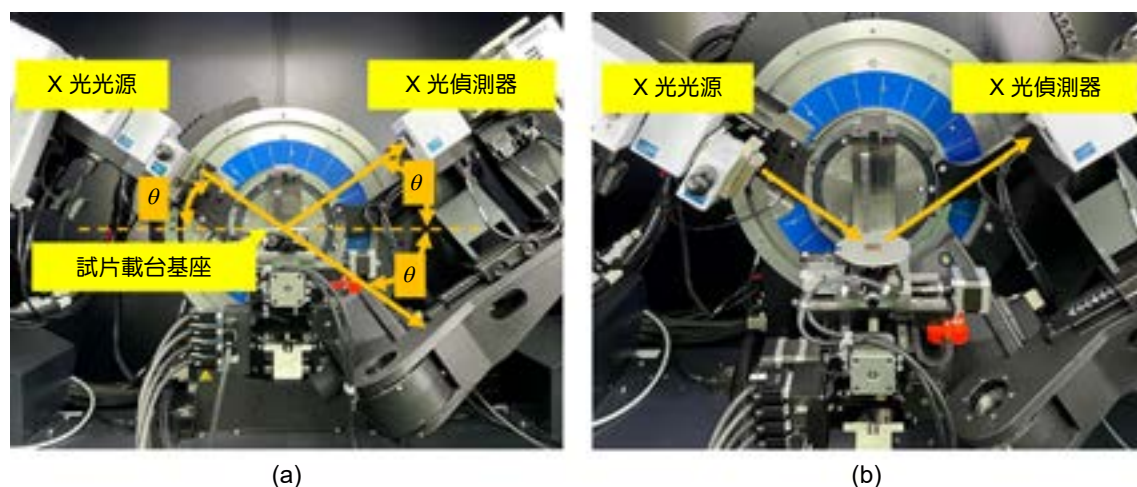


圖 2. X 光繞射儀於 θ - 2θ 掃描模式之 (a) 側視角與 (b) 斜俯視角下實際作動狀態。

而當受測的多晶材料厚度變薄時，例如幾十個奈米的程度以下，縱向上的晶粒數量必然減少，為增加 X 光可被繞射的範圍與 X 光可繞射的晶面數量，便可採用低掠角掃描模式，其差異為 X 光以低的掠射角 (θ 角約 1–5 度) 進入受測材料表面，由於受測材料或薄膜內仍具有極大量隨機排列的晶粒，相較於一般 θ - 2θ 模式，X 光以低掠射角度進入材料後，便可增長 X 光於受測材料內的行進路徑，以此提高遇到不同角度的晶面之數量與機率，如圖 1(b) 所繪，而偵測器可作大角度掃描以取得各角度當下符合布拉格定律之隨機晶面的繞射訊號。在低掠角掃描中，布拉格繞射主要存在於試片中晶粒的內部，而非圖 1(a) 所呈現試片與 X 光路徑的 θ - 2θ 之關係。而當粉末材料數量稀少，難以在載具上覆蓋足夠厚度時，同樣也可使用低掠角掃描模式。

二、二維材料

一般直觀而言，物質或材料的存在可使用立體的概念呈現，便是在所謂的三維度空間中以 X、Y 與 Z 三軸來描繪表達材料的結構與形貌。二維材料則是壓縮某一軸至幾個奈米的厚度，甚至是幾個原子層的厚度，讓材料呈現極扁平的狀態，而在巨觀上當某一軸的部分幾乎可被忽略時，看起來便像只有在二維的平面中延伸。常見的二維材料研究有像是眾所周知的石墨烯 (graphene) 以及近期被熱烈討論的過渡金屬硫族化合物 (transition metal dichalcogenides, TMDs)。

當一薄膜或材料呈現二維度的形貌時，傳統共面式的 X 光繞射檢測技術便容易被材料的立體結構給侷限。已知 X 光繞射是建立在晶體平面間的建設性干涉而得到其繞射 X 光訊號強度。因此當一受測材料只具有 2 至 4 層原子層時，所存在的晶面間距數量太少，因而所能得到之繞射強度便會急遽下降，若二維材料薄膜製備於某一基板上時，其受測材料的繞射強度常常幾乎無法明確辨識。更遑論是單一原子層的薄膜材料，基本上根本不具備建設性干涉的條件。在目前二維材料的檢測分析大多仰賴其它儀器技術進行定性分析，如拉曼光譜儀 (Raman spectrometer)，原子力顯微鏡 (atomic force microscope, AFM) 以及穿透式電子顯微鏡 (transmission electron microscope, TEM) 來進行鑑定⁽²⁻⁷⁾。在拉曼光譜分析中，主要依據材料分子水平震動所產生的特徵峰形貌進行判定。而原子力顯微鏡則可直接針對二維材料進行表面掃描來進行薄膜厚度判定。拉曼光譜儀與原子力顯微鏡皆屬於有效率的檢測方式。然而以上方式主要是對一般材料物理特性亦或是形貌上的定性來分析描述。而若要對二維材料晶體行為進行分析，基本上會採以穿透式電子顯微鏡去分析，但此法屬於破壞性分析，整體分析過程所需時間也較長。由於 X 光繞射技術既屬於非破壞性檢測又可對材料晶體行為進行分析，基於材料分析效率的觀點，更多元的 X 光繞射儀分析技術便因應而生。

三、面內低掠角X光繞射

面內低掠角繞射模式 (in-plane grazing incidence diffraction mode, IP GID mode) 在 X 光繞射儀器製造商則被歸類為非共面式 (non-coplanar) X 光繞射。圖 3 為面內低掠角繞射模式示意圖，此模式之作動方式依照三維度空間 X、Y 與 Z 三軸來進行表達。灰色實線為 X 光行進路線，X 光之光路會與試片表面形成極低的夾角關係，由於 X 光為具有極短波長 (1.54 Å) 的不可見光，有別於可見光，對 X 光而言，受測材料的折射率皆小於 1。在當 X 光以極低角

度入射試片表面後，會形成偏折效應，在圖 3 中之掠射角 θ_i 達到臨界角度時，X 光入射試片後會朝向試片表面微微偏折，如黃色箭頭所指，爾後進而以幾乎平行試片表面的路徑行進^(8,9)，此時可將 X 光視為在試片上薄膜表面內部水平行進。此掠射角度取決於 X 光與試片關係校正的結果，一般大多材料最終會呈現約在 0.3 度附近，此角度比起傳統低掠角模式之 X 光入射試片之夾角更小，且其設定所產生之物理意義也有所不同。

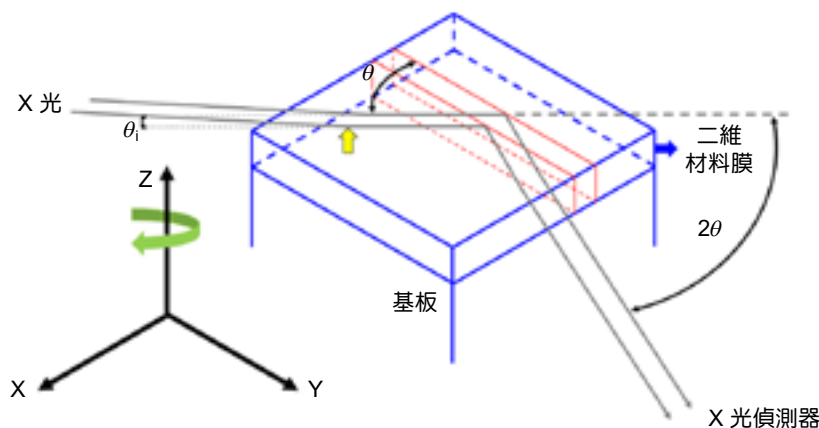


圖 3. 面內低掠角 X 光繞射於二維薄膜材料之立體空間幾何示意圖。

當水平行進之 X 光與待測二維薄膜之晶面 (圖 3 中紅色虛實框線所表示) 達到布拉格繞射角的 θ 角，則可產生繞射訊號，在此稱之為面內繞射。繞射後之 X 光如同入射之 X 光離開試片表面後，便被對向之 X 光偵測器以 2θ 角掃描所接收。該掃描模式也可以將 Z 軸作為轉軸，針對試片做水平旋轉，此旋轉角於此定義為 ϕ 角。在此模式下的 X 光繞射過程中，X 光光源入射路徑、受測物表面法線、繞射向量與 X 光偵測器移動路徑並無在同一平面中，因此被歸類為非共面式 (non-coplanar) 掃描行為。在此可發現同為低掠角繞射，但非共面式的面內低掠角繞射之儀器整體作動方式有別於前言中所述的共面式低掠角繞射儀的作動行為。由圖 3 的示意圖也可清楚明白，當材料或待測膜 Z 軸被壓縮至原子層等級使材料達到低維度時，此種模式即可轉而藉由 X 光與垂直試片表面的晶面進行繞射而得到足夠強度的 X 光繞射訊號，畢竟二維材料在沿著 X 與 Y 軸方向上仍具有大量的晶體平面間距，因此最終便可清楚判定材料的晶體性質。

圖 4 與圖 5 為不同視角下的 X 光繞射儀實際在進行面內低掠角繞射時之機構狀態。從圖 4 與圖 5 中 X 光光源、試片與 X 光偵測器的關係可發現，此一模式可視為將圖 2 中的操作模式轉 90 度後平躺進行運作。在圖 5 的照片中，可清楚看到 X 光偵測器掃描的弧形擺動路徑與圖 2 中的掃描模式呈現垂直關係，而 X 光光源器固定，對試片載台作水平轉動 ϕ 角進行 θ - 2θ 掃描。

四、二維材料的製備與定性

本文以近期被熱烈討論的過渡金屬硫族化合物作為面內低掠角繞射分析應用的二維材料，於此選用二硫化鎢 (tungsten disulfides, WS_2) 進行討論。在二維二硫化鎢薄膜的分析上，容易也被廣泛使用的分析儀器為拉曼光譜儀，於拉曼光譜中，二硫化鎢具有兩個主要的特徵

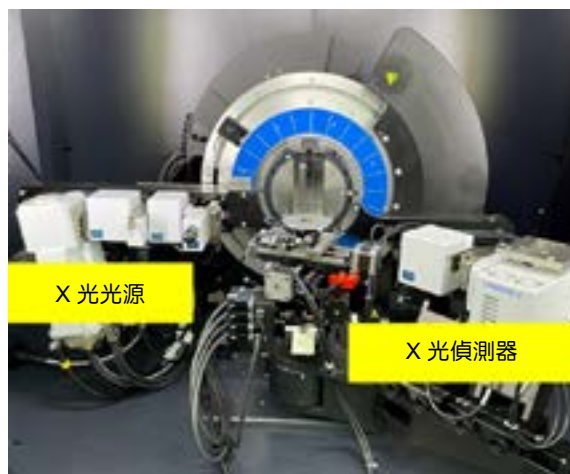


圖 4. X 光繞射儀於面內低掠角 X 光繞射掃描模式下之實際作動狀態。

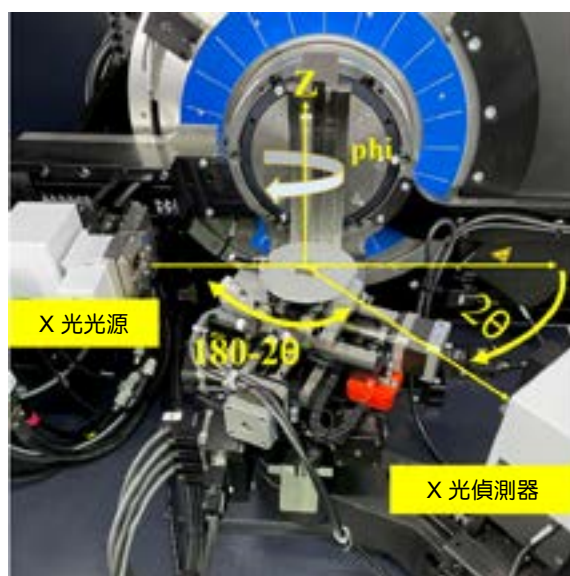


圖 5. X 光繞射儀於面內低掠角 X 光繞射掃描模式下，機構空間幾何標示圖。

峰值，一個位於 $\sim 350 \text{ cm}^{-1}$ 的 E_{2g}^1 ，其代表分子在水平方向的震動，另一個是位於 $\sim 420 \text{ cm}^{-1}$ 的 A_{1g} ，其為分子在垂直軸上的震動^(3,4)。於材料晶體結構中，二硫化鎢之晶體結構屬於六方晶系 (hexagonal)，其空間群 (space group) 為 P6₃/mmc，結構上具有典型的六軸對稱性，單位晶胞的 a 軸與 b 軸長度皆為 3.15 Å，c 軸長度則為 12.32 Å。在 X 光晶面繞射中，二硫化鎢主要的繞射晶面為 (002)、(100) 以及 (110)，該三者之 2θ 角分別為 14.364 度、32.769 度及 58.495 度 (JCPDS #84-1398)。

於此，在二硫化鎢的製備上，基板選擇常見俗稱藍寶石 (sapphire) 的氧化鋁 (aluminum oxide, Al_2O_3) 單晶作為基板，基板表面之晶面則為 c 面的 (001)，製程上採用台灣儀器科技研究中心所自製的爐管 (furnace) 式化學氣相沉積 (chemical vapor deposition, CVD) 系統，以氧化鎢 (tungsten trioxide, WO_3) 粉末做為鎢的前驅物，以硫化氫 (hydrogen sulfide, H_2S) 氣體做為硫化之前驅氣體，製程溫度可達 1000 度，製程中的背景壓力為 10–30 Torr。

圖 6(a) 為光學顯微鏡針對沉積後的二硫化鎢拍攝所得之代表性影像，從照片中可看出氧化鋁基板上遍佈大量片狀三角形結構，其形貌與許多相關研究相符。其三角形為二硫化鎢朝水平面成長後的典型結構樣貌，其厚度大多由一至三層二硫化鎢所構成，總厚度約略一至三奈米^(10, 11)，在此厚度下，由於在 X 及 Y 軸平面延伸尺寸足夠的狀況下，光學顯微鏡仍可觀察到其片狀形貌^(2, 4-6)。經由穿透式電子顯微鏡的選區電子繞射圖 (selected area electron diffraction pattern, SAED pattern) 分析，已有相關研究鑑定出三角形朝上之晶面為二硫化鎢的(001)面，三個邊則為六方晶二硫化鎢的稜柱面 (prismatic plane)，其晶面為 {100}，且三角形構造具有單晶之行為⁽⁴⁻⁷⁾。在定性上，圖 6(b) 為檢測後的拉曼光譜，從光譜中可明顯的看出兩個代表二硫化鎢的主要特徵峰，分別為位於 354.8 cm^{-1} 的 E_{2g}^1 以及位於 417 cm^{-1} 的 A_{1g} ，其中， E_{2g}^1 代表分子水平震動的特徵峰，而 A_{1g} 則代表分子垂直方向的震動。根據圖 6 中顯示結果可知，二維的二硫化鎢可成功於爐管式化學氣相沉積系統中製備而成。

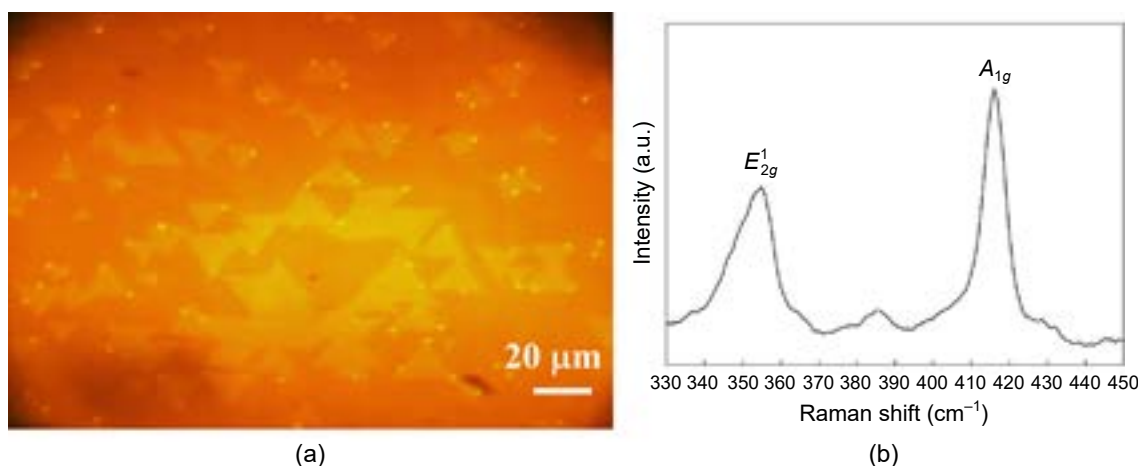


圖 6. (a) 二維二硫化鎢之光學顯微鏡影像，(b) 典型二維二硫化鎢之拉曼光譜。

五、面內低掠角 X 光繞射應用於二維材料晶體之分析

在這裡應用於二維二硫化鎢材料晶體行為分析之 X 光繞射儀為具有掛載非共面式 X 光偵測器手臂 (non-coplanar X-ray detector arm) 的 Bruker D8 Discover。於試片材料開始分析前，必需對 X 光與試片之關係進行校正，於此已知基板材料為氧化鋁單晶，因此便針對氧化鋁晶面對準做為出發。氧化鋁的晶體結構為菱方晶 (rhombohedral) 系，以氧化鋁的 (001) 面作為投射面，該晶體幾何形貌之上視圖如圖 7 所繪，黑色實線描繪出菱方的單位晶胞輪廓。從圖 7 可看出，將三個菱方拼湊後便可得一六邊形，圖中紅色實線對應到氧化鋁的 (110) 面，藍色實線箭頭則為 X 光路徑。氧化鋁 (110) 面之 X 光繞射訊號會出現在 X 光繞射圖譜中 2θ 為 37.768° 的位置 (JCPDS #81-1667)，因此可知該面與 X 光入射路徑之夾角 θ 為 18.884° 。基板與 X 光的初步對準動作便可進行，根據圖 1(a) 中布拉格繞射的基礎下，將 X 光光源器與對向之 X 光偵測器設定至符合氧化鋁 (110) 面之繞射條件的關係下，此關係換句話說便是移動 X 光光源器與 X 光偵測器達到兩者夾角為 142.232° ($180^\circ - 37.768^\circ$ ，如圖 5 表示)，在此轉動試片基座 ϕ 角，當 ϕ 角旋轉至氧化鋁 (110) 面達到布拉格繞射角條件而得到繞射訊號時，便是氧化鋁 (110) 面與 X 光入射路徑的夾角為 18.884° 之位置，

此時也可得知氧化鋁 (110) 面在試片中的方位。由上述的流程，可知到氧化鋁 (110) 面與 X 光繞射儀的幾何關係類似圖 1(a) 中之幾何關係，只是在實體空間上，此面內掠角繞射幾何關係相較於圖 1(a) 之表示，需視為躺平於基座上，另外，在此模式下 ϕ 角的旋轉會決定 X 光入射時的 θ 角，而在傳統繞射中之圖 1(a) 的模式下，基座旋轉 ϕ 角並不影響 X 光入射的 θ 角。

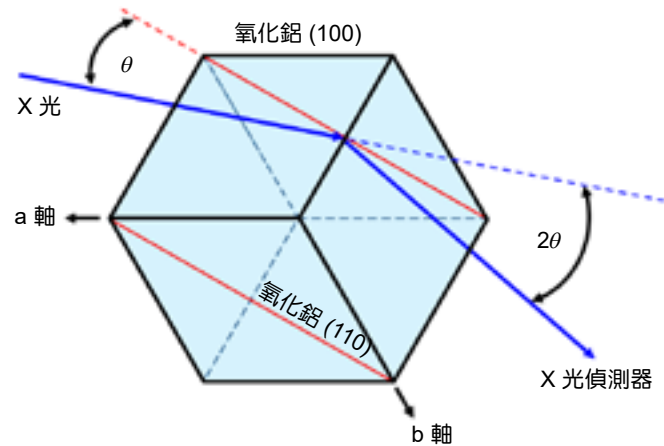


圖 7. 氧化鋁 (001) 上視圖與 X 光路徑之幾何關係圖。

在找出氧化鋁 (110) 面後，便可將 X 光光源的路徑與氧化鋁 (110) 面設定至平行關係，開始進行試片旋轉 ϕ 角 (等於 X 光入射到晶面之 θ 角)，且 X 光偵測器進行 2θ 掃描。圖 8 便為此模式下 2θ 掃描後所得之 X 光繞射圖譜，由圖中可看到，氧化鋁出現明顯的 (110) 面與 (220) 面的繞射訊號，而二維的二硫化鎢則出現可辨識之 (100) 面與 (200) 面的繞射訊號，以及微乎其微的 (110) 面的繞射訊號。以圖 1 的概念為基礎，可大致了解二維二硫化鎢的 (100) 面平行氧化鋁基板的 (110) 面。而由於二硫化鎢 (110) 面的訊號過於微弱，研判在氧化鋁基板上的二硫化鎢具有一明顯且主要的排列方式，然而在精準的分析二維二硫化鎢與氧化鋁間的晶體關係上，則可進一步採用面內 ϕ 角掃描模式來鑑定二硫化鎢與氧化鋁晶體間的關係。以圖 7 為例，已知氧化鋁 (110) 面與 X 光路徑的 θ 角，面內 ϕ 角掃描模式首先需將 X 光光源器與 X 光偵測器之相對位置固定於該 θ 角的關係下，如同前段描述尋找氧化鋁 (110) 面的方式，使氧化鋁 (110) 面進入此幾何關係後必產生繞射，爾後只旋轉基座，在此設定 ϕ 角旋轉角度從負 75 度至正 75 度，總涵蓋範圍為 150 度，此掃描模式同樣可藉由圖 5 的照片更清楚明白繞射儀實際作動下的狀態。圖 5 中的 Z 軸旋轉便代表基座的 ϕ 角旋轉，照片中的 X 光光源器與 X 光偵測器在掃描過程中保持固定，只旋轉基座的狀態下也可看成針對試片進行側向環狀掃描。圖 9(a) 便是對氧化鋁基板進行面內 ϕ 角掃描所得之繞射圖譜，圖譜中可明顯看出在基座旋轉下，每轉 60 度便會出現一強度明確之訊號，對照晶體結構的幾何關係，如圖 7 所示，紅色實線所代表的氧化鋁 {110} 各平面夾角為 60 度，因此在面內 ϕ 角掃描過程中，在試片旋轉下，每隔 60 度便會讓 X 光對其中一個氧化鋁 {110} 面形成繞射。以相同的手法，以圖 7 為例，概念上設想將氧化鋁的 (110) 面更換為二硫化鎢的 (100) 面，也可對二硫化鎢的 (100) 面進行面內 ϕ 角掃描。依照二硫化鎢 (100) 繞射 2θ 角為 32.769 度，將 X 光光源器與 X 光偵測器擺動至兩者夾角成為 147.231 度，同樣使試片旋轉角度範圍為 150 度，最終所得之面內 ϕ 角掃描繞射圖譜於圖 9(b) 所示。圖 9(b) 同樣

顯示出每隔 60 度便出現一次二硫化鎢的繞射訊號，結果一樣符合六方體棱柱面的對稱性。在執行氧化鋁 {110} 面的面內 ϕ 角掃描與二硫化鎢 {100} 面的面內 ϕ 角掃描的切換過程中，並無移動載台基座上之試片，只單純改變 X 光光源器與 X 光偵測器相對的角度關係，因此可直接比對圖 9(a) 與圖 9(b) 兩者中繞射訊號峰的關係。於圖 9 中的比對結果可明確看出，在 ϕ 角轉動至特定角度時，可分別得到氧化鋁 {110} 與二硫化鎢 {100} 的繞射，且每個訊號峰間距皆為 60 度。其結果表示氧化鋁 {110} 與二硫化鎢 {100} 互相平行，此結果與圖 8 的初步判定一致，而訊號峰分別皆間隔 60 度的夾角則對應到晶體呈現六方體的排列型態。以圖 8 的結果與圖 9 進一步的佐證，可推斷出二維二硫化鎢於氧化鋁 (001) 面的基板上呈現出如圖 12(a) 所繪的幾何關係。圖 12(a) 中淺藍色六方形代表氧化鋁 (001) 面，黃色三角形代表光學顯微鏡下片狀三角形的二維二硫化鎢且同為 (001) 面朝上，其中，氧化鋁 (110) 與二硫化鎢 (100) 呈現相互平行的關係。

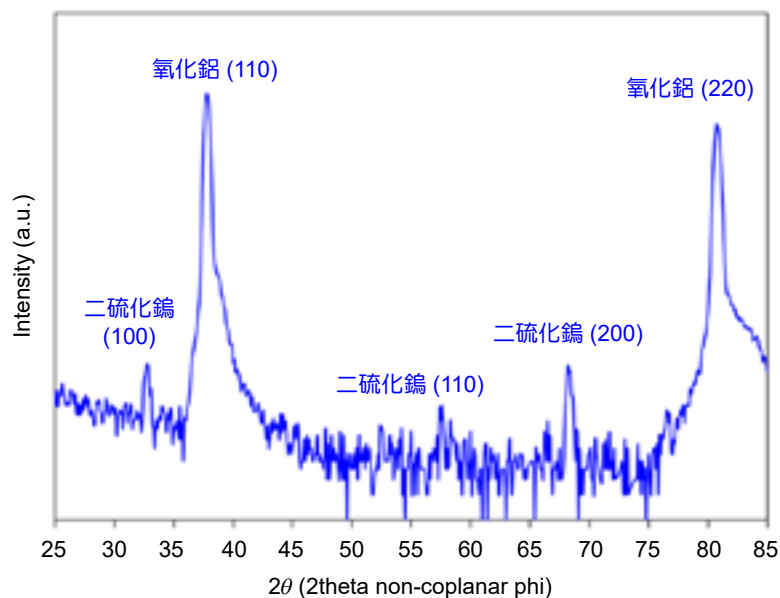


圖 8. 二維二硫化鎢之面內低掠角 X 光繞射之 θ -2 θ 掃描繞射圖譜。

一般而言，二維二硫化鎢成長行為多少會受到製程參數影響，在此，為更進一步討論不同的面內低掠角 X 光繞射數據，將取另一種製程條件下的二硫化鎢做分析討論。圖 10 的面內低掠角 X 光繞射圖譜結果則來自於另一個有別於圖 8 之試片的參數。從圖 8 與圖 10 的比較，可明顯看出二硫化鎢繞射訊號強度的消長，圖 8 明顯是以二硫化鎢 (100) 面為主，然而圖 10 中的二硫化鎢則是具有明確較強的 (110) 面訊號，而 (100) 面則相對微弱，顯然此試片之二硫化鎢晶體行為有別於圖 8 之試片。以前述面內 ϕ 角掃描的手法，同樣對氧化鋁 (110) 面做面內 ϕ 角掃描，而二硫化鎢部分，由於此試片的 (110) 面訊號較強，在此便對二硫化鎢 (110) 面進行面內 ϕ 角掃描，其兩者結果如圖 11(a) 與圖 11(b) 所呈現。圖 11(a) 為氧化鋁基板之繞射結果，與圖 9(a) 一致，因為是明確的氧化鋁基板，所以並無差異。圖 11(b) 則與圖 9(b) 卻有著極大的差異，有別於圖 9(b) 顯示出單純間隔 60 度一個二硫化鎢 {100} 的繞射峰，圖 11(b) 中二硫化鎢 {110} 總共出現五個繞射峰且間隔各為 30 度。細分圖 11(b) 的 ϕ 角掃描繞射訊號，可將對齊圖 11(a) 中氧化鋁 {110} 訊號的三個二硫化鎢 {110}

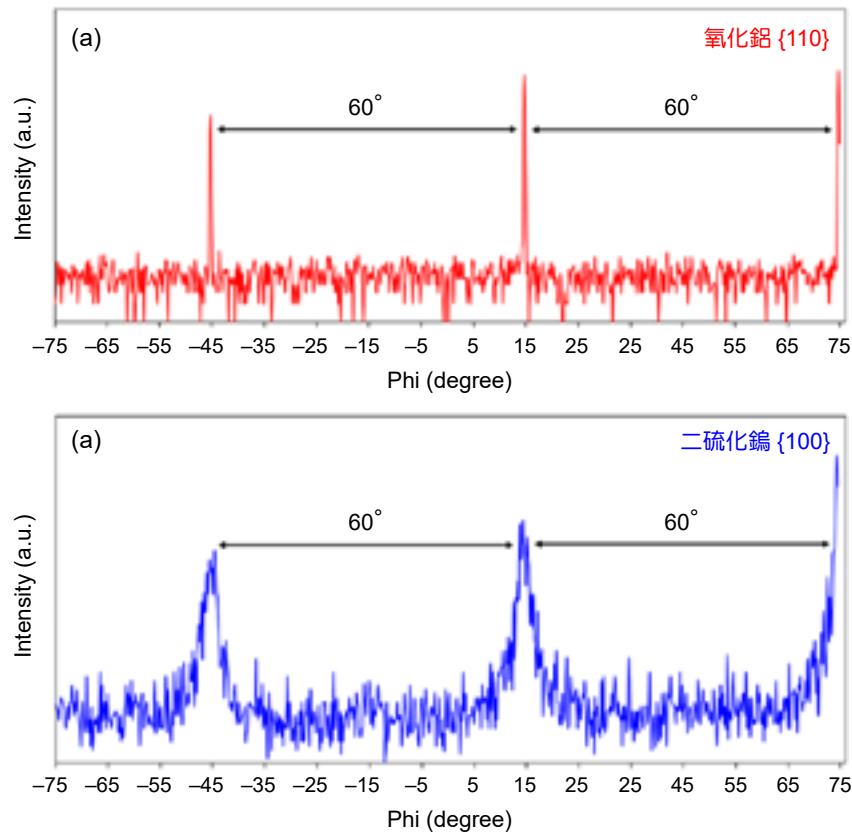


圖 9. 二維二硫化鎢於面內低掠角 X 光繞射下所得 (a) 氧化鋁 {110} 與 (b) 二硫化鎢 {100} 之 phi 掃描繞射圖譜。

視為同一組，此三個訊號強度較強且訊號峰半寬細窄如同氧化鋁基板 {110} 的訊號峰一樣，此組三個訊號峰間隔同樣各為 60 度，可知此組二維二硫化鎢與 (001) 面氧化鋁基板間的晶體關係為二硫化鎢 (110) 面平行氧化鋁 (110) 面，幾何結構示意圖如圖 12(b) 所繪。圖 12(b) 中，黃色三角形同樣為片狀三角形的二硫化鎢，其中，黃色三角形中以藍色實線所標示的則為二硫化鎢的 (110) 面，也是該三角形的高，幾何行為呈現氧化鋁 (110) 面與二硫化鎢 (110) 面相互平行的關係。在圖 11(b) 中，另一組具有較低繞射強度且半寬較寬的兩根訊號峰，其兩者間距同樣為 60 度，但對比圖 11(a) 中的氧化鋁 {110} 的繞射訊號位置則移動了 30 度，此結果可先參考圖 10 的面內低掠角 2θ 掃描的繞射圖譜，已可看出該圖譜具有明顯可辨識之二硫化鎢 (100) 面與 (110) 面的訊號，根據此 θ - 2θ 掃描的概念基礎，表示在此試片上，二硫化鎢的 (100) 面與二硫化鎢的 (110) 面皆平行氧化鋁的 (110) 面，因此表示，該試片上之二維二硫化鎢具有兩種明確的排列方式，一種為如圖 12(b) 的關係，此幾何關係是此試片上主要且具有大量的形成，另一種晶體幾何關係則如圖 12(a) 所示，二硫化鎢 (110) 面與氧化鋁 (110) 面具有 30 度的夾角。根據圖 10 的二硫化鎢 (100) 面的訊號強度與圖 11(b) 中較弱較寬的繞射訊號可知圖 12(a) 中的二硫化鎢數量與品質皆不若圖 12(b) 中的二硫化鎢來的好。綜觀圖 12，圖 12(b) 的黃色三角形與圖 12(a) 之黃色三角形間旋轉了 30 度，因而造成在圖 11(b) 中二硫化鎢 {110} 面每隔 30 度便會出現一次繞射訊號。而如同前一試片，此試片雖具有兩種排列方式，但此兩種二維二硫化鎢一樣是於 (001) 面氧化鋁基板上成長出 (001) 面朝上的晶體行為。經由上述流程之應用，面內低掠角 X 光繞射分析技術可在不破壞試片的狀況下，快速了解不同製程參數條件下所得之二維二硫化鎢與其基板間的晶體幾何關係。

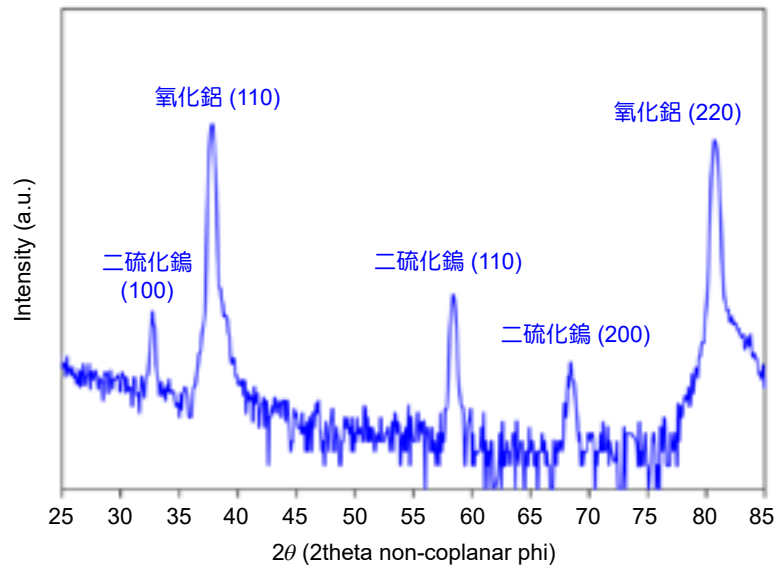


圖 10. 二維二硫化鎢之面內低掠角 X 光繞射之 θ - 2θ 掃描繞射圖譜。

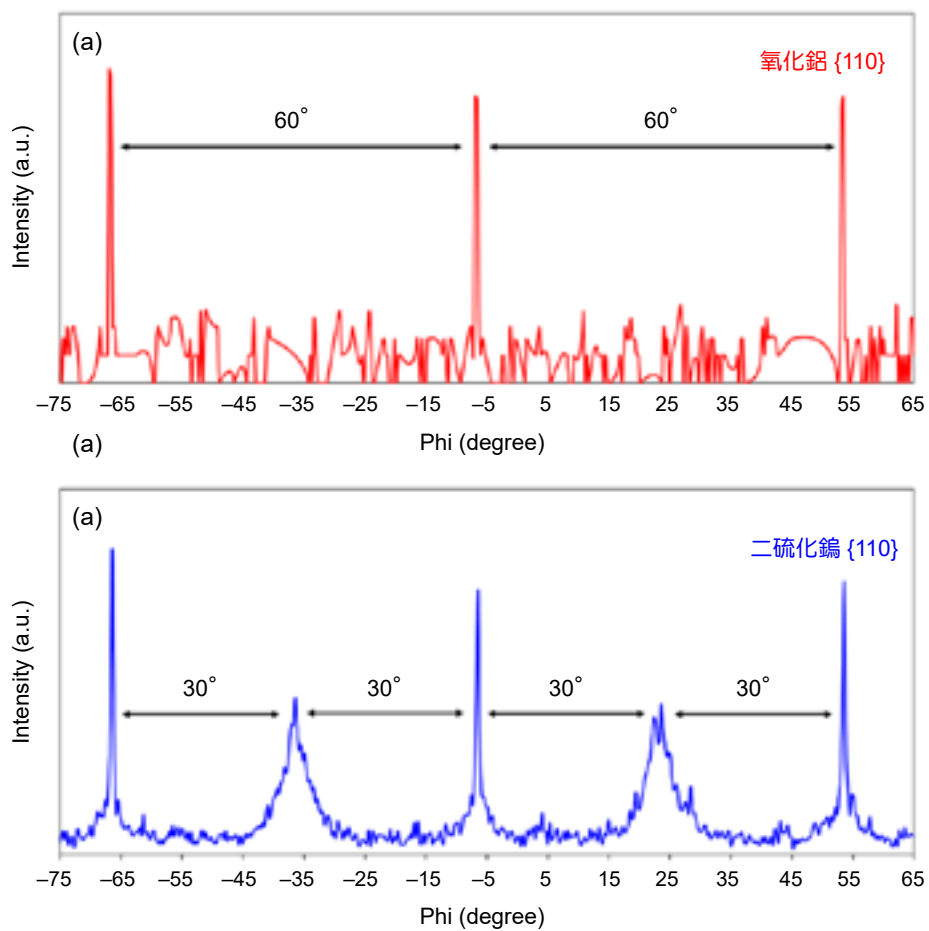


圖 11. 二維二硫化鎢於面內低掠角 X 光繞射下所得 (a) 氧化鋁 {110} 與 (b) 二硫化鎢 {110} 之 phi 掃描繞射圖譜。

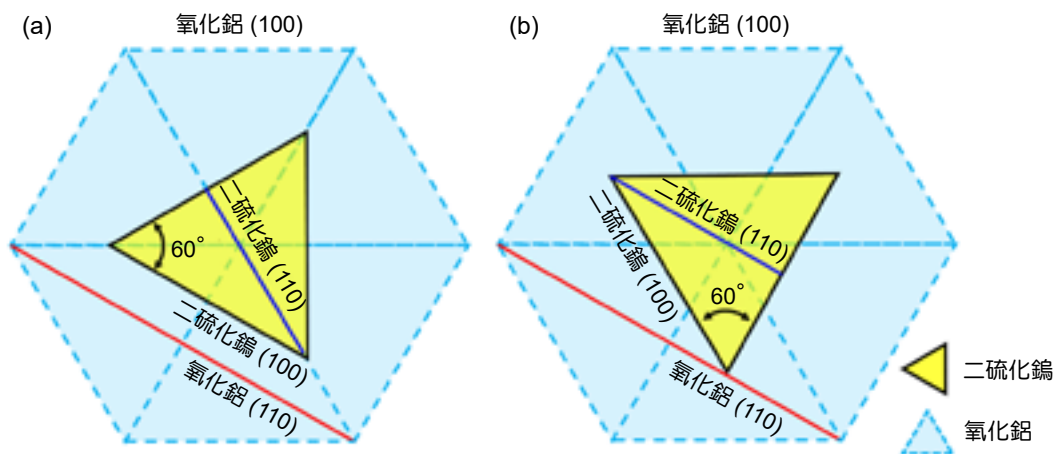


圖 12. (a) 與 (b) 為兩種狀況之三角形二維二硫化鎢與氧化鋁晶體幾何關係示意圖。

六、結論

在以自製爐管式化學氣相沉積系統中製備二維二硫化鎢，先以不同分析技術定性佐證，證實二維二硫化鎢成功的被製備，隨後採用面內低掠角 X 光繞射技術進行分析討論，並用以呈現二維二硫化鎢的晶體行為。根據不同的面內低掠角 X 光繞射分析的模式，在透過實際所得不同的繞射數據之結果與討論，可清楚且快速判定二維材料晶體結構及其與基板間完整的晶體關係之形貌。非破壞性的 X 光繞射分析儀器搭載非共面式 X 光偵測器可有效率的分析與鑑定二維材料的晶體行為，並可建立出直觀且清楚的幾何關係模型。

參考文獻

1. B. D. Cullity and S. R. Stock, Elements of X-ray Diffraction, 3rd ed., Prentice Hall (2001).
2. Sefaattin Tongay et al., *Nano Lett.*, **14** (6), 3185 (2014).
3. Humberto R. Gutiérrez et al., *Nano Lett.*, **13** (8), 3447 (2013).
4. Qi Fu, Wenhui Wang, Lei Yang, Jian Huang, Jingyu Zhang and Bin Xiang, *RSC Adv.*, **21**, 15795 (2015).
5. Ying Chen, *Micromachines*, **12** (2), 137 (2021).
6. Chunxiao Cong et al., *Adv. Optical Mater.*, **2**, 131 (2014).
7. Xianqing Lin et al., *ACS Nano*, **12** (1), 689 (2018).
8. 黃衍介, 近代實驗光學, 初版, 臺北: 東華 (2005).
9. G. R. Fowles, Introduction to Modern Optics, Holt, Rinehart & Winston Inc. (1972).
10. Kamalika Ghatak, Kyung Nam Kang, Eui-Hyeok Yang and Dibakar Datta, *Sci. Rep.*, **10**, 1648 (2020).
11. S. Zhang et al., *ACS Nano*, **9**, 7142 (2015).

作者簡介

王尉霖先生為國立陽明交通大學材料科學與工程博士，現為國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心副研究員。

Wei-Lin Wang received his Ph.D. in Materials Science and Engineering from National Yang-Ming Chiao-Tung University. He is currently an Associate Researcher at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

丘坤安先生為國立陽明交通大學材料科學與工程博士，現為國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心助理研究員。

Kun-An Chiu received his Ph.D. in Materials Science and Engineering from National Yang-Ming Chiao-Tung University. He is currently an Assistant Researcher at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

陳維鈞先生為國立陽明交通大學材料科學與工程博士，現為國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心研究員。

Wei-Chun Chen received his Ph.D. in Materials Science and Engineering from National Yang-Ming Chiao-Tung University. He is currently a Researcher at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

蕭健男先生為國立臺灣大學材料科學與工程博士，現為國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心研究員兼真空儀器與檢校技術組組長

Chien-Nan Hsiao received his Ph.D. in Material Science at National Taiwan University. He is currently a Researcher and Division Director of Vacuum Instrument and Metrology Division at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

陳峰志先生為國立成功大學機械工程博士，現為國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心研究員兼副主任

Fong-Zhi Chen received his Ph.D. in Mechanical Engineering from National Cheng Kung University. He is currently a Researcher and Deputy Director General at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

癌症剋星，精準醫療科技： THOR-BNCT 於臺灣發展的現況 與前景

Cancer Conqueror, Precision Medical Technology: Current Status and Future Prospects of THOR-BNCT Development in Taiwan

劉珈均、陳之碩、蔣孟伶、劉鴻鳴

Jia-Jun Liu, Chi-Shuo Chen, Meng-Ling Chiang, Hong-Ming Liu

硼中子捕獲治療運用硼中子捕獲反應以直接摧毀腫瘤細胞，減少周遭正常組織傷害。在這個過程中，提高硼藥物遞送效率通常是影響硼中子捕獲治療成效的關鍵因素之一；確保中子源產生高品質的中子束也是實現癌症治療目標的重要一環。目前，臺灣使用 THOR-BNCT 反應器來生成超熱中子束，這在臨床治療與研究領域已取得顯著進展，BNCT 除了為腦瘤以及復發性頭頸癌患者提供新的治療希望之外，更有機會擴大適應症範圍，以提供病患有效的治療選擇。

Boron neutron capture therapy (BNCT) is a treatment that uses the boron neutron capture reaction to target and destroy tumor cells while minimizing damage to surrounding healthy tissue. The efficient delivery of boron drugs and the quality of neutron beams are both critical components in determining the effectiveness of BNCT. In Taiwan, the THOR-BNCT reactor is utilized to generate epithermal neutron beams, which have demonstrated significant contributions to clinical treatment and research fields. BNCT has already achieved successful results in treating patients with brain tumors and recurrent head and neck cancer, and its potential to treat a wide range of indications is expected to benefit more patients in the near future.

一、前言

1. BNCT 原理

BNCT 運用二元性 (binary) 的治療策略，將非放射性之硼同位素藥物選擇性遞送至腫瘤細胞，由於硼同位素原子 ^{10}B 對於 0.025 eV 的低能量慢 (熱) 中子具有高核反應機率，其作

用截面 (cross section) 約為 3850 邦 (Barn, b)，容易發生硼中子捕獲反應： $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ ，如公式 (1)，並產生不穩定的硼同位素原子 ^{11}B 後持續發生高能核裂變反應，形成鋰 $^7\text{Li}^{3+}$ 和氦 $^4\text{He}^{2+}$ (α 粒子) 等高線性能量轉移 (linear energy transfer, LET) 的粒子，以及釋放 2.4 MeV 的動能^(1, 2)。

其中，高 LET 的粒子產物在水中的行徑長度約為 $5-9\ \mu\text{m}$ ⁽³⁾，最遠的行徑長度小於一顆腫瘤細胞的尺寸，使腫瘤細胞內的 DNA 發生雙股斷裂 (double strand breaks, DSBs)，進而死亡，同時有效保護腫瘤周邊的正常組織，減少治療帶來的副作用 (圖 1)。

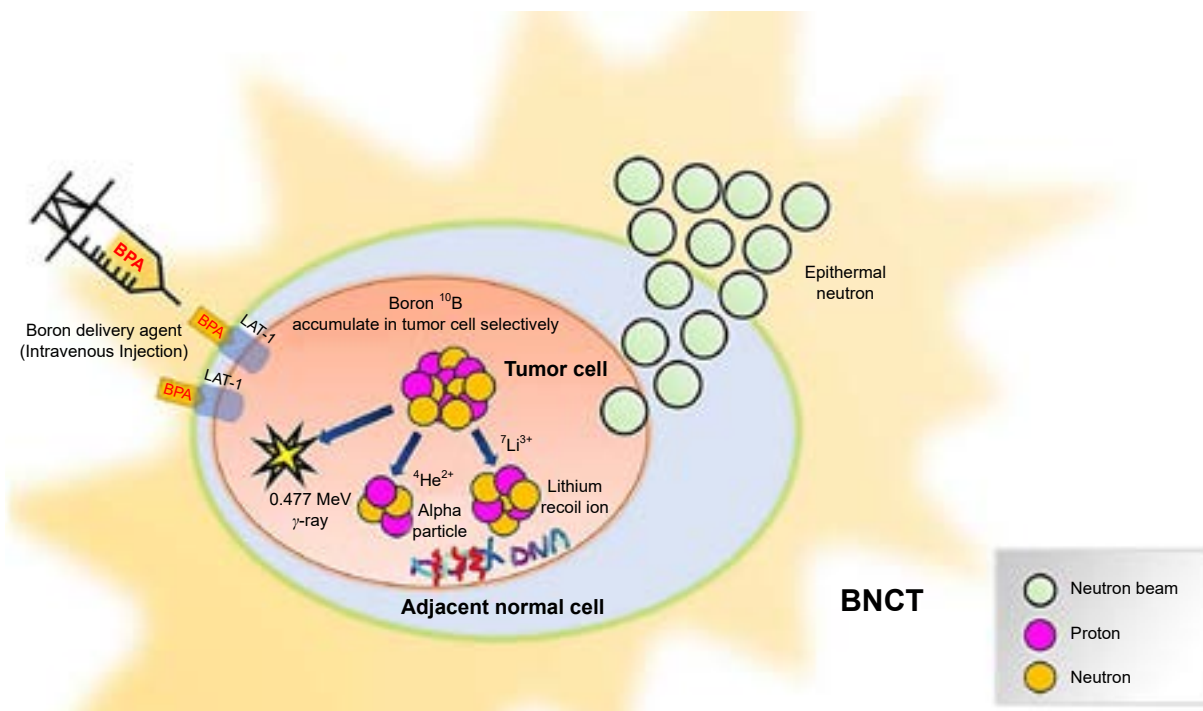
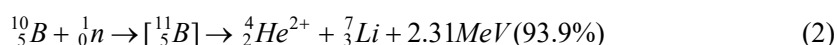
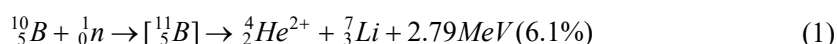


圖 1. BNCT 治療原理。



公式 (1)、BNCT 核反應式 $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ (α 粒子能量約 1.49 MeV，Li 離子約 0.85 MeV)

2. BNCT 歷史發展

回顧 BNCT 的歷史發展蹤跡，1932 年，繼英國物理學家 James Chadwick 發現中子，1935 年，Taylor 和 Burcham 證明了 ^{10}B 中子捕獲引起的高能核裂變反應，釋放 γ 射線和 $^4\text{He}^{2+}$ (α 粒子)，1936 年，Locher 發表 BNCT 的生物效應以及在腫瘤醫學治療的可能性。直到 1950—1960 年代，美國開始利用研究用反應器產生的熱中子，配合 Borax 硼藥物，

進行一系列 BNCT 腦瘤治療的測試，可惜未能成功，其原因歸咎於熱中子的穿透力不足，以及 Borax 於腫瘤的累積性不夠，最終導致美國暫緩了 BNCT 的研究。當時，也在美國參與 BNCT 相關研究的日本教授 Hatanaka 回到日本後，於 1970—1990 年間，Hatanaka 教授開始嘗試使用熱中子與 BSH 硼藥物來治療腦瘤，同時配合外科手術來克服熱中子穿透力不除的問題。Hatanaka 教授隨後所發表的統計結果顯示，若將 BNCT 運用於深度 6 公分內的腫瘤，將可讓罹患復發性膠質瘤的病患在接受 BNCT 治療後的五年生存率從 19.3% 提升至 58.3%^(4, 5)。隨著 BNCT 在日本發展出現曙光後，於 1990—2011 年間，反應器 BNCT 設施於世界展開建設；其中，臺灣於 1992 年亦開始正式投入 BNCT 的設施建設與研究，於國立清華大學建設臺灣第一座清華大學水池式反應器 (Tsing Hua Open-pool Reactor, THOR)。然而，由於熱中子能量使其穿透深度不足，對於較深層的腫瘤治療有限，2004 年，THOR 展開設施改建，成功產生較高能量的超熱中子束 (0.5 eV—10 keV)，使 THOR-BNCT 開始轉向臨床試驗研究發展 (詳細見第二節)。

綜觀今日中子源生成的發展，反應器中子源的取得不再是唯一的方式。2011 年，由於日本福島事件發生，對於核反應器設施的安全性產生顧慮，亦考量到臨床轉化應用的可能性，期望於醫院內取得中子源變得容易。當時的日本住友重工與京都大學成功研發出全世界第一套滿足臨床要求的醫用加速器型 BNCT (accelerator-based BNCT, AB-BNCT) 生成中子源⁽⁶⁾，正式開啟世界建設加速器型 BNCT 設施的新時代 (詳細見附錄)。

二、BNCT的中子源

1. 國際反應器中子源設施

BNCT 治療的成功與失敗有兩大重要的因素，包含硼藥物是否達到理想含硼藥物之高腫瘤攝取量與其他正常組織之比值要求 (表 6) 外，以及腫瘤位置是否有足夠的數量且能量適合的中子抵達腫瘤所在位置。然而，2010 年之前，唯一能產生穩定且大量中子源的僅有研究用核子反應器 (表 1)，目前國際仍持續運轉的反應器僅剩四台，臺灣的清華大學水池式反應器 (THOR) 為其中之一。

2. THOR-BNCT介紹

位在臺灣新竹的國立清華大學光復校區，擁有全台第一座能產生穩定大量中子射束的核子反應器，名為清華大學水池式反應器，英文縮寫為 THOR。有趣的是，此核子反應器除了名字縮寫與漫威漫畫中的超級英雄—雷神索爾的英文：Thor 雷同，其應用於 BNCT 之治療原理亦如同雷神索爾的雷神之槌—妙爾尼爾 (Mjolnir) 般精準地打擊惡性腫瘤。

清華大學水池式反應器 (THOR) 由國立清華大學梅故校長貽琦先生始建於 1959 年，綜觀其反應器設施，反應器核心由含 TRIGA 鈾的燃料棒產生中子和控制棒控制中子通量和核分裂次數，此核心懸吊於 33 英尺的水池中，位在水池面下約 9 公尺處，且水池中的水可做為快中子的緩速 (moderator) 和冷卻劑；反應器同時擁有優化的射束整型組件 (beam shaping assembly, BSA) 設計，並安裝在反應器核心出口的位置⁽⁷⁾。此研究型反應器建立兼具安全性，亦已長期為物理、化學、工程、醫學及材料科學等方面之科學研究做出莫大貢獻。

表 1. 全世界 BNCT 反應器設施應用於臨床研究之發展概況。

國家	反應爐	中子源	主要治療癌別	含硼藥物	起始運轉年份	運作現況
美國	BMRR	熱中子／超熱中子	神經膠質母細胞瘤	BPA	1951	無
美國	MITR	超熱中子	神經膠質母細胞瘤、黑色素瘤	BPA	1959	無
荷蘭	HFR	超熱中子	神經膠質母細胞瘤	BPA	1997	無
芬蘭	FiR1	超熱中子	神經膠質母細胞瘤、頭頸癌	BPA	1991	無
阿根廷	RA-6	超熱中子	黑色素瘤	BPA	2003	有
臺灣	THOR	超熱中子	復發性頭頸癌	BPA	2010	有
中國	IHNI1	超熱中子	黑色素瘤	BPA	2009	有
日本	JRR4	熱中子／超熱中子	神經膠質母細胞瘤、黑色素瘤	BPA/BSH	1968	無
日本	KUR	超熱中子	肝、肺、胸膜癌	BPA/BSH	1974	有
捷克	LVR-15	超熱中子	神經膠質母細胞瘤	BSH	2002	無
瑞典	R2-0	超熱中子	神經膠質母細胞瘤	BPA	2001	無
義大利	TRIGA/MARKII	超熱中子	肝轉移癌	BPA	2002	無

3. 清華大學 THOR-BNCT 設施的中子源射束設計與改建

2003 年，為了能將 THOR 改建符合臨床 BNCT 治療腫瘤的超熱中子束，改建設施的考量：(1) 產生適當的超熱中子能量 (0.5 eV－10 keV)，(2) 將反應器爐心與照射位置縮短，使其有效增加中子束強度，(3) 合理抑低的背景輻射劑量，使伴隨超熱中子所產生的快中子與加馬射線劑量必須小於 1×10^{-10} cGy-cm²，以保護淺部正常組織，(4) 中子束照野的大小，改建後的中子束出口孔徑直徑為 14 cm，此優勢將可涵蓋較大面積的腫瘤治療範圍以及位置較深的腫瘤，同時，亦可根據治療的部位體積大小，靈活使用中子匯聚管 (extension collimator) 進行照野大小的調整或是治療較表淺的腫瘤，(5) 治療室空間的擴增，可更有彈性地進行病患治療擺位。

為了達到上述 THOR-BNCT 超熱中子束的基本要求，THOR 的新式射束設計 (圖 2)，沿著射束方向所經之濾器 (filter)／緩速器 (moderator) 分別為：Cd (0.1 cm) + Al (10 cm) + FLUENTAL (16 cm) + Al (10 cm) + FLUENTAL (24 cm) + Void (18 cm) + Cd (0.1 cm) + Bi (10 cm) 等材料組成的 BSA，得以將 THOR 反應器爐心所產生的快中子減速。濾器 (filter)／緩速器的周圍覆蓋 6 cm 的鉛反射器 (Pb-reflector) 與重混凝土 (heavy concrete)，其後端連接 88 cm 和 6 cm 厚的準直儀 (bi-lined collimator)，並被 Li₂CO₃-PE 和鉛 Pb 所包圍，以屏蔽有害的 γ 射線，進而減少快中子和 γ 射線所造成的傷害；射束的橫截面積約為 65×60 cm²，反應器核心邊界與射束出口大約為 180 cm⁽⁸⁾，並且，使用蒙特卡羅 N 粒子輻射傳輸計算機程式代碼 (Monte Carlo N-particle radiation transport computer code, MCNP4C) 的 ENDF/B-VI 截面庫 (ENDF/B-VI cross-section library) 以及 TORT 系統進行 THOR 中子射束進行模擬與計算設計⁽⁹⁻¹²⁾。隨著 BNCT 設施於 2005 年建設完成，並歷經 2006 年至 2008 年期間實施臨床前研究，近年來，THOR 運行功率已成功從 1 MW 升級至 2 MW⁽¹³⁾。

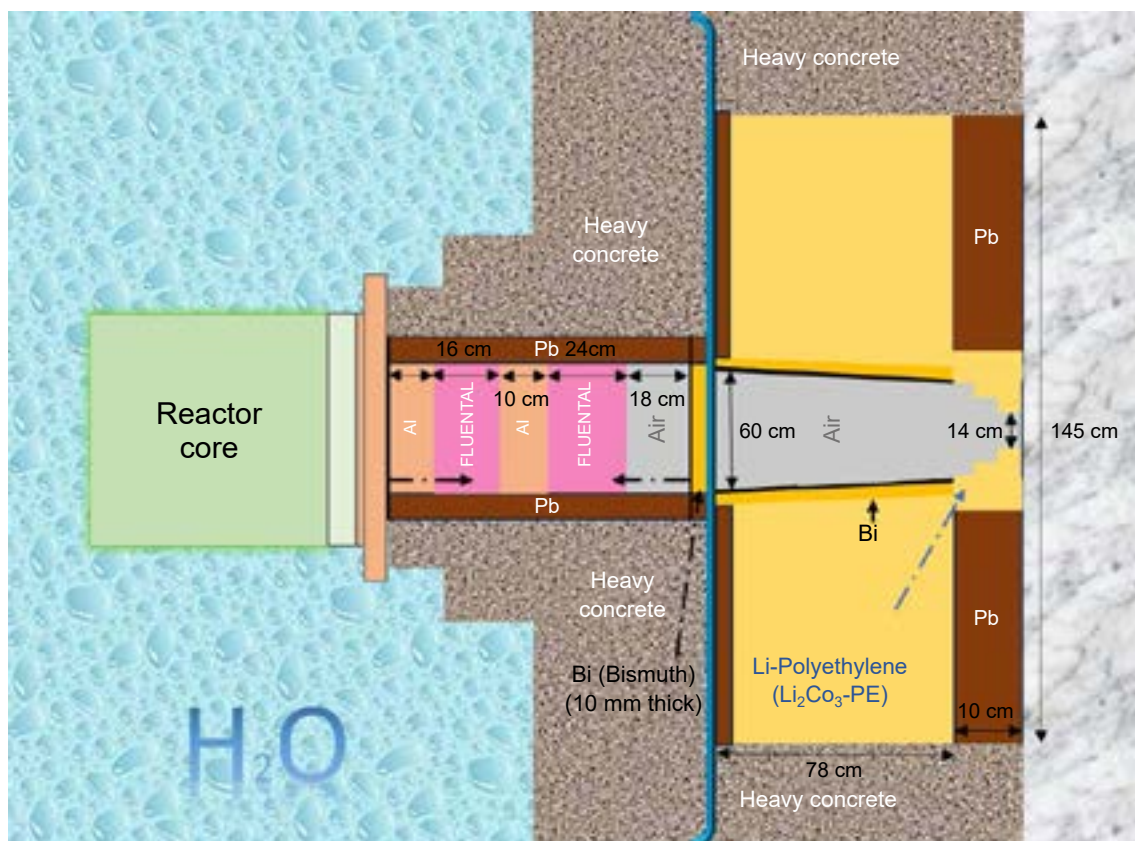


圖 2. THOR 內部構造以及 BSA 設計剖視圖

2009 年，Yuan-Hao Liu 等人研究指出，當 THOR 運轉功率為 1.2 MW，其射束出口中心處之快熱中子射束通量為 $1.07 \times 10^9 \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ (14)，且快中子和 γ 射線的污染非常低 (表 4) 可以發現 THOR 當前的中子射束設計在空氣中的熱中子 ($< 0.5 \text{ eV}$) 通量和超熱中子 ($0.5 \text{ eV} - 10 \text{ keV}$) 通量與射束出口處的快中子 (10 keV) 和光子吸收劑量率皆大部分符合 IAEA 報告建議的中子射束設計參數標準值 (表 3) (15, 16)。除此之外，與國際上現有的 BNCT 設施的實測中子束參數進行比較，具有優異的射束品質與強度。

表 3. 清華大學超熱中子原子爐 THOR 之射束出口特性 (15, 17)。

BNCT 射束參數	IAEA 建議	THOR (1.2 MW)
超熱中子通量 ($\Phi_{\text{epi}}, \text{n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)	1×10^9	1.07×10^9
與每一個超熱中子伴隨之快中子劑量 ($D_{\text{fn}} / \Phi_{\text{epi}}, \text{Gy} \cdot \text{cm}^2 \text{ per epi. n}$)	$< 2 \times 10^{-13}$	2.8×10^{-13}
與每一個超熱中子伴隨之光子劑量 ($D_{\gamma} / \Phi_{\text{epi}}, \text{Gy} \cdot \text{cm}^2 \text{ per epi. n}$)	$< 2 \times 10^{-13}$	1.25×10^{-13}
超熱中子前向性【Current to flux ratio】 ($J_{\text{epi}} / \Phi_{\text{epi}}$)	> 0.7	0.74
相對超熱中子之熱中子佔比 ($\Phi_{\text{th}} / \Phi_{\text{epi}}$)	< 0.05	0.10

表 4. 清華大學原子爐設施與國際反應器型 BNCT 超熱中子束設施之中子束出口空氣中特性比較^(13, 17, 19, 20)。

國家	反應器	功率 (MW)	孔徑直徑 (cm)	Φ_{epi} ($10^9 \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)	$D_{\text{fn}} / \Phi_{\text{epi}}$ ($10^{-13} \text{ Gy} \cdot \text{cm}^2 \text{ per epi. n}$)	$D_{\gamma} / \Phi_{\text{epi}}$ ($10^{-13} \text{ Gy} \cdot \text{cm}^2 \text{ per epi. n}$)
臺灣	THOR	1.2	14	1.07 (1.69)*	(2.8)*	1.25
美國	BMRR	1	10	0.4	3.0	—
美國	MITR	5	12	4.3	1.4	3.6
瑞典	R2-0	0.5	14x10	1.43 (1.8)*	8.3 (0.8)*	12.6 (5.2)*
芬蘭	FiR1	0.25	14	1.2 (1.1)*	3.3 (2.4)*	0.9 (0.5)*
捷克	LVR-15	9	12	0.68	16.9	10.8
荷蘭	HFR	45	12	0.33	12.1	3.8

備註：

1. 表格數值為空氣中的測量值。
2. (*) 內數值為計算值⁽¹⁸⁾。

表 5. 清華大學原子爐設施與國際反應器型 BNCT 超熱中子束設施之中子束出口假體中特性比較，計算頭部模型與中子束出口距離 10 公分處的 THOR 中子束特性。⁽¹⁰⁾B 濃度 → 腫瘤：正常組織 = 65 : 18 ppm^(8, 16)。

項目	英文對照	單位	THOR-臺灣	FiR1-芬蘭	R2-0-瑞典
最大腫瘤劑量率	Maximum tumor dose	cGy/min	305	—	—
最大正常組織劑量率	Maximum normal tissue dose	cGy/min	50	45	67
有效治療深度*	Advantage depth (AD)	cm	8.9	9.0	9.7
有效治療比**	Advantage ratio (AR)	—	5.6	5.8	5.6
最大治療比	Maximum therapeutic ratio	—	6	—	5.5
正常組織達到 12.5 Gy 所需的時間	Time required for normal tissue to reach 12.5 Gy	min	—	28	20

備註：

1. 表格數值為水假體中測量值。
2. * 為獲得治療效果之最大深度度量。
3. ** 腫瘤總劑量正常組織劑量之間的比值，結果起始自假體表面到有效治療深度 (AD) 的積分。

由於 THOR 運行的功率可根據臨床用藥的需求在 0.1 至 2 MW 之間穩定調控⁽²¹⁾，且改建後的中子束強度可使治療時間小於 1 小時，並且可透過中子監測系統實時監測隨時間變化的中子射束強度，為臨床試驗或治療提供中子強度的重要資訊。2010 年，清華大學正式與臺北榮民總醫院開始攜手合作進行首位復發性頭頸癌臨床試驗患者的 BNCT 治療。

三、BNCT 的含硼藥物

1. 硼藥物的發展

由於 BNCT 是一種二元式的放射治療方式，為了產生有效的細胞損傷，必須是在硼同位素原子 ^{10}B 捕獲熱中子 (0.025 eV) 或超熱中子 (0.5 eV – 10 keV) 才能發生，其傷害僅限於含硼藥物的細胞，因此，良好藥物動力學特性的硼藥物對於 BNCT 的治療成效至關重要。過去的研究經驗說明了理想的硼藥物需符合以下條件：

- (1) 低細胞毒性。
- (2) 高腫瘤攝取量 ($> 20 \mu\text{g } ^{10}\text{B/g}$ 腫瘤或平均每個腫瘤細胞有約 10^9 顆 ^{10}B 原子) 和低正常組織攝取量 (表 6)。
- (3) 高正常組織清除率，以降低進行中子束照射時正常組織的損傷。
- (4) 低腫瘤排除，硼藥物可在腫瘤停留足夠長時間，有效捕獲熱中子或超熱中子。

表 6. 理想硼藥物之高腫瘤攝取量與其他正常組織之比值要求⁽²²⁾。

腫瘤和肌肉比值 Tumor-to-muscle ratio , T/M ratio	腫瘤和血液比值 Tumor-to-blood ratio , T/B ratio	腫瘤和正常組織比值 Tumor-to-normal tissue ratio , T/N ratio
$> 2.5-3$	$> 2.5-3$	$> 2.5-3$

目前為止，使用於臨床 BNCT 的藥物有二 (圖 3)：第一種由 Soloway 和 Hatanaka 於 1967 年首次提出的 ^{10}B -硼酸鈉 (Sodium ^{10}B -borocaptate, ^{10}B -BSH)，並於 1968 年應用於神經膠質母細胞瘤的 BNCT 治療，另一種則由 Snyder 等人於 1958 年首先合成的 L- ^{10}B -對硼苯丙胺酸 (L- ^{10}B -p-boronophenylalanine, ^{10}B -BPA)， ^{10}B -BPA 是中性胺基酸之苯丙胺酸的衍生物，在細胞增生的過程中，胺基酸是合成蛋白質的不可或缺的物質，其中腫瘤細胞的增生速度大於正常細胞，將使腫瘤大量攝取 ^{10}B -BPA；並且，發現黑色素瘤細胞比其他癌細胞的藥物停留時間更長⁽²³⁾，Mishima 等人於 1987 年展開使用 ^{10}B -BPA 於惡性黑色素瘤之 BNCT 臨床治療⁽²⁴⁾。後續研究中，報導 ^{10}B -BPA 若結成果糖 (fructose)，將有效提高含硼藥物的水溶性⁽²⁵⁾，這使 ^{10}B -BPA 開始應用於神經膠質母細胞瘤的 BNCT 治療⁽²⁶⁻²⁹⁾。然而，臨床試驗研究顯示， ^{10}B -BSH 和 ^{10}B -BPA 各有其優缺點，在神經膠質母細胞瘤的治療， ^{10}B -BSH 無法像 ^{10}B -BPA 一樣主動穿透完整的血腦屏障 (blood-brain barrier, BBB)，僅能在腦腫瘤破壞 BBB 之後，才能積聚在腦腫瘤中；另一方面， ^{10}B -BPA 雖然能夠主動穿透完整的 BBB，卻僅能夠選擇性積聚在分裂的腫瘤細胞中，在非分裂期⁽³⁰⁾，或是靜止 (Q) 期的腫瘤則無法有效積聚⁽³¹⁾， ^{10}B -BPA 的不均勻分布將增加腫瘤復發的風險；相反的是， ^{10}B -BSH 擁有在組織或細胞中均勻分布的優勢，為了能使臨床的硼藥物更接近理想的硼藥物標準，至今仍持續致力開發。截至目前為止，用於 BNCT 的含硼藥物可分為以下 (1)–(9) 類 (表 7)：

- (1) 多面體硼烷與其陰離子化合物⁽³²⁻³⁶⁾
- (2) 硼化胺基酸 (Amino acids) 和肽 (Peptides)⁽³⁷⁾。
- (3) 硼化核苷 (Nucleosides)^(38, 39)。
- (4) 硼化碳水化合物 (Carbohydrates)⁽⁴⁰⁾。
- (5) 含磷硼化物。
- (6) 含硼卟啉化合物 (Porphyrins)^(41, 42)。

- (7) 硼化賀爾蒙衍生物^(43, 44)。
- (8) 脂質體⁽⁴⁵⁾。
- (9) 硼化樹狀大分子 (Dendrimers) 和樹狀聚合物⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

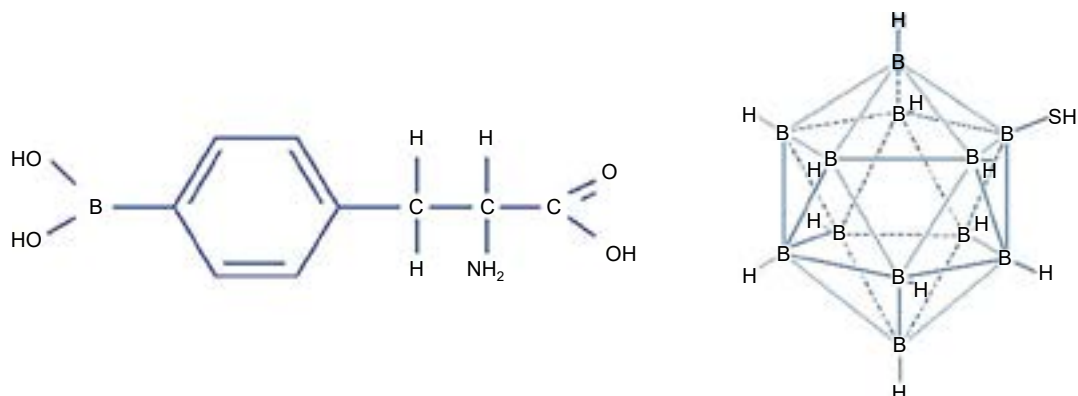


圖 3. BPA 和 BSH 的分子結構。

表 7. BNCT 之含硼藥物分類 (資料取自：臺灣硼中子捕獲治療訓練手冊)。

含硼藥物分類	優勢	限制
多面體硼烷陰離子化合物	化學與水解穩定性高、低生物毒性， Sodium mercapto-undecahydrododecaborate (BSH) ，為目前此類化合物中最具潛力的含硼試劑	離子特性，限制穿透血腦障壁能力，血液滯留濃度高，血管以及內皮組織在中子束照射期間常遭到破壞
多面體硼烷化合物	電中性，沒有無法穿透細胞膜的困擾	具相當的疏水性，容易與血管中的血漿蛋白質直接結合而排泄出體外
硼化胺基酸和肽	Boronophenylalanine (¹⁰B-BPA) ，截至 2020 年為止，第一個核准用於 BNCT 的藥物、低毒性、T/N 比高、可穿透血腦障壁	由於 ¹⁰ B-BPA 本身不太溶於水，臨床使用會先和果糖或山梨糖醇反應形成 BPA-糖類複合物 (目前清華大學使用此類別含硼藥物進行臨床治療： ¹⁸ F-BPA)
硼化核苷	可穿透血腦障壁，以及不同細胞類型的細胞膜	—
硼化碳水化合物	—	無實驗證據顯示此類化合物會藉由葡萄糖運送系統進入腫瘤細胞或是腫瘤細胞會利用此類化合物作用其代謝前驅物
含磷硼化物	腫瘤積聚效果明顯	生物毒性高
含硼卟啉化合物	能夠穿透血腦障壁	生物毒性高
硼化賀爾蒙衍生物	相對較低的分子量，能快速針對腫瘤聚積	除了要無毒性，且在生理條件穩定之外，其衍生物須維持原來的生理功能
脂質體	由於具有親水性與疏水性結構的磷脂分子，一旦進入細胞，內部水溶性藥物可以順勢進入細胞中，疏水性藥物也能儲存在親油性脂質層中，具有向癌細胞遞送大量含硼藥物的潛力	通常容易被人體網狀內皮系統快速清除，導致在體內循環時間降低，目前會在其結構加入配體、抗體、葉酸、運鐵蛋白或某些特定胜肽讓其具有腫瘤細胞靶向性
硼化樹狀大分子和樹狀聚合物	均勻尺寸的球狀大分子，高度分支性、多價性、專一的分子量以及可透過修飾表面結構來滿足不同需求的特質。可透過共價鍵或利用樹狀大分子內部空洞空間或外圍結構依附在樹狀大分子上	樹狀大分子依附方式攜帶含硼藥物，容易在運送藥物過程中會有洩漏問題，且抵達目標後，藥物釋放過程難以控制，使 PH 值調控藥物釋放方式應運而生

2. THOR-BNCT 使用的含硼藥物

清華大學於目前臨床治療使用的是第 (2) 類硼化胺基酸 (amino acids) 和肽 (peptides)，且臨床使用的 ^{10}B -BPA 會先和果糖反應形成硼苯丙氨酸的 ^{10}B -BPA-糖類複合物 (^{18}F -BPA)，增加其溶於水的能力，並透過血液協助將 ^{18}F -BPA 傳遞至腫瘤累積，搭配中子束的照射，使 THOR-BNCT 的硼中子捕獲反應發生以進行粒子放射治療。

四、THOR-BNCT 的治療現況與發展潛力

1. THOR-BNCT 的治療流程與適應症

2010 年，THOR 進行 BNCT 臨床試驗計畫獲得臺灣衛生福利部同意，並成功開啟首次的 BNCT 頭頸癌臨床治療的序幕。目前的臨床治療程序首先會讓 THOR-BNCT 的治療病患經過放射腫瘤科醫師門診會診評估後實施登記，先安排含腎功能的基本血液學檢查，以及使用 ^{18}F -BPA 進行正子造影檢查 (positron emission tomography, PET)，以上兩項用以評估病患的代謝含硼藥物的能力，並根據標準攝取值 (standard uptake value, SUV) 量化 ^{18}F -BPA 腫瘤與正常組織的硼藥物之 ^{10}B 濃度 T/N 比值，確認病患是否適合 THOR-BNCT 的治療。進行治療前，病患需配合完成電腦斷層模擬定位和磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI)，確認腫瘤治療位置後，由清華大學原科中心依據物理師或醫師提供的電腦斷層影像 (computed tomography, CT) 以及腫瘤範圍標示來進行 BNCT 治療計畫運算，目前使用的 BNCT 治療計畫包括：THORplan 和 NTHUplan (圖 4)。

BNCT 當日治療前，醫療工作人員首先對病患進行抽血和經靜脈點滴注射給予硼藥物，依據病患體重以 500 mg/kg 給藥，前二小時以相同速率給藥，在第三小時開始治療時，則將濃度減半。常規下，病患在給藥二小時後抽血分析血中的 ^{10}B 濃度，並根據此分析濃度合併中子強度監測值計算病患累計接受的劑量，一般而言，治療時間約可在 30 分鐘內完成。中子束照射結束後一個月，根據 MRI 影像和 CT 影像評估腫瘤反應，檢測標準：完全反應 (complete response, CR)、部分反應 (partial response, PR)、疾病穩定 (stable disease, SD) 和疾病進展 (progressive disease, PD)。治療後，定期隨訪⁽⁷⁾。

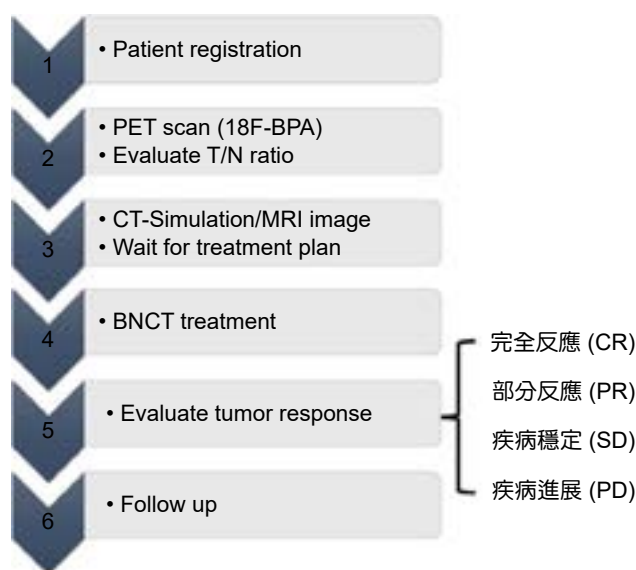


圖 4. BNCT 治療流程圖⁽⁷⁾。

截至 2022 年止，THOR 用於 BNCT 治療已收治患者人數：腦瘤 (160 人)、頭頸癌 (144 人)，且有效改良患者生命以及生活品質⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾，THOR-BNCT 的治療現況如表 8：

表 8. THOR-BNCT 治療現況統計。

衛福部編制	臨床試驗	執行對象或適應症	治療規劃	病例數	統計時間	治療成效
非正式醫療設施 (2010－2022)	第一階段臨床試驗	復發性頭頸癌	執行兩次 BNCT (間隔一個月)	17	2010－2013	明顯改善病患生活品質，其中 6 位病患判定完全消失 (CR)，6 位病患腫瘤體積縮小 30% 以上 (PR)
	第二階段臨床試驗	復發性頭頸癌	一次 BNCT 治療，後續再回到醫院使用光子放射治療補足劑量不足的部位	11	2014－2020	治療成效與第一階段相近
	補救性緊急醫療	難以手術或其他需積極性治療治療的腦瘤或頭頸部腫瘤，需人體試驗委員會 (IRB) 同意及臺灣衛福部專案核准，以個案申請核准方式執行	醫囑	> 250	2017 起	有效緩解病情，並且提升腦癌末期患者生命以及生活品質，其餘狀況待追蹤

2. THOR-BNCT 於癌症治療的發展潛力

由於 BNCT 的生物標靶性粒子治療優勢，國際上目前已有多篇報導 BNCT 對於惡性程度高，且手術、化學治療與放射治療有限的疾病具治療潛力，例如：邊界不清的浸潤型腫瘤 (infiltrative tumor) 的神經膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM)^(27, 52)、容易發生遠端轉移的皮膚黑色素細胞癌⁽⁵³⁻⁵⁵⁾、過去常須使用廣泛性切除手術 (wide tumor Resection) 且嚴重影響病患生活品質的骨肉瘤⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ 以及高復發率的頭頸癌^(59, 60)。

其中，造成轟動的義大利的 A Zonta 等人在 2006 年曾發表首次將 BNCT 應用於二位患者接受「自體移植」肝臟腫瘤照射⁽⁶¹⁾。治療後追蹤其中一位患者存活期長達 44 個月，另一位患者於治療後 33 天死於心臟衰竭，雖然此臨床經驗有限，卻仍表明體外硼中子捕獲肝臟照射也許是一種可行的治療方式。然而，能否將 BNCT 應用於體內肝臟治療仍是未知數，儘管 2007 年 Suzuki 等人團隊已將 BNCT 應用於體內多發性肝癌的治療⁽⁶²⁾，病患仍在治療後 3.5 個月復發，並死於治療後 10 個月，其治療期間除體溫短暫升溫至 38.3 度，和天門冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 高於 200 IU/L 外，無其他不良反應，這樣的結果似乎讓 BNCT 應用於肝癌治療具有前瞻性；可惜的是，現行的硼藥物若應用於肝癌治療，藥物容易累積於脾臟和胰臟仍是目前待解決的問題，因此；合適的硼藥物開發，以及更多的文獻與臨床經驗支持，是目前 BNCT 應用肝癌治療發展的基礎要素，亦期望未來有更多的硼藥物研發與成功測試，將可擴展 BNCT 適應症的範圍。

伍、THOR-BNCT 未來展望

臺灣的 THOR-BNCT 首次開啟了結合重粒子與標靶概念的癌症治療方法，實現了現代精準醫學的概念，亦成為癌症治療史重要的里程碑；然而，此一整合性的癌症治療方法，幕後需醫療各方面領域專長的專家互相合作討論下才能夠完成。過去清華大學 BNCT 治療團隊和臺北榮民總醫院合作已長達 13 年，期間致力於復發的腦瘤以及頭頸癌患者之臨床治療與研究，為了能夠提升惡性腫瘤的治癒希望，需搭配有經驗且嚴謹的 BNCT 治療流程；重要的是，病患在接受 BNCT 治療的過程中，並不會感受到任何不舒服，使治療品質大幅提升。另外，與臨床光子放射治療採用多次分次治療比較，BNCT 治療僅需 1–2 次，更是減少了許多病患往返醫院的辛勞。

THOR-BNCT 集許多的癌症治療優勢，也仍馳騁於精進腦瘤與頭頸癌的 BNCT 治療，令人振奮的是，2023 年，THOR-BNCT 已獲得衛福部認定為合格的醫療器材，能夠讓更多病患在有限的時間內獲得 BNCT 治療資源，亦期盼未來能夠結合更多專業人員的投入與參與研究，將其適應症擴大至其他癌症的治療，以造福更多癌症患者。

附錄、醫用加速器型 BNCT 設施於國際的發展

醫用加速器 BNCT (AB-BNCT) 產生適合中子源的方式為透過加速的帶電粒子撞擊靶材，以吸熱反應 ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ 和 ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}^{(63)}$ ，或放熱反應的氘核產生中子源，並搭配能夠產生中子能量需求範圍之最佳光束整形組件 (BSA)，用以產生適合臨床治療之中子射束⁽⁶⁴⁾，並以低能粒子加速器產生中子源的方式最符合在醫院中發展目的。目前，被國際採用的 AB-BNCT 關鍵組件本體有三：加速器系統本體、產生中子的靶材和 BSA，其類型主要包含靜電加速器 (electrostatic)、直線加速器 (linac) 和迴旋加速器 (cyclotron)，靶材以鋰(lithium)和鈹(beryllium) 為主 (附表 1)。與反應器 BNCT 相比，AB-BNCT 擁有可在醫院進行治療的主要優勢，且其輻射危害小、較簡易的儀器許可、安裝與維護，以及與系統相關的支出成本較低，且容易產生理想腫瘤治療深度之超熱中子射束。近年來，十幾座 AB-BNCT 的設施規劃與投建，更加證實了將 BNCT 醫院化的優勢。(附表 2)

附表 1. 加速器靶材種類以及預估質子束能量與電流要求

靶 (Target)	溶點 (攝氏)	靶型態	熱傳導係數 (W/m × K)	化學活性	生物毒性	加速器類型	質子能量 (MeV)	電流 (mA)	功率 (kW)
鋰 (Lithium)	180.54	液態／固態	84.7	高	無	靜電	2.5–2.8	10–30	40–80
鈹 (Beryllium)	1278	固態	201	低	高度致癌物	直線	8–10	8–10	80
						迴旋	30	0.4–2	12–60

備註：國際原子能機構 (International Atomic Energy Agency, IAEA)，建議超熱中子能量： $0.5\text{ eV} \leq E \leq 10\text{ keV}$ ；通量： $1 \times 10^9\text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$

附表 2. 加速器型 BNCT 於世界發展現況⁽⁶⁵⁾。

國家	機構名稱	加速器 (Accelerator)	靶 (Target)	入射粒子種類產生的 中子能量 (MeV)	射束電流設計 (mA)	目前電流狀態 (mA)	目前運作狀態
日本	京都大學	迴旋加速器	Be	P:30, N < 28	1	1	研究用途 (現)
日本	南東北總合醫院	迴旋加速器	Be	P:30, N < 28	1	1	臨床用途
日本	筑波大學	直線加速器	Be	P:8, N < 6	5	<2	物理特性測量 研究
日本	國立高度專門醫療研究 中心	直線加速器	固態 Li	P:2.5, N < 1	20	12	物理特性測量 研究
日本	大阪醫科大學	迴旋加速器	Be	P:30, N < 28	1	—	臨床用途
日本	江戶川醫院 BNCT 醫療 中心	直線加速器	固態 Li	P:2.5, N < 1	20	—	建設中
日本	名古屋大學	靜電加速器	固態 Li	P:2.8, N < 1	15	—	試運轉中
俄羅斯	布德克核子物理研究所	靜電加速器	固態 Li	P:2.0, N < 1	10	3	開發中
芬蘭	赫爾辛基大學醫學中心	靜電加速器	固態 Li	P:2.6, N < 1	30	20	建設中
以色列	索雷克加速器研究機構 (SARAF)	直線加速器	液態 Li	P:4, N < 1	20 (待考證)	1—2	開發中
阿根廷	布宜諾斯艾利斯 (CENA)	靜電加速器	Be, 13C	P, d:1.4, N < 6	30	<1	建設中
義大利	萊尼亞羅 (INFN)	直線加速器	Be	P:4, N < 2	30	—	開發中
韓國	A-BNCT	直線加速器	Be	P:10, N < 8	8	—	建設中

參考文獻

- Hawthorne, M.F., BNCT, in *Boranes and Beyond: History and the Man Who Created Them.*, Springer. pp. 207-209 (2023).
- Huang, L.-C.S., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 89 (2014).
- Yura, Y. and Y. Fujita, *Oral Science International.*, **10** (1), 9 (2013).
- Hatanaka, H. and Y. Nakagawa, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, **28** (5), 1061 (1994).
- Nakagawa, Y. and H. Hatanaka, *Journal of neuro-oncology*, **33**, 105 (1997).
- Moss, R.L., *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 2 (2014).
- Jiang, S.-H., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **161**, 109143 (2020).
- Liu, Y.W.H., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **61** (5), 1039 (2004).
- Shaaban, I. and M. Albarhoum, *Progress in Nuclear Energy*, **78**, 297 (2015).
- Ay, M., et al., *Physics in Medicine & Biology*, **49** (21), 4897 (2004).
- Favorite, J.A., *Nuclear Science and Engineering*, **142** (3), 327 (2002).
- Tung, C.J., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **61** (5), 861 (2004).
- Liu, Y.-W., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **61** (5), 1039 (2004).
- Liu, Y.-H., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **67** (7, Supplement), S137(2009).
- Tung, C., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **61** (5), 861 (2004).
- Binns, P., K. Riley, and O. Harling, *Research and Development in Neutron Capture Therapy*, 405 (2002).
- Nigg, D., et al., *INEEL Advanced Radiotherapy Research Program Annual Report 2001*, 35 (2002).
- Skold, K., et al., *Applied Radiation and Isotopes.*, **61** (5), 102 (2004).
- Marek, M. and L. Viererbl, *Applied Radiation and Isotopes*, **69** (12), 1918 (2011).
- Lin, Y.-C., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **69** (12), 1834 (2011).
- Chen, Y.-W., et al., *Therapeutic Radiology and Oncology*, **4**, (2020)

23. Yoshino, K., *Advances in Boron Neutron Capture Therapy*, **234** (1997).
24. Soloway, A., H. Hatanaka, and M. Davis, *Journal of Medicinal Chemistry*, **10** (4), 714 (1967).
25. Yoshino, K., et al., *Strahlentherapie und Onkol.*, **165** (2-3), 127 (1989).
26. Chanana, A.D., et al., *Neurosurgery*, **44** (6), 1182 (1999).
27. Henriksson, R., et al., *Radiotherapy and Oncology*, **88** (2), 183 (2008).
28. Kageji, T., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **69** (12), 182 (2011).
29. Miyatake, S.-I., et al., *Neurologia Medico-Chirurgica*, **56** (7), 361 (2016).
30. Coderre, J.A., et al., *Cancer research*, **47** (23), 6377 (1987).
31. Ono, K., et al., *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **34** (5), 1081 (1996).
32. Laird, M., et al., *Nanoscale Advances*, **5** (9), 2537 (2023).
33. Sauerwein, W.A., P.M. Bet, and A. Wittig, *Drugs for BNCT: BSH and BPA, in Neutron Capture Therapy: Principles and Applications.*, Springer. pp.117-160 (2012).
34. Chen, W., S.C. Mehta, and D.R. Lu, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **26** (2-3), 231 (1997).
35. Gabel, D., et al., *Acta Neurochirurgica*, **139**, 606 (1997).
36. Kageji, T., et al., *Journal of Neuro-oncology*, **33**, 117 (1997).
37. Kabalka, G.W. and M.-L. Yao, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), **6** (2), 111 (2006).
38. Goudgaon, N.M., G.F. El-Kattan, and R.F. Schinazi, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **13** (1-3), 849 (1994).
39. Bennett, B.D., et al., *Biology of the Cell*, **74**, 105 (1992).
40. Fulcrand-El Kattan, G., et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, **37** (16), 2583 (1994).
41. Vicente, M., *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, **1** (2), 175 (2001).
42. Shi, Y., et al., *ACS Applied Materials and Interfaces*, **10** (50), 43387(2018).
43. Hawthorne, M.F., *Angewandte Chemie International Edition in English*, **32** (7), 950 (1993).
44. Rana, G., et al., *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*, **9** (2005).
45. Shelly, K., M.F. Hawthorne, and P.G. Schmidt, *Liposomal delivery of boron for BNCT, in Progress in neutron capture therapy for cancer.* Springer. pp.259-264. (1992).
46. Yinghuai, Z., et al., *Current Chemical Biology*, **1** (2), 141 (2007).
47. Pitto-Barry, A., *Polymer Chemistry*, **12** (14), 2035 (2021).
48. Barth, R.F., P. Mi, and W. Yang, *Cancer Communications*, **38**, 1(2018).
49. Wang, L.-W., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 23 (2014).
50. Lan, T.-L., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **160**, 109105 (2022).
51. Higashino, M., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **189**, 110420 (2022).
52. Chadha, M., et al., *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.*, **40** (4), 829 (1998).
53. Gonzalez, S., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **61** (5), 1101 (2004).
54. Fukuda, H., et al., *Australasian Physics and Engineering Sciences in Medicine*, **26**, 97 (2003).
55. Menéndez, P., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **67** (7-8), S50 (2009).
56. Mitin, V., V. Kulakov, and V. Khokhlov, *BNCT of canine osteosarcoma.* (2006).
57. Futamura, G., et al., *Radiation Oncology*, **9** (1), 1 (2014).
58. Ferrari, C., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **67** (7-8), S341 (2009).
59. Wang, L., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **69** (12), 1803 (2011).
60. Koivunoro, H., et al. *Tumor 18F-BPA Uptake in PET as a Predictor for Tumor Response and Survival in a Patient Population Treated With BNCT for Locally Recurrent Head and Neck Cancer. in Book of Abstracts.*
61. Zonta, A., et al. *Clinical lessons from the first applications of BNCT on unresectable liver metastases. in Journal of Physics: Conference Series.* IOP Publishing, (2006).
62. Suzuki, M., et al., *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **37** (5), 376 (2007).
63. González, E.M. and G.M. Hernández, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, **865**, 148 (2017).
64. Kreiner, A.J., *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications*, **41** (2012).
65. Kreiner, A.J., et al., *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, **21** (2), 95 (2016).

作者簡介

劉珈均現為國立清華大學生醫工程與環境科學系研究生。

Jia-Jun Liu is currently a M.S. student in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsing Hua University.

陳之碩為美國加州州立大學生物工程學系博士，現為國立清華大學原子科學院生醫工程與環境科學系副教授。

Chi-Shuo Chen received his Ph.D. in Biological Engineering from University of California, Merced, USA. He is currently an Associate professor in the Department of Biomedical Engineering & Environmental Sciences at National Tsing Hua University.

蔣孟伶現為國立清華大學生醫工程與環境科學系研究生。

Meng-Ling Chiang is currently a M.S. student in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsing Hua University.

劉鴻鳴為國立清華大學核子工程研究所博士，現為國立清華大學原子科學技術發展中心一等核能師。

Hong-Ming Liu received his Ph.D. in the Institute of Nuclear Engineering and Science from National Tsing Hua University. He is currently the First Class Nuclear Technician in the Nuclear Science & Technology Development Center at National Tsing Hua University.