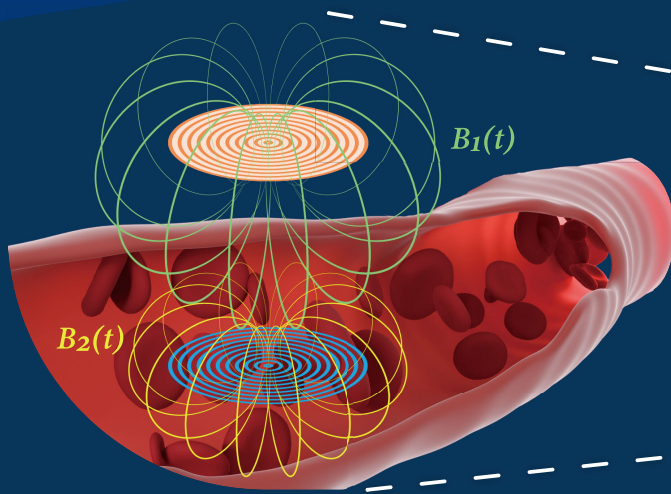
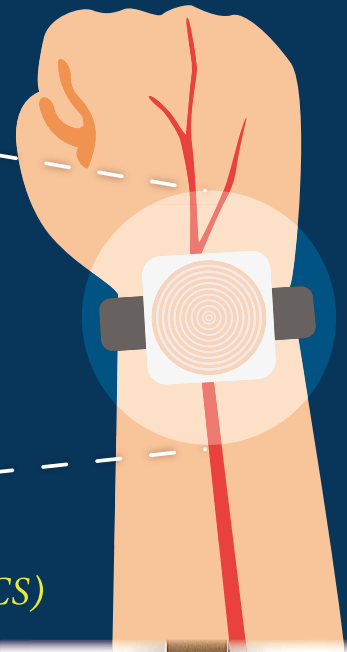


# Instruments Today 2026 Q1

# 科儀新知



*Biomedical Eddy Current Sensor (BECS)*



## 精準醫療與生醫感測

*Precision Medicine and Biomedical Sensing*

【人物專訪】

國立陽明交通大學

林奇宏 校長

# Mitutoyo

## 以精密量測技術貢獻社會

1987年正式在台成立，除了銷售精密量測儀器的業務，並且建構以技術服務為主軸的量測技術支援中心。提供最好的售前與售後服務體系，為快速提供客戶所需要的服務，台灣三豐分別於台北、台中、高雄設立營業所，包括量測技術支援中心(M3SC)以及技術服務部門，就近迅速提供客戶所需要的量測DEMO、各種量測Solution、與售後服務。



Product Lineup

### 大產品種類



影像  
測定機  
Vision  
Measuring  
machines

座標  
測定機  
Coordinate  
measuring  
machines



形狀  
測定機  
Form measuring  
instruments



小量具  
Small tools



光學鏡頭  
Optical  
instruments



光學尺  
Scale units

承蒙惠顧，三豐已由測微器、游標卡尺之類的小量具，發展成為一個運用電腦驅動的FA關連機器—三次元座標量測儀、畫像測定機、顯微鏡、投影機、表面粗度、真圓度測定機、輪廓測定機、硬度機、雷射測定機等，已成為世界第一大精密儀器的綜合製造商。

服務據點

台北總公司 / 台北量測技術支援中心

114台北市內湖區洲子街71號4樓  
營業部代表號：(02)5573-5900  
技術部代表號：(02)5573-5901  
管理部代表號：(02)5573-5902  
FAX：(02)8752-3267  
營業部：sales@mitutoyo.com.tw  
技術部：technical@mitutoyo.com.tw  
校正實驗室：lab@mitutoyo.com.tw



台中辦事處 / 台中量測技術支援中心

414台中市烏日區高鐵一路299號1樓  
TEL：(04)2338-6822  
FAX：(04)2338-6722

高雄辦事處 / 高雄量測技術支援中心

802高雄市苓雅區海邊路31-1號1樓  
TEL：(07)334-6168  
FAX：(07)334-6160

# GMM

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

(股票代號：6640)

### 2010

總部成立於土城工業區內

均華以尖端技術引領半導體AI晶片製造領域，特別在先進的CoWoS封裝製程設備上展現出卓越的技術能力。

### 2018

正式掛牌上櫃(6640)

主力產品設備包括頂尖的精密取放技術之高效能的晶粒挑揀機與黏晶機。藉由先進的精密加工技術實現高加工精度和速度的沖切成型機與自動封膠機，同時在光電整合技術方面，我們的雷射刻印機與光學檢測機為產業界指標性規格。

## 主要商品/服務項目

半導體先進封裝精密取放設備設計、製造、銷售

自動雷射刻印機、自動沖切成型機設計、製造、銷售

精密模具及機械設備之設計、製造、銷售

## 半導體先進封裝、異質整合

### 歡迎各界菁英加入 共創產業未來



#### ★完善的獎勵

年終獎金、員工分紅(視公司年度營運狀況、個人績效表現分發) / 三節禮金 / 生日禮金 / 庫藏股

#### ★完善教育訓練

新進人員基礎訓練(師徒制) / 強化研發技術能量(內部教育訓練課程) / 個人潛能提升課程

#### ★完整的保險福利

勞工保險 / 勞工退休金(新制) / 全民健康保險 / 公司團體保險(壽險、意外傷害險、意外醫療險、住院醫療險、癌症醫療險) / 員工及眷屬保險(提供優惠方案給予眷屬納保)

#### ★休假

全薪病假3天 / 生理假 / 產檢假 / 陪產假

#### ★職工福利

公司及福委會提供結婚禮金、生育禮金、喪葬補助金 / 員工家庭日 / 部門聚餐、歲末尾牙餐會 / 員工健康檢查 / 哺乳室 / 知識分享獎金 / 員工子女獎助學金 / 提供書刊及雜誌借閱 / 國內外旅遊 / 彈性上下班制度 / 社團活動



# GMM

236 新北市土城區民生街2-1號  
TEL : 02-2268-2216 FAX : 02-2268-0665

302 新竹縣竹北市台元一街8號7樓之9  
TEL : 03-5601222 FAX : 03-5601292



高科技領導廠商

# CONTROL

## 東捷科技



### 專注研發核心技術

- 自動化整廠規劃與製程設備
- 雷射應用設備
- 光學檢測設備
- 物流規劃與設備
- 真空製程設備
- 巨量轉移/巨量修補設備

以研發為主的設備製造商  
專注於新型雷射應用與雷射微加工技術  
擅長LCD製程設備整合整廠自動化  
近年將技術應用擴展至 ( micro ) LED及半導體產業  
為國內高科技領導廠商!

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！  
[WWW.CONTREL.COM.TW](http://WWW.CONTREL.COM.TW)

06-5051188(台南總公司) 服務據點:新竹.台中.台南.高雄

關注東捷



# TILTdot 無線傾斜計

TILTdot 是一款具備 LTE-M 與 NB-IoT 無線傳輸功能的電子式傾斜儀，提供雙軸角度與溫度量測。採用堅固防水外殼與低功耗設計，搭配 2 顆 18650 鋰電池即可進行長時間量測，並將資料上傳至 dot 雲端監測平台。內建 32 GB Micro SD 卡，可備份超過一百萬筆資料，確保量測資料完整可靠。

- 大樓結構物傾斜監測
- 橋樑墩柱傾斜監測
- 隧道結構傾斜監測
- 邊坡擋土牆傾斜監測
- 地表滑動監測

應用環境：



都市土木新建工程



河川水利工程



橋梁工程



邊坡安全



# pALERT F330 一體化力平衡式地震儀

本設備搭載高精度三軸力平衡加速度計，結合地震預警技術，可即時偵測地震波並快速觸發預警機制，有效降低災害衝擊與風險。儀器提供 Pd、PGA 及 STA/LTA 三種觸發邏輯，並內建濾波機制，可有效降低非自然地震噪音干擾，完整記錄高品質地震波形，供進一步分析與事件判釋使用。

- 地震預警系統(EEWS)
- 工業風險管理增強
- 結構健康監測(SHM)
- 生產線地震安全停機機制

應用環境：



住宅建築



工業基礎設施



製造廠

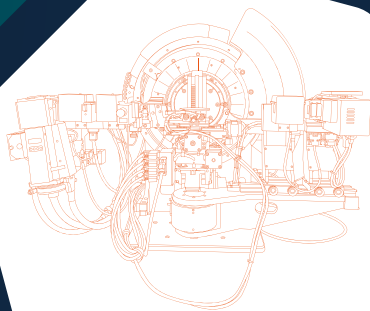


公共設施

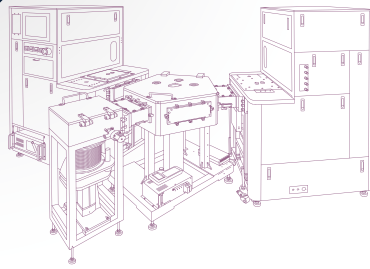


# NCIR

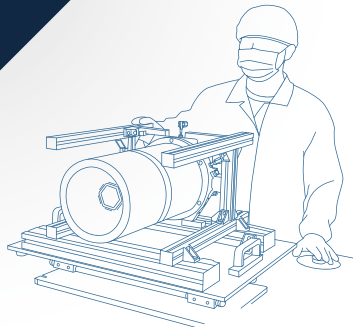
Frontier Technology Dream Incubator



In-plane X-ray Diffraction Analysis  
垂直面 X-ray 繞射分析儀



Cluster Atomic Layer Deposition System  
叢集式 ALD 製程設備



Meter-scale Optical System  
航太級大口徑光學系統



**Intelligent Instrument Design & System Integration**

智慧儀控設計與整合



**Total Solution Service for Optics**

光學系統設計、製造與檢測



**Advanced Coating Equipment Development**

先進鍍膜製程設備開發



**Biomedical Optical System**

生醫光電系統



<https://www.ncir.niar.org.tw/>



NCIR 國家實驗研究院

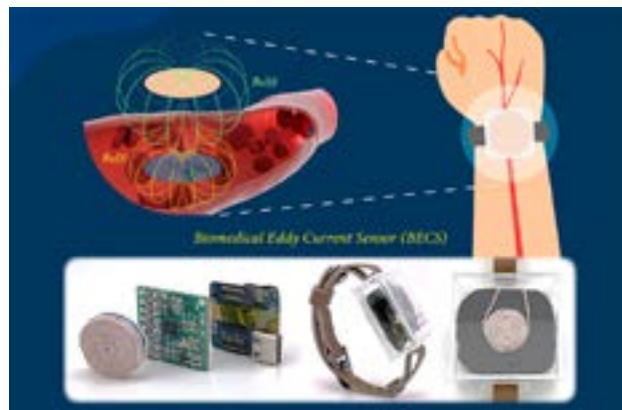
**國家儀器科技研究中心**

National Center for Instrumentation Research

# 科儀新知

INSTRUMENTS TODAY 季刊

中華民國 115 年 3 月 31 日出版



## 封面說明

本期刊封面圖由國立清華大學醫工系王廷璋副教授團隊提供。團隊以電磁感應原理開發生醫渦流感測器 (Biomedical Eddy Current Sensor, BECS)，將感測線圈、LC 諧振電路與無線通訊模組整合於穿戴式手錶中，透過線圈經由錶背向手腕血管發射交流磁場，量測手腕血管搏動所引起的共振頻率變化。相較於傳統光學感測器，BECS 具膚色友善與較佳穿透特性，可提升不同膚色族群的穿戴適用性，且無須於錶殼底蓋預留透光區域，有助於維持裝置機構完整性並簡化製造流程。實驗結果亦顯示，此感測器於不同膚色受測者之脈搏量測上具穩健表現，並展現其於心率監測、連續血壓監測及心律不整辨識上的應用潛力。相關成果已發表於國際儀器學與量測領域之頂尖期刊《IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement》。

• 發行人：潘正堂

• 客座主編：林宗宏

• 執行編輯：林麗娥、陳柏荔、魏崇倫

• E-mail：ncir-editor@niar.org.tw

• 網址：<https://www.ncir.niar.org.tw/Publication/InstTdy>

• 地址：新竹市科學園區研發六路 20 號

中華民國 68 年元月創刊

• 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

# 246 科儀新知

中華民國 115 年 3 月



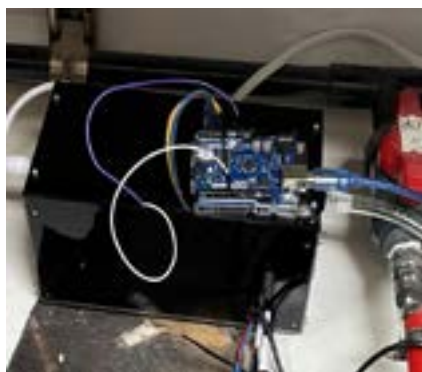
40

## 人物專訪

- 4 國立陽明交通大學－林奇宏校長  
讓科學有溫度－從實驗室到改變社會的距離  
林麗娥

## 精準醫療與生醫感測

- 9 「精準醫療與生醫感測」專題介紹  
林宗宏
- 11 基於延伸閘極場效電晶體與生物技術整合之多目標感測平台於生醫感測及精準醫療之應用  
王玉麟、林家楷
- 25 創新電雙層式電化學感測元件架構及應用  
王虹翔、謝秋哲、薛孝廷、林致廷
- 37 結合影像生成技術與深度學習於資訊不足時提高疾病快篩檢測結果判讀之研究  
盧建銘、陳建甫
- 48 以多波長紫外吸收與資料驅動模型建立血液透析療程之線上尿毒素監測系統  
張晉薰、陳怡婷、周鈺翔、張正東、林水龍、盧彥文
- 59 微針貼片平台之無採血生醫感測器：從慢性病管理到行動醫療檢測  
楊閔蔚
- 71 生醫渦流感測技術用於廣泛膚色族群適應性之穿戴手錶應用  
王廷璋
- 89 會自己發電的感測器：自然啟發科技驅動的智慧醫療感測新平台  
吳鶴笙、洪晟淳、林宗宏



53

# INSTRUMENTS TODAY

March 2026

## People

- 4** **Dr. Chi-Hung Lin, President of National Yang Ming Chiao Tung University**  
**Humanizing Science - From Lab to Society**

Claire Lin

## Special Issue: Precision Medicine and Biomedical Sensing

- 9** **Special Issue Introduction to "Precision Medicine and Biomedical Sensing"**

Zong-Hong Lin

- 11** **Applications of a Multi-target Sensing Platform Integrating Extended-gate Field-effect Transistors and Biotechnology in Biomedical Sensing and Precision Medicine**

Yu-Lin Wang, Chia Kai Lin

- 25** **Innovative Electric Double Layer Electrochemical Sensing Architecture and Applications**

Hung-Hsiang Wang, Qiuzhe Xie, Hsiao-Ting Hsueh, Chih-Ting Lin

- 37** **Enhancing Rapid Disease Screening Interpretation with Image Generation and Deep Learning Under Limited Data**

Jian-Ming Lu, Chien-Fu Chen

- 48** **An Online Uremic Toxin Monitoring System for Hemodialysis Based on Multi-wavelength UV Absorbance and Data-driven Model**

Jin-Xun Zhang, Yi-Ting Chen, Yu-Hsiang Chou, Chen-Dong Chang, Shuei-Liong Lin, Yen-Wen Lu

- 59** **Microneedle Patch-based Blood-free Biosensors: From Chronic Disease Management to Point-of-care Testing**

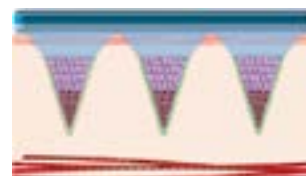
Hung-Wei Yang

- 71** **Biomedical Eddy Current Sensing Technology (BECS) for Wearable Watches with Broad Skin-tone Applicability**

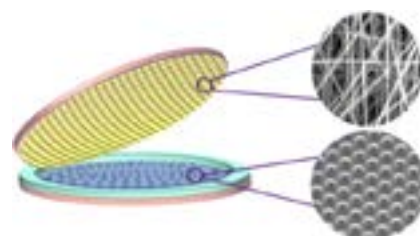
Ting-Wei Wang

- 89** **Self-powered Sensors: A Bioinspired Technology Platform for Smart Healthcare Monitoring**

Ho-Sheng Wu, Sheng-Chun Hung, Zong-Hong Lin



64



94



國立陽明交通大學

**林奇宏** 校長

## 讓科學有溫度－從實驗室到改變社會的距離

### Humanizing Science - From Lab to Society

撰文：林麗娥

在臺灣公共衛生發展的關鍵進程中，有些政策不僅改變制度，更悄然改變無數家庭的命運。新北市自 2010 年率先試辦「新生兒免費聽力篩檢」，讓無數新生兒在出生之際，就有機會及早發現聽力問題。而這項影響深遠的政策推手之一，正是國立陽明交通大學－林奇宏校長。當時身為衛生局長的他，攜手預防醫學基金會執行長－蕭廣仁教授，積極推動此項前瞻性措施，並促成中央於 2012 年擴大至全國實施。這項制度的落實，不僅造福臺灣無數新生兒與家庭，更讓聽損兒能在關鍵時期被發現並及時介入療育，為其後續語言發展與社會適應奠定關鍵基礎。從政策推動到醫療科技應用，背後所體現的，正是強化全民精準健康的前瞻思維。也因此，在本期《科儀新知》第 246 期「精準醫療與生醫感測」專題中，我們特別邀請在顯微鏡學、細胞生物學、癌症生物學、生醫光電學與基因體學等領域皆有卓越研究成果的林校長擔任人物專訪嘉賓。透過本次專訪，一同深入了解校長從科學研究到公共政策的跨域視野與實踐經驗。

## 放棄醫師高薪：追隨興趣而非因應趨勢的職涯抉擇

校長回顧其求學歷程，曾是陽明醫學院的學生，畢業後也接受了臨床醫師訓練，但他坦言當時並不喜歡重複性高的臨床工作。面對當時許多醫學院學生是否從醫的掙扎，他選擇遠赴美國耶魯大學 (Yale University) 生物學系攻讀博士，開啟了學術與教職之路。他以此建議年輕人，選定職涯時，應該要「跟著興趣走」，而非盲目追求當紅趨勢，因為學業養成動輒四到八年，若只追隨趨勢，入職場時風向可能早已改變。唯有做自己喜歡的事，即便趨勢未至，也不算損失。他強調，一旦做出抉擇就必須具備某種程度的堅持，否則頻繁切換跑道只會虛度光陰。

## 耶魯草創歲月：在小實驗室看見科學全貌

在耶魯大學求學期間，校長選擇成為其指導教授的第一位學生，加入剛起步的「小實驗室」，而非已具規模與聲望的「大研究團隊」，這讓他有機會觀察並參與科學研究的全貌 (whole picture)。在大研究團隊中，分工通常非常細緻，學生可能只負責論文的一小部分，甚至沒寫過完整的計畫書。但在小實驗室創立初期的三年裡，他與指導教授兩人從零開始，包括寫論文和申請經費 (grants) 等細節，一步步搭建研究基礎。由於是草創時期，必須從最基礎的組裝光學桌做起，他提到當時並不像現在有現成的設備可以購買，因此需要自己購買零組件 (components) 並親自組裝。為了製作顯微影像設備以及研究如何將細胞放置在顯微鏡下觀測，甚至要自己到機械工廠 (machine shop)，親自操作車床來加工所需的精密零件。校長認為這段「走過一遭」的經歷非常重要，雖然辛苦，但讓他完整經歷了從構思到爭取資源的每一個研究所需的環節，掌握了科學研究的核心能力，而不僅僅只是使用現成的機器。這也奠定了他後來對「開發客製化儀器」與「科學自主」的重視。

校長也分享，在美國求學期間，每到夏天都會跟隨指導教授前往美國麻薩諸塞州 (Massachusetts)，擔任工作坊 (workshop) 的課程助教。麻州位於美國東北部的東英格蘭地區，東臨大西洋，擁有綿長且曲折的海岸線，並以頂尖的海洋生物學 (Marine Biology) 教育與研究聞名。為了傳遞最新的研究成果與技術，當地每年夏季皆會開設工作坊，培訓中學教師。他回憶當時的生活節奏相當緊湊，常常晚上實驗做到深夜十二點，隔天清晨七點又要參加 morning meeting，如此高強度的作息持續了兩到三個月。儘管辛苦，卻也讓他收穫豐富、受益良多。也體驗到美國之所以國力強大，在於美國致力於科學教育的深化，透過夏令營等方式，積極將尖端科技傳遞到中等學校等向下扎根。

## 科學邏輯治校：將研究思維注入公務行政

在擔任國立陽明交通大學首任校長之前，除了具有醫學與生物學研究背景 (陽明醫學院醫學士、耶魯大學生物學博士)。亦曾擔任臺北市立聯合醫院教研部主任、國立陽明大學國際事務處主任、臺灣聯合大學系統副校長，以及臺北市與新北市衛生局長。擁有超過 15 年的行政服務經驗以及 23 年以上的教職經驗。儘管學術機構與公務機關在運作場域上有所不同，校長認為，科學研究與政策制定在本質上具有相通的邏輯，皆可運用科學方法加以貫通。兩者比較大的差別在於科學研究允許失敗並設有「替代方案」 (alternative approach)，但

公務機關往往不允許失敗；然而，行政主管應具備足夠的敏感度與判斷力，在政策推不動時進行調整而非死守錯誤。為提升校內行政效能，校長近年開始推動「賦能班」，要求擔任行政主管的教授接受基本的人事、會計與財務訓練，深化對所職掌業務的理解，進而落實更健全且高效的校務治理。同時，也鼓勵未擔任行政職務的教師踴躍參與；畢竟在實驗室經營與研究團隊管理中，亦需面對人際互動與組織協調，此類訓練有助於提升日常溝通、協作與領導能力。

## 跨域融合的蛻變：工程醫學與新中醫的遠景

針對陽明交大的發展，校長提出「融合、蛻變、超越」的理念，期望在穩定中求融合，融合中引領蛻變，並勇於超越，以創新價值理念突破現狀。他強調這不只是口號，而是要創造全新的領域，例如發展「工程醫學」(Engineering Medicine)，即是用工程思維解決醫療問題，並結合 AI 與數據科學 (data science)。此外，他也致力於發展「新中醫」，試圖結合感測技術 (sensing technology) 與 AI 技術，將傳統中醫從「經驗科學」轉化為「可量化且可驗證」的科學。

「工程醫學」與傳統的「醫學工程」(Medical Engineering) 在思維上有著本質上的主客體差異：「醫學工程」是以工程為核心，其本質是工程學，主要是將工程技術應用於醫療領域；而「工程醫學」是以醫學為核心，強調要「用工程的思維」去執行醫療行為，工程醫學強調將數據科學、數據技術與醫學緊密結合。例如在 AI 時代，這種思維會改變從臨床現場到醫學教學的整個過程。簡言之，醫學工程是「用工程技術做醫療器材」，而工程醫學則是「利用醫學知識創新工程技術，側重醫學臨床應用」。

AI 的特性是在不完全清楚內部推導邏輯 (黑盒子) 的情況下，也能依照數據得出準確結果。這與中醫的特性相似-中醫雖有其理論架構 (如奇經八脈)，但難以像西方醫學的解剖學 (Anatomy) 可以直接解釋或量化。因此，透過 AI 輔助推導，可以讓醫界在「知其然」的情況下，先掌握預期的結果並有效使用，而不必受限於目前尚未完全明瞭的生理機制。中醫傳統上依賴醫師的五官感受 (如望、聞、問、切)，而現代的感測器可以偵測到許多人類五官無法感受到的細微資訊。新中醫的目標是讓中醫原本抽象的經驗描述轉化為具體的數據，使中醫經驗能被大眾或西方醫學體系理解。結合感測器收集的數據與 AI 輔助推導，將中醫累積的醫療經驗轉換成可重複運用 (repetitively used) 之模型，可預期醫療結果並有效控管醫療品質。此外，學校也積極佈局太空低軌衛星與半導體機器人等前瞻領域。

## 科學自主與自信：掌握核心儀器的開發能力

國立陽明交通大學與日本諾貝爾醫學獎得主山中伸彌 (Shinya Yamanaka) 創立的京都大學 CiRA 基金會，經五年合作終於在 2025 年迎來重大突破—首部可自動培養與分化幹細胞的儀器「先鋒一號」(Cyto Chamber) 正式問世。而「先鋒一號」正是由陽明交大與國家實驗研究院國家儀器科技研究中心共同開發，該系統可以自動化完成幹細胞的培養與分盤。從溫控、二氧化碳濃度調控、培養液供給與排除，到細胞顯微攝影一氣呵成。這些原本仰賴大量人力的繁瑣步驟，如今透過自動化得以高效率完成，象徵再生醫學邁向產業化的重要里程碑。

校長深信臺灣的研究已達到國際領先層次，必須更有自信去突破與開創，而非依賴國外的整套設備 (turnkey machine) 來解決我們要問的問題，這種自主研發的精神是國家進步的關

鍵。過去的生醫研究多是買進昂貴的尖端儀器，但這類全自動 (turnkey) 設備通常不允許使用者觸動內部細節，只能被動解讀數據。他以自身組裝顯微鏡的經驗為例，若要做出「新的量測」並跳脫現有的研究局限，就必須具備自行開發或客製化儀器的能力。例如將感測技術應用於「新中醫」理論，或是半導體領域的 3D 堆疊與矽光子工程，市面上並沒有現成的儀器可供使用。這類核心技術與量測儀器必須自行設計與開發，才能解決特定的科學問題。校長強調，具備自主研製儀器的能力，可以避免在關鍵技術上受制於人。此外，從歷史經驗來看，一國若具備自行製造的能力，也能有效平抑國外進口設備的高昂價格。

## 喚醒學生的夢想：透過賽事培養軟實力

校長亦對當前大學生「不敢做夢」的現象深感憂慮，許多學生只求高薪或進入大企業領穩定薪水，而不願挑戰未知的研發，臺灣將難以在這些需要自主創新的領域持續進步。他認為大學教育不應僅限於教室，因此非常重視陽明交大與清大合辦的「梅竹賽」等運動賽事，主要原因在於這些能力無法透過教室內的課程習得，必須在實際的活動體驗中建立。希望透過比賽培養學生的團隊合作 (teamwork)、認同感以及與同儕互動的「軟實力」(soft skills)。不論是團體球賽，或是由多個單打點組成的個人賽 (如羽球、桌球)，學生都能從中學學習如何為了共同目標奮戰。同時，賽事不只是場上的比拼，還包括周邊的配套、應援團與觀眾的連接，以及整體氛圍的營造。這讓學生學習如何在複雜的組織活動中與人互動。運動賽事也要求學生必須服從裁判的判決，這是一種對制度與規則的尊重培養。梅竹賽也能凝聚全校的氣氛，提升學生對學校的認同感，並在過程中激發對事物的熱情。校長希望未來可以將梅竹賽擴大為「城市嘉年華」(city carnival)，讓這項傳統賽事成為新竹市城市行銷的一部分，提供學生更廣闊的跨域與軟實力發揮平台。



林奇宏校長著作：《校長手札，12 篇人生隨想》封面。

## 優雅退休的期待：回歸藝術與人文情懷

在嚴謹的科學家與領導者形象背後，校長也有浪漫的一面。他的家族成員頗具藝術天分，姊妹皆擅長繪畫，他在自己撰寫的《校長手札，12 篇人生隨想》中收錄親友的插畫。他笑稱目前公務繁忙，暫無時間揮灑畫筆，但期待在卸任退休後，能重拾對藝術的興趣，將過往的人生經歷與故事轉化為不同的分享形式。



節錄自《校長手札，12 篇人生隨想》第一篇：走在自己選擇的道路上，全家福素描則出自林奇宏校長的姊姊—林淑勤女士所畫。

# 「精準醫療與生醫感測」專題介紹

## Special Issue Introduction to “Precision Medicine and Biomedical Sensing”

客座主編－林宗宏 博士  
國立臺灣大學醫學工程學系教授

在精準醫療快速發展的當下，醫療科技正從以往「患者出現症狀才進行診斷」的被動模式，轉向「預測疾病風險、提前介入」的主動模式；同時，診療方式也從單一檢測指標，發展為整合多種生理、影像與分子感測資訊的全面感知，藉以提供更精準、個人化的健康判斷與醫療建議。《科儀新知》246 期特別規劃「精準醫療與生醫感測」專題，期望透過跨領域的研究成果，呈現感測技術如何成為串聯臨床醫療、工程創新與資料科學的關鍵橋梁。承蒙邀請，本人擔任此次專題客座主編，集結領域內學者專家，分享其在生醫領域的重要成果與研究心得，藉以促進學術與應用的交流整合，並為臺灣精準健康研發注入更多前瞻能量。

本次專題特別邀請國立陽明交通大學校長－林奇宏教授擔任人物專訪嘉賓。專訪介紹了校長的職涯歷程與治校理念，展現其從醫學研究跨足公共衛生與大學治理的多元視野與跨域整合能力。

在研究成果方面，本期收錄多項具代表性的前瞻技術，展現生醫感測在「無創化」、「即時化」與「智慧化」上的重要進展。例如，國立臺灣大學醫學工程學系－林宗宏教授團隊所開發的「自供電仿生感測平台」，結合摩擦奈米發電機技術，能將人體微小機械能轉換為電訊號，突破傳統感測器對外部電源的依賴，為長時間健康監測開創嶄新可能。

此外，國立臺灣大學電子工程研究所－林致廷教授團隊提出「創新電雙層式電化學感測架構」，透過奈米間隙與垂直微井陣列設計，大幅提升感測靈敏度並克服量產瓶頸，使檢測極限達到飛摩爾等級，為高精度生物檢測提供關鍵技術突破。

在無創檢測領域，國立成功大學生物醫學工程學系－楊閎蔚教授所發展的「微針貼片平台」，能於無痛、微創的條件下取得組織間質液，應用於糖尿病管理、慢性腎病篩檢與發炎監測，為居家醫療與個人化健康管理提供更便利的解決方案。

另一方面，國立清華大學生醫工程與環境科學系－王廷璋副教授提出的生醫渦流感測技術 (biomedical eddy current sensor, BECS)，以非接觸式方式量測心血管訊號，突破傳統光學量測對膚色與環境的限制，展現穿戴式裝置在連續健康監測上的應用潛力。

在感測平台的模組化與智慧化發展上，國立清華大學動力機械工程學系－王玉麟教授團隊的「延伸閘極場效電晶體 (extended-gate field-effect transistor, EGFET) 平台」，透過可替換

式設計與 AI 模型整合，不僅提升檢測靈敏度，也大幅拓展其在臨床診斷與環境監測上的應用彈性。

針對臨床應用需求，國立臺灣大學生物機電工程系教授－盧彥文教授團隊開發的「線上尿毒素監測系統」，結合紫外光譜與資料驅動模型，即時掌握透析療程中的清除效率，減少侵入性抽血頻率，為精準透析提供即時決策依據。

最後，國立臺灣大學生物機電工程系－陳建甫教授團隊，運用生成式對抗網路 (Wasserstein generative adversarial network, WGAN) 與深度學習技術，突破醫療影像資料不足的限制，顯著提升快速篩檢結果的自動判讀能力，展現人工智慧在公共衛生與基層醫療中的應用潛力。

綜觀本期內容，生醫感測技術正朝向「更貼近人體」、「更即時反應」與「更智慧判讀」的方向快速演進。這些創新不僅回應了精準醫療對高靈敏度與高時效性的需求，更逐步實現從醫療院所走向日常生活的願景。唯有將工程、醫學與資訊科學深度融合，才能推動下一世代醫療服務的全面轉型。期望透過本專題的整理與分享，促進跨領域對話，激發更多創新應用，使科技真正走入日常生活，為人類健康帶來更深遠且具體的影響。

# 基於延伸閘極場效電晶體與生物技術整合之多目標感測平台於生醫感測及精準醫療之應用

## Applications of a Multi-target Sensing Platform Integrating Extended-gate Field-effect Transistors and Biotechnology in Biomedical Sensing and Precision Medicine

王玉麟、林家楷

Yu-Lin Wang, Chia Kai Lin

此研究以延伸閘極場效電晶體為核心，並深度整合生物技術之多目標生醫感測平台。該平台採用可替換式延伸閘極設計，結合適體、抗體與分子篩等生物辨識元件，具備高度選擇性與模組化擴充能力，可靈活對應不同分析目標。在僅需 10  $\mu\text{L}$  樣本體積與 15 分鐘反應時間的條件下，本平台展現優異的電性靈敏度與穩定的定量表現，其檢測極限較傳統分析方法提升約一個數量級。

This study has developed a multi-target biomedical sensing platform centered on an extended-gate field-effect transistor and deeply integrated with biotechnology. The platform adopts a replaceable extended-gate architecture combined with various biorecognition elements, including aptamers, antibodies, and molecular sieves, enabling high selectivity and modular expandability to address different analytical targets. With only a 10  $\mu\text{L}$  sample volume and a reaction time of 15 minutes, the platform exhibits excellent electrical sensitivity and quantitative performance, achieving a detection limit improved by one order compared with conventional analytical methods.

### 一、前言

在全球經歷新冠疫情之後，生醫檢測技術於疾病防控與公共衛生體系中的重要性顯著提升。快速、準確且可大規模部署的生醫檢測工具，已成為推動精準醫療發展的關鍵基礎。儘管傳統生醫檢測技術，如酵素連結免疫吸附分析 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 與聚合酶鏈反應 (polymerase chain reaction, PCR)，已被廣泛應用於臨床診斷與生物

分析領域，然而，此類方法通常高度依賴體積龐大且成本高昂的精密儀器，並需由受過專業訓練的人員進行操作。此外，其檢測流程多包含繁複的樣品前處理與多重分析步驟，整體檢測時間較長，因而限制了醫療場域中的普及與實際應用。<sup>(1,2)</sup>

隨著半導體製程技術的持續演進，以及系統整合能力的顯著提升，生醫感測系統的發展趨勢已逐步由傳統實驗室型分析設備，轉向結合半導體製程與生物技術之新世代感測平台。此類平台不僅具備高靈敏度與良好重現性，亦能實現手持化、高可攜性、低成本製造與操作流程簡化等關鍵優勢，因此被視為推動即時診斷、現場檢測及分散式醫療應用的重要核心技術。

基於上述技術發展與臨床應用需求，本實驗室開發了一套以延伸閘極場效電晶體 (extended-gate field-effect transistor, EGFET) 為核心，並深度整合生物技術之多目標生醫感測平台。該平台透過可替換式延伸閘極設計，搭配特定生物辨識元件 (如適體、抗體或分子篩)，得以實現對不同分析目標的高度選擇性與模組化擴充能力。<sup>(3-5)</sup>

此系統不僅能進行重金屬離子之高精度定量分析，亦可進一步應用於疾病相關生物標記物的準確檢測，包括蛋白質分子以及細菌 DNA/RNA 等核酸標的。藉由半導體元件本身的高電性靈敏度與生物分子辨識機制的專一性，本平台能夠在低樣本體積 (10  $\mu\text{L}$ ) 與短反應時間 (15 mins) 條件下，提供高度可靠的定量能力，並且可以達到比傳統方法還要好 10 倍的檢測極限，進而滿足精準醫療對於早期診斷、即時監測與個人化健康管理的核心需求。整體而言，本研究所提出之多目標 EG-FET 生醫感測平台，不僅為新世代智慧生醫感測系統提供具體實作範例，亦回應了聯合國永續發展目標第三項 (SDG 3：確保及促進各年齡層健康生活與福祉)，在提升醫療可近性、降低檢測門檻與促進公共健康照護公平性方面具備重要潛在影響。

## 二、延伸閘極場效電晶體感測器平台之開發

圖 1(a) 為本研究所開發之延伸閘極場效電晶體生醫感測平台的系統示意圖。此平台為一可攜式感測原型機，其核心電性量測元件為一顆 n 型增強型金屬氧化物半導體場效電晶體 (metal-oxide-semiconductor field-effect transistor, MOSFET)，並已完整整合至量測電路中。整體系統可透過安裝於筆記型電腦上的專用軟體進行即時電性訊號擷取與監測，以實現快速且即時的感測分析。值得注意的是，本系統採用「延伸閘極」作為感測介面，該延伸閘極為一獨立於 MOSFET 主動元件之外的被動感測元件。於每次量測前，延伸閘極表面會先進行特定生物分子之表面功能化處理，以賦予其對目標分析物的專一性辨識能力，在量測完成後，該延伸閘極可直接拋棄，不需重複使用。此種架構設計具備多項優勢，如圖 1(b) 所示。藉由將感測界面與主動電性元件分離，可有效避免生物樣品或表面修飾過程對 MOSFET 本體造成污染或劣化，進而提升系統的穩定性與使用壽命。綜合而言，此可攜式 EG-FET 感測平台不僅兼具高靈活性與操作便利性，亦能在維持感測效能的同時，有效提升整體系統之成本效益 (cost-effectiveness)，使其更適合應用於即時檢測與臨床或現場量測情境中。<sup>(6-8)</sup>

在整合至手持式讀取裝置之前，MOSFET 之基本電性特性係先使用半導體參數分析儀進行量測，其汲極電流－電壓特性曲線，用以確認元件之操作區域並選定最佳偏壓條件，使延伸閘極表面電位變化能有效轉換為顯著的汲極電流響應，對於提升 EG-FET 感測系統之靈敏度與訊雜比具有關鍵性貢獻。

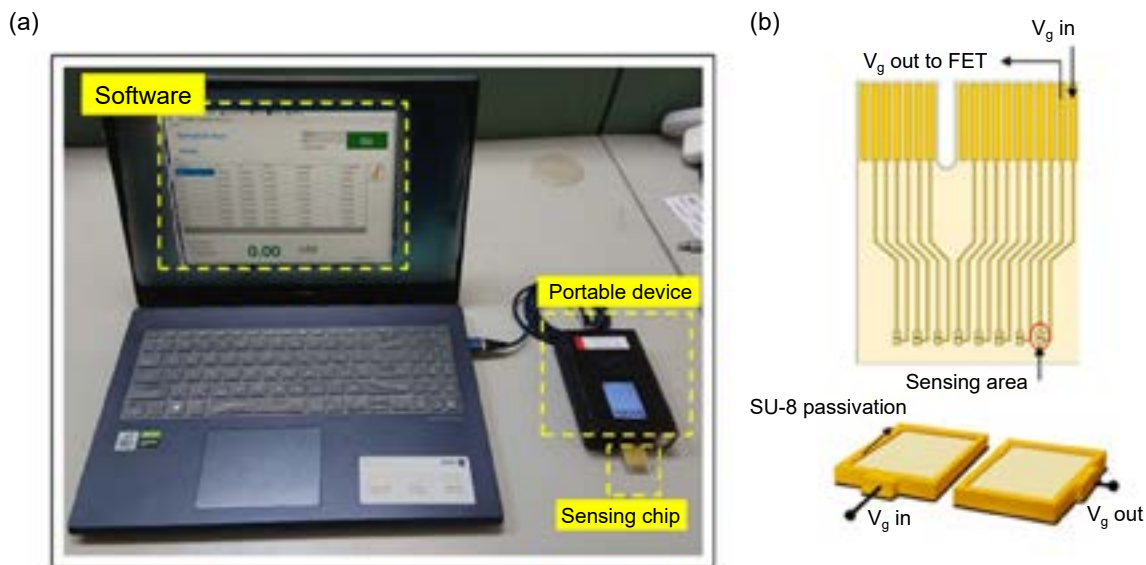


圖 1. (a) 本研究所開發之可攜式 EG-FET 生醫感測平台系統示意圖。(b) 延伸閘極感測晶片示意圖。

### 三、延伸閘極FET之電雙層感測機制

在延伸閘極場效電晶體感測架構中，本研究進一步採用 Gouy-Chapman-Stern (GCS) 模型，對延伸閘極／溶液界面所形成之電雙層結構與其電性行為進行系統性描述，電雙層 (electric double layer, EDL) 結構由兩個主要層次所組成，分別為斯特恩層 (Stern layer) 層與擴散層 (diffusive layer)。<sup>(9)</sup>

整體電雙層電容 ( $C_{EDL}$ ) 可視為 Stern 層電容 ( $C_{St}$ ) 與擴散層電容 ( $C_{diff}$ ) 之串聯組合，其關係式可表示為：

$$\frac{1}{C_{EDL}} = \frac{1}{C_{St}} + \frac{1}{C_{diff}} \quad (1)$$

其中，Stern 層電容與擴散層電容分別可表示為：

$$C_{St} = \frac{\epsilon_0 \epsilon_{r,st} A}{l_{st}} \quad (2)$$

$$C_{diff} = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{l_{diff}} \quad (3)$$

在上述式中， $l_{st}$  表示 Stern 層的厚度， $\epsilon_0$  為真空介電常數， $\epsilon_{r,st}$  為 Stern 層的相對介電常數， $A$  為電極表面積， $l_{diff}$  為等效平行板電容器中擴散層的有效厚度，而  $\epsilon_r$  則代表擴散層 (溶液) 的相對介電常數。電雙層的電荷密度 ( $\sigma_{EDL}$ )、表面電位 ( $\phi_0$ ) 與電雙層電容之間的關係可表示為：

$$\sigma_{EDL} = -\sigma_0 = -C_{EDL} \cdot \phi_0 \quad (4)$$

其中， $\phi_0$  代表電極表面與體相溶液 (bulk solution) 之間的電位差。另一方面，電雙層電荷密度亦可透過 Grahame 方程式表示為：

$$\sigma_{EDL} = \sqrt{8c_0\varepsilon\varepsilon_0k_B T} \cdot \sinh\left(\frac{e\phi_{st}}{2k_B T}\right) \quad (5)$$

其中， $c_0$  為電解質於體相溶液中的濃度， $\varepsilon$  為緩衝溶液的相對介電常數， $k_B$  為波茲曼常數 (Boltzmann constant)， $T$  為絕對溫度， $e$  為基本電荷量，而  $\phi_{st}$  則代表 Stern 平面處的電位。當閘極電壓施加於感測電極時，反離子 (counter ions) 會聚集於電極表面，進而形成電雙層。此時，溶液中所產生的電位下降或上升可表示為：

$$V_g + \Delta V_g = V_{g,ext} \quad (6)$$

$$\Delta V_g = \frac{\sigma_{EDL}d}{\varepsilon} \quad (7)$$

其中， $V_g$  為施加之閘極電壓， $\Delta V_g$  為測試溶液中產生的電位變化， $V_{g,ext}$  為透過延伸閘極量測之最終電壓，而  $d$  則表示兩電極之間的有效距離。圖 2 為上述機制之示意圖。

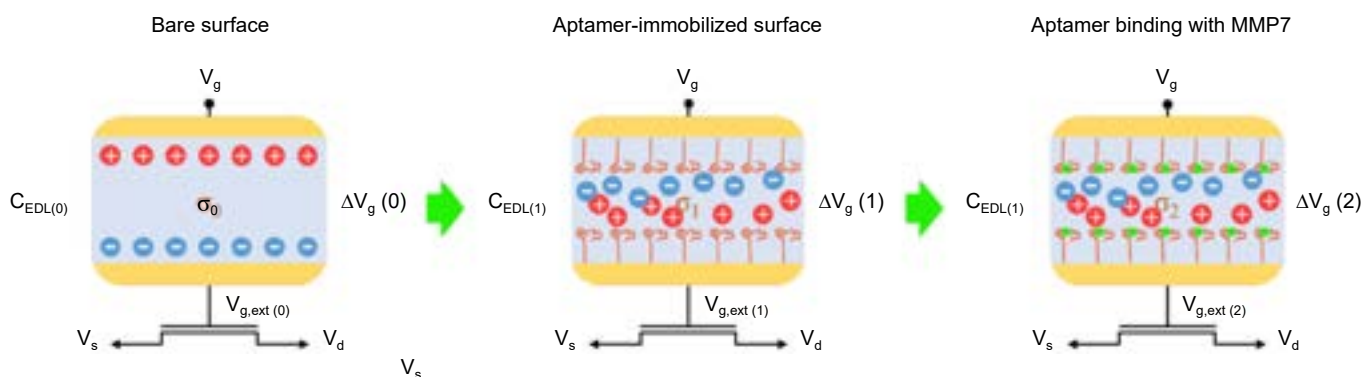


圖 2. 電雙層 (EDL) 感測模型之原理示意圖。

#### 四、電極之表面功能化方法

在完成系統架構之探討後，感測介面之表面功能化亦為一項不可忽略的關鍵技術。以下說明本研究中 aptamer (DNA) 於金電極表面之固定化流程：

在進行表面固定化之前，感測晶片首先以氧電漿進行清洗，以去除表面有機污染。氧電漿處理使用電漿清洗機 (Harrick Plasma, PDC32G)，在 18 W 低功率、0.5 Torr 腔體壓力條件下處理 3 分鐘。此參數組合刻意使電漿作用落於以反應性氧自由基主導之化學氧化機制，而非高能離子主導之物理濺鍍機制。透過降低離子動能並提升碰撞頻率，可有效促進有機污染物之分解與表面極性官能基生成，同時避免金表面粗化或潛在缺陷生成。後續於 aptamer 固定前，感測器表面再以稀釋鹽酸 (體積比 4 : 10) 與去離子水沖洗，以確保有機污染物被確實沖洗乾淨。

接著，將所需濃度之 aptamer 配製於 Tris-EDTA 緩衝溶液中。同時，將 TCEP 溶解於 50 mM Tris 緩衝液中，配製完成之 aptamer 溶液先於室溫下靜置 30 分鐘，隨後加熱至 95 °C 並維持 3 分鐘，使 aptamer 恢復至可有效固定之構型。完成處理後，將 aptamer 溶液滴加於清洗乾淨之感測器表面，並於室溫下置於震盪器中 (125 rpm) 反應 24 小時，使 aptamer 與金電極表面完成固定化。最後，將完成固定化之感測器置於 95 °C 熱板上，並以 0.01 × PBS 緩衝液沖洗，以去除未鍵結之游離 aptamer，完成整體表面功能化流程，如圖 3(a)。

透過上述表面功能化策略，本平台可延伸應用於固定多種生物辨識分子，包括抗體、aptamer 及分子篩等，藉此建構具高度彈性與可擴充性之多目標生物感測平台，透過更換不同之表面辨識分子，可使同一感測架構適用於不同分析物與疾病標記之偵測，而無需更動核心電性量測電路與元件結構，顯示本平台在多標的檢測與未來臨床應用上具備非常大的潛力，如圖 3(b)。

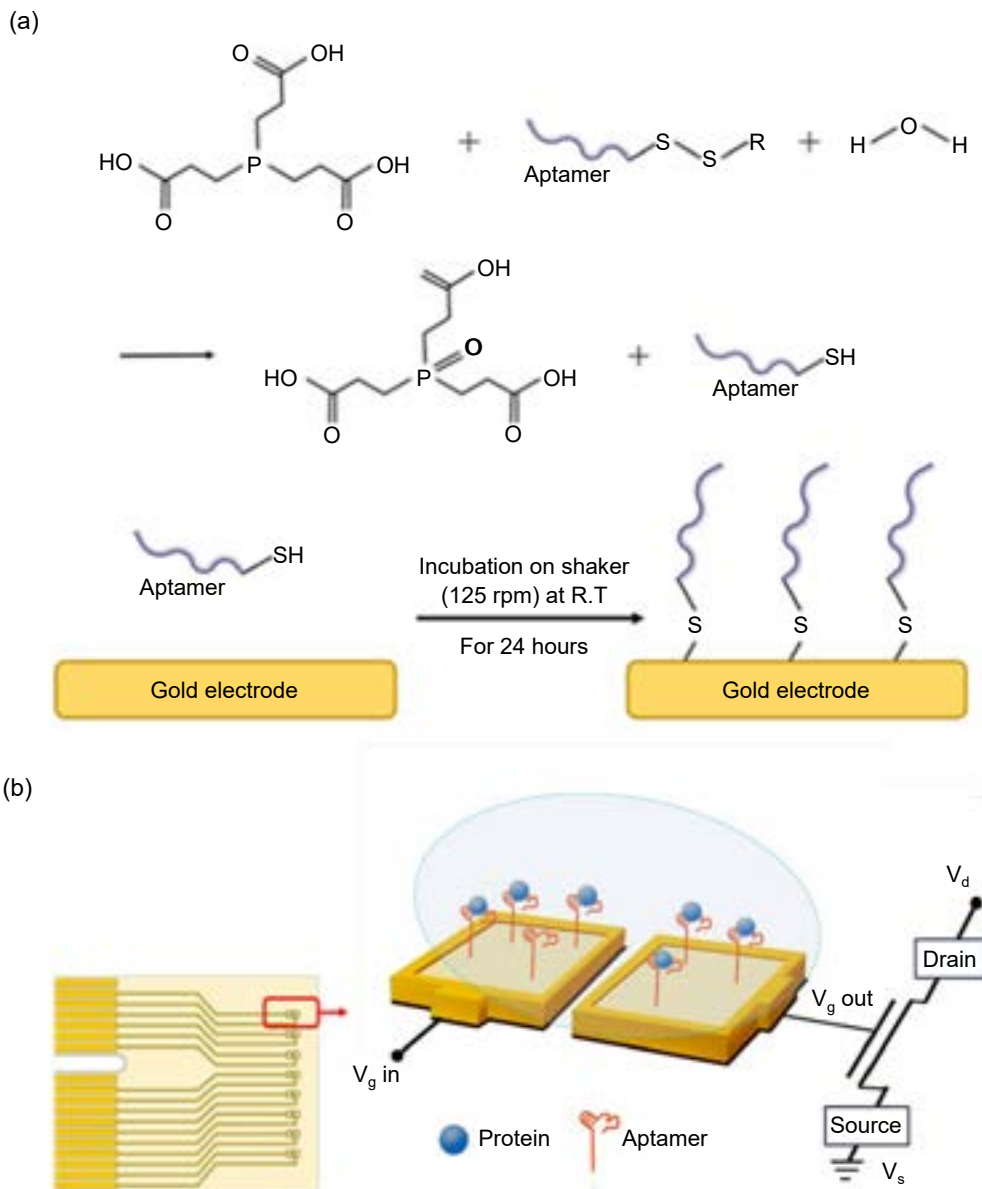
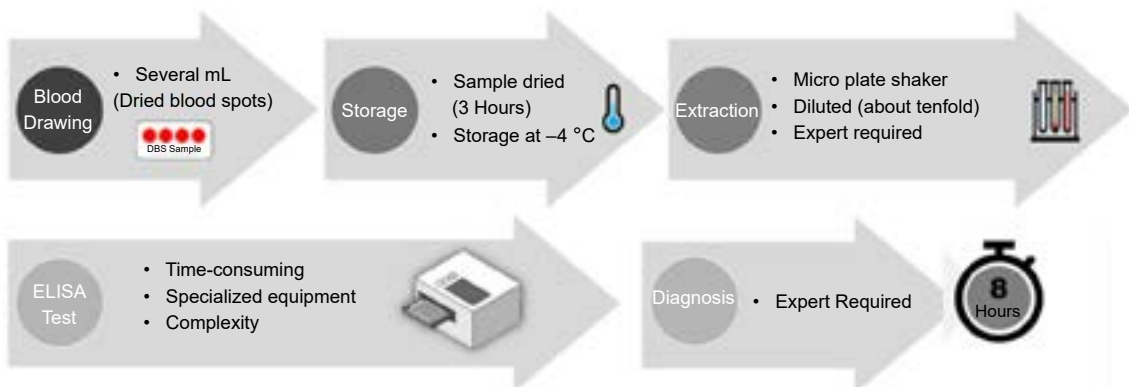


圖 3. (a) 表面固定化之原理示意圖。(b) 完成表面固定化之電極示意圖。

## 五、平台應用 1: Early Diagnosis of Neonatal Biliary Atresia via MMP-7 Detection from a Single Drop of Human Serum Using BioFETs

平台應用一展示了本研究所提出感測平台在新生兒膽道閉鎖症 (biliary atresia, BA) 早期診斷上的實際應用，其核心概念為透過一滴血，即能量測出 matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) 之濃度，實現快速且低侵入性的疾病判別。選擇 BA 作為代表性疾病目標，主要原因在於其為一種嚴重且進展迅速之小兒肝臟疾病，主要發生於新生兒與嬰幼兒，若未能及時診斷與治療，往往會導致肝衰竭甚至死亡。<sup>(10-12)</sup> 因此，針對新生兒進行快速且準確的 BA 早期診斷具有極其重要的臨床意義。目前，新生兒 BA 的臨床診斷主要仰賴 ELISA 量測乾血點 (dried blood spots, DBS) 中之 MMP-7 濃度。<sup>(13-15)</sup> 然而，這些方法皆存在明顯限制：DBS 中的 MMP-7 於儲存過程中可能發生蛋白質降解，而在進行 ELISA 前所需的清洗與萃取步驟，亦可能導致目標分析物的顯著流失。在此背景下，本研究所提出之 BioFET 感測平台結合單滴血清分析，不僅可有效克服現行臨床診斷方法之限制，同時大幅降低檢測侵入性，並提升診斷靈敏度，為新生兒膽道閉鎖症的早期診斷提供一項具高度潛力的解決方案，傳統方法與提出方法的比較如下圖 4。

### Traditional method



### Proposed method



圖 4. 傳統方法與 BioFETs 感測平台針對新生兒篩檢的方法比較。

### 5.1 MMP-7 Aptamer 之表面固定化條件最佳化

為了實現對 MMP-7 蛋白之高專一性捕捉，本研究設計並選用一種具高度專一性的 MMP-7 aptamer，並依照前述表面功能化流程將其固定於金電極表面。本研究所使用之 aptamer 於 5' 端修飾二硫鍵，並於 3' 端接合螢光染料 ROX。為進一步確認 aptamer 之最佳固定化條件，不同濃度之 aptamer 溶液被固定於感測器表面，以評估其表面覆蓋情形。

Aptamer 之表面固定化狀態透過螢光顯微鏡影像進行確認，其結果如圖 5(a) 所示。進一步使用 ImageJ 軟體計算相對螢光強度，其結果整理於圖 5(b)。為進一步評估不同表面固定化條件下之電性感測效能，我們進一步將不同濃度之 MMP-7 蛋白配製於  $0.01 \times \text{PBS}$  中進行測試，其中不含目標分析物之  $0.01 \times \text{PBS}$  定義為基準。感測器在不同目標濃度下之平均電性響應結果如圖 5(c) 和 5(d) 所示，感測訊號強度與表面固定之 aptamer 濃度呈正相關，且在 aptamer 濃度為  $10 \mu\text{M}$  時可獲得最大電性輸出，相較於  $1 \mu\text{M}$  aptamer，較高濃度 aptamer 所產生之感測訊號顯著提升，最高可達近 8 倍之增幅。然而， $5 \mu\text{M}$  與  $10 \mu\text{M}$  aptamer 在螢光強度與電性響應上表現相近。綜合考量感測效能與材料使用效率，最終選定  $5 \mu\text{M}$  aptamer 作為後續實驗之最佳表面固定化條件。

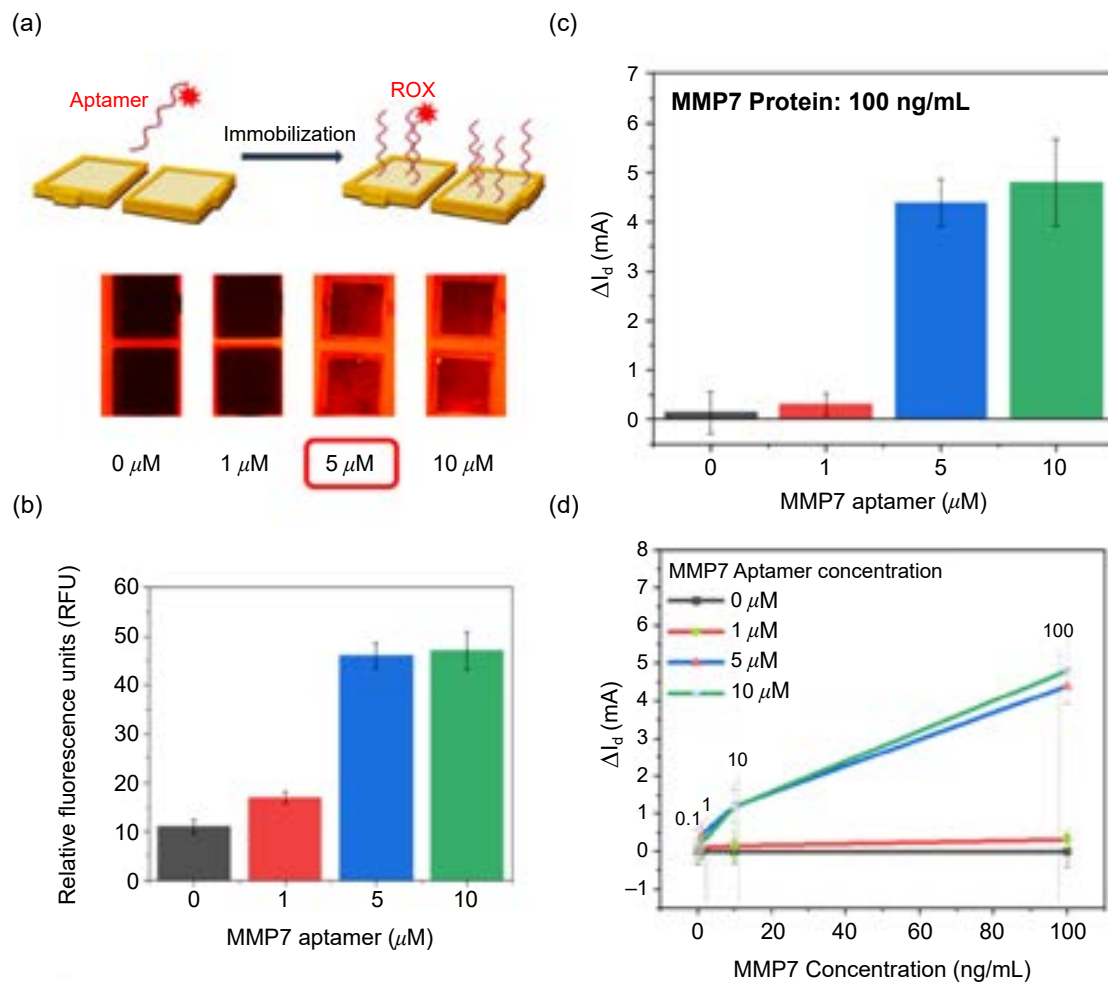


圖 5. (a) 固定化不同適體濃度之感測器的螢光影像。(b) 以相對螢光單位量化之螢光強度分析。(c) 在  $100 \text{ ng/mL}$  MMP7 條件下，不同適體濃度所對應之電性訊號。(d) 固定不同適體濃度，在不同 MMP7 濃度下量測之電性響應。

## 5.2 MMP-7 Protein之感測效能評估

在表面固定化後，便是對 MMP7 濃度的電訊號測試，圖 6(a) 顯示了 MMP-7 於  $1 \text{ ng/mL}$  至  $100 \text{ ng/mL}$  濃度範圍內之即時量測結果。在低濃度  $1 \text{ ng/mL}$  時，感測器即展現顯著的

電流變化，約為 0.69 mA。隨後，當 MMP-7 濃度由 10 ng/mL 逐步提升至 100 ng/mL 時，汲極電流呈現明顯且具階梯式的增加趨勢。此一由 MMP-7 所引起的汲極電流上升，可歸因於 MMP-7 的等電點，使其在 pH 7.4 的 PBS 緩衝液中呈現淨正電荷，進而改變 BioFET 的表面電位。<sup>(16)</sup> 整體即時量測結果顯示，本感測器具有穩定的電流訊號、高訊雜比以及快速的反應特性。圖 6(b) 則呈現 BioFET 於不同 MMP-7 蛋白濃度下之校正曲線，該結果由五組感測器 (n = 10) 所取得，並包含平均值與標準差。其小幅的標準差顯示本感測器具備良好的解析度與重現性。

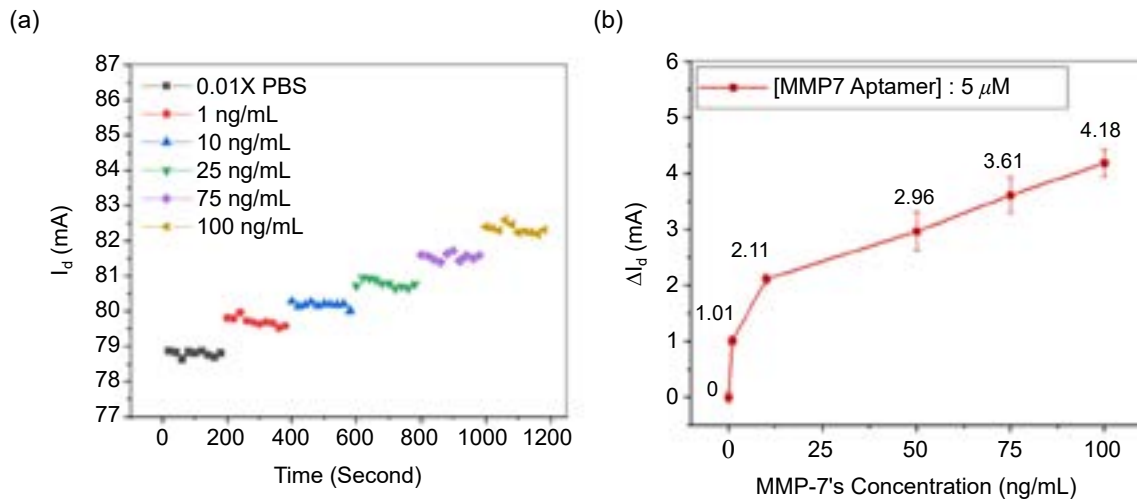


圖 6. (a) 5  $\mu$ M 適體之感測器在不同 MMP7 濃度下進行即時 MMP7 偵測。(b) 不同 MMP7 濃度下之電流變化的校正曲線。

### 5.3 感測器與 AI 結合進一步提高平台預測能力

為了進一步提升本平台於臨床樣品分析中的預測準確度，本研究蒐集並整合 188 組實驗室之 BioFET 感測資料，用以訓練一套 AI 預測模型。模型訓練所採用之特徵參數不僅包含感測過程中取得的電性訊號特徵與對應之蛋白質濃度資訊，亦進一步納入螢光強度資訊作為輔助特徵，以反映不同感測晶片表面之 aptamer 覆蓋率與固定化狀態差異。透過引入螢光特徵，AI 模型得以學習並補償不同感測晶片間因表面功能化差異所造成之感測靈敏度變化，進而提升整體預測的穩定性與準確性。所建構之 AI 訓練架構如圖 7(a) 及 7(b) 所示。

在完成 AI 模型建構與訓練後，本研究進一步與國立臺灣大學醫院合作，取得 20 組臨床血清檢體，並同時使用本研究所提出之 BioFET 感測平台與 ELISA 進行 MMP-7 濃度預測。結果顯示 (圖 7(c))，AI 模型所預測之 MMP-7 濃度與 ELISA 量測結果之間具有高度一致性，其 (R) 高達 0.96，顯示預測結果與臨床參考值之間具有極佳的相關性。

## 六、平台應用 2: 高靈敏汞離子即時檢測應用

透過上述平台，我們亦進一步開發了高靈敏汞離子即時檢測平台，用於檢測環境重金屬。現行標準分析方法，如原子吸收光譜 (atomic absorption spectroscopy, AAS) 與感應耦合電漿質譜 (inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS)，雖能提供極佳的檢測靈敏

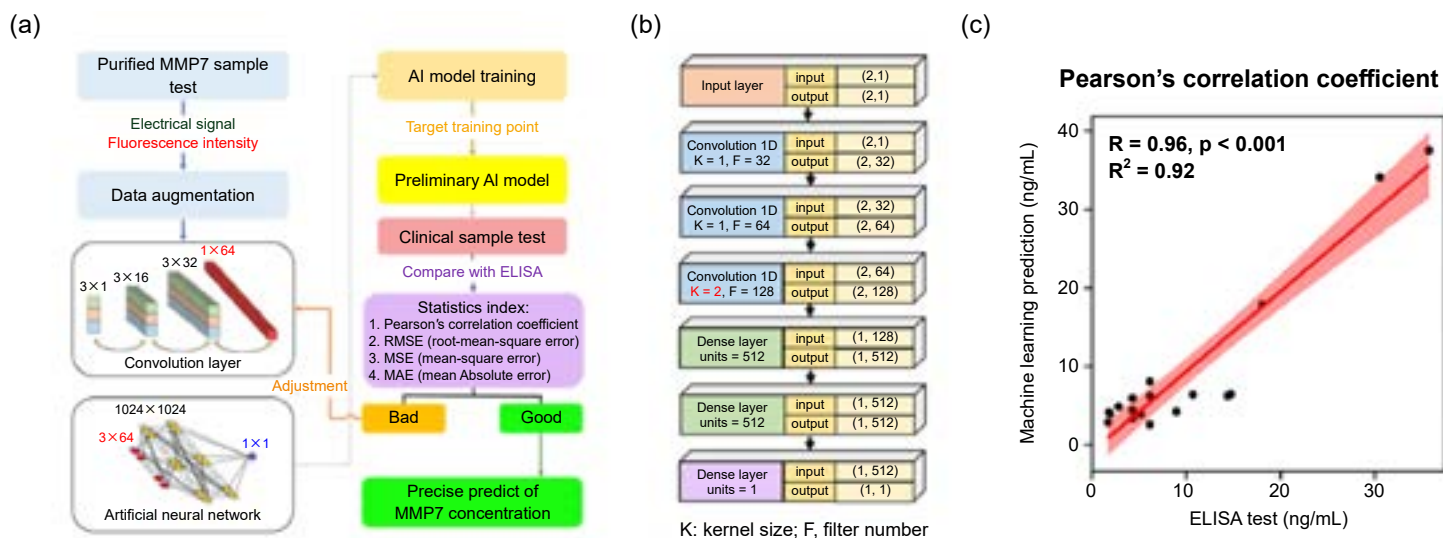


圖 7. (a) AI 模型訓練流程示意圖。(b) AI 模型之最終架構。(c) AI 校正模型測試結果與 ELISA 檢測結果之比較。

度與定量準確度，但高度仰賴昂貴的大型儀器與專業操作人員<sup>(17, 18)</sup>。為克服上述瓶頸，本研究提出一種結合耐溫 aptamer 與 EGFET 的高靈敏汞離子感測平台。透過提升 aptamer 髮夾結構的熔解溫度，使其在汞離子加入前能維持穩定的結構，從而在極低濃度條件下即可有效形成 T-Hg<sup>2+</sup>-T 配位結構。<sup>(19-21)</sup>

### 6.1 Hairpin 結構之 Hg<sup>2+</sup> Aptamer 的表面固定化

依據前述之表面功能化策略，本研究所建立之重金屬離子感測平台，將不同設計之適體序列修飾並固定於 FET 的延伸閘極電極表面，以賦予感測介面對目標分析物之高度專一性。其中，針對汞離子偵測，本研究選用具 hairpin 結構之 Hg<sup>2+</sup> 專一性 aptamer，利用其在與 Hg<sup>2+</sup> 結合時所產生之結構轉換行為，作為感測訊號調變的基礎機制。

### 6.2 Aptamer 結構 1: 熔點較低的髮夾結構

由於結構 1 僅包含 4 組 GC 配對，如圖 8(a) 所示，其髮夾結構在無汞離子的環境時，熔解溫度約為 16 °C，在室溫下並不穩定；然而，當 T-Hg<sup>2+</sup>-T 結合形成後，髮夾結構的穩定性大幅提升，其等效熔解溫度可達約 55.9 °C，顯示汞離子可有效穩定該結構。

圖 8(b) 螢光量測結果顯示，帶有 FAM 螢光修飾的適體固定於金表面後，螢光訊號強度提升約 91.7%，適體的 hairpin 結構在汞離子誘導下，發生特定的構形改變，<sup>(22-24)</sup> 因此，DNA 彎曲造成螢光與鳥嘌呤間的電子轉移效應，<sup>(25)</sup> 螢光訊號輕微下降約 11.9%。此外，圖 8(c) 即時電性量測結果顯示，在室溫下可於 10<sup>-10</sup> – 10<sup>-5</sup> M 汞離子濃度範圍內進行偵測。於 40 °C 時，電流訊號明顯放大，如圖 8(d) 所示。此訊號增強主要歸因於高溫加速 T-Hg<sup>2+</sup>-T 形成速率，但在低濃度下，由於髮夾結構仍未完全穩定，偵測極限改善有限。最後，圖 8(e) 選擇性測試顯示該適體具有高度專一性。

### 6.3 Aptamer 結構 2: 具有高熔點的髮夾結構

透過上述的結果，我們因此開發出了抗高溫的結構二以達到更好的檢測靈敏度。結構 2

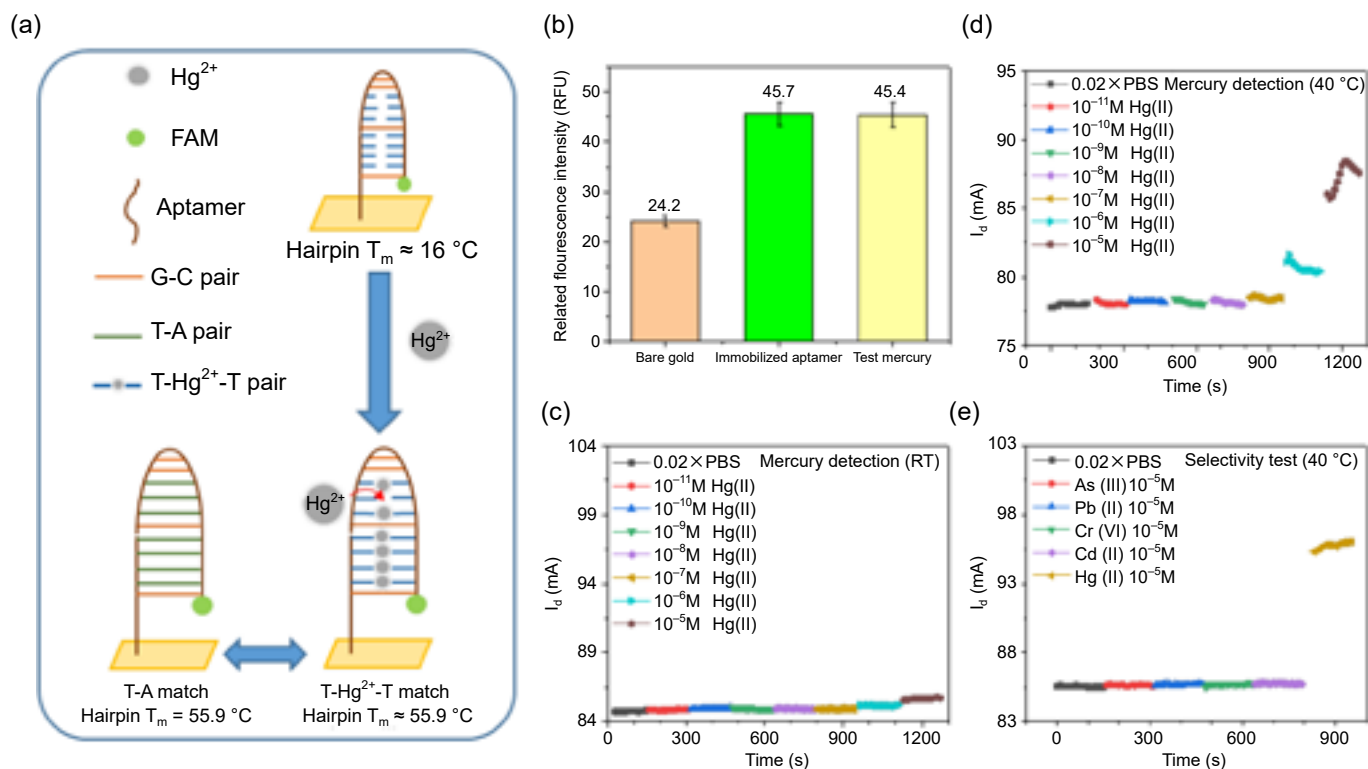


圖 8. (a) 髮夾結構及汞離子存在與否下的熔解溫度。(b) 金電極表面、固定適體的金電極，以及汞離子測試後的螢光強度。(c) 室溫下 0.02 × PBS 中汞離子的即時檢測。(d) 40 °C 下 0.02 × PBS 中汞離子的即時檢測。(e) 40 °C 下對汞離子的選擇性測試，干擾離子包括砷、鉛、鉻與鎘。

可形成一個由 14 組 G:C 配對與 3 組 T:T 不匹配所構成的穩定髮夾結構，如圖 9(a) 所示。如圖 9(b) 所示，在汞離子偵測前後，結構 2 所對應之螢光訊號幾乎保持不變。此現象與結構 1 在汞離子存在下出現輕微螢光下降的結果形成對比。其差異主要源於兩者初始結構狀態不同：結構 1 在加入汞離子前未形成穩定髮夾結構，汞離子誘發髮夾構型形成後，會造成螢光染料間的輕微能量轉移，進而導致螢光強度下降<sup>(26, 27)</sup>；相較之下，結構 2 在汞離子加入前即已形成穩定髮夾結構，因此汞離子的配位並不會引起顯著的構型變化，螢光訊號亦隨之維持穩定。進一步地，固定結構 2 之感測器分別於室溫與 40 °C 下進行汞離子偵測，其結果如圖 9(c) 與圖 9(d) 所示。在 40 °C 操作條件下，感測電流訊號顯著提升至約 8 mA，幾乎為室溫條件下訊號強度的四倍。高溫操作所帶來的訊號增強，顯示系統具備更高的感測靈敏度與更低的偵測極限，此效應可歸因於有效活化能降低及反應動力學加速。此外，針對四種潛在干擾離子所進行的選擇性測試結果如圖 9(e) 所示，顯示本設計在升高操作溫度下仍能維持優異的選擇性與極低的偵測極限，亦充分展現其高溫耐受型汞離子感測平台之應用潛力。

## 七、平台應用 3: 高靈敏汞離子即時檢測應用

本研究進一步透過上述技術，發展出了一種基於分子篩的汞離子感測平台。分子篩可與金屬離子進行可逆錯合，其選擇性與親和力主要取決於其幾何構型與配位環境，已被廣泛應用於離子選擇性膜，<sup>(28)</sup> 並成功整合至離子選擇性電極 (ion selective electrodes, ISE)、<sup>(29, 30)</sup> 及

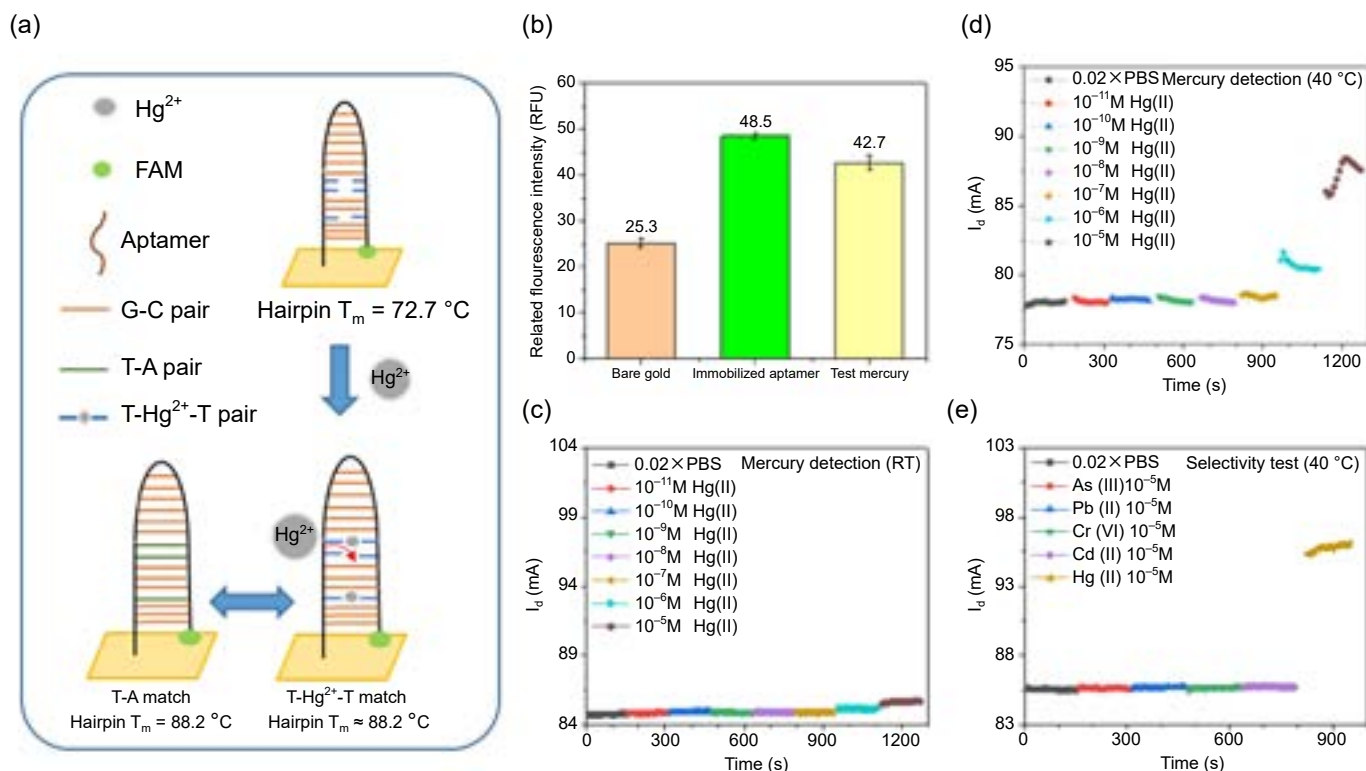


圖 9. (a) 汞離子檢測機制：適體結構隨汞離子的存在與否發生變化，形成髮夾結構。(b) 金表面功能化及髮夾形成時螢光減弱。(c) 室溫下汞離子測試期間的電流變化，顯示電流上升趨勢。(d) 實驗中  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  下觀察到增強的電流訊號。(e) 砷、鉛、鉻、鎘與汞離子的選擇性測試結果。

FET<sup>(31-34)</sup> 等感測平台中。本研究選用 (-) - (18-Crown-6) -2,3,11,12-tetracarboxylic acid 作為分子篩，其與  $Hg^{2+}$  的錯合行為及熱力學穩定性已在文獻中獲得充分驗證。<sup>(35-39)</sup>

## 7.1 全新設計之 DNA-based linker 固定分子篩於感測表面

為了將上述的分子篩固定於金電極表面，本研究設計一條短鏈 DNA 作為連接子，如圖 10(a) 所示，其序列為  $5'\text{-SS-ATA-NH}_2\text{-3'}$ ，dT-FAM。該 DNA 於 5' 端具二硫鍵，可穩定固定於金電極表面；3' 端則引入胺基 ( $\text{NH}_2$ )，以利後續與分子篩進行共價交聯，並於胸腺嘧啶鹼基上標記 FAM 螢光團，用於即時監控表面修飾狀態。在 DNA 與分子篩的接合步驟中，我們首先以  $0.1\text{ M MES}$  緩衝液配製溶液。待 EDC 與 Sulfo-NHS 回溫至室溫後，加入  $0.4\text{ mg EDC}$  與  $1.1\text{ mg Sulfo-NHS}$  至  $1\text{ mL}$  分子篩溶液中，於室溫下反應 15 分鐘以活化羧基。隨後將該反應液滴加至已固定 DNA 的感測晶片表面，並於室溫下反應 2 小時。完成表面固定化後就可以用此平台檢測環境之重金屬。

## 7.2 真實樣品測試

透過上述開發的平台，在本研究中，我們也對臺灣新竹頭前溪的水樣進行了汞離子分析。樣品前處理如圖 11(a) 所示，樣品首先通過  $0.45\text{ }\mu\text{m}$  膜過濾，以去除懸浮顆粒並避免測量干擾。在檢測過程中，使用電導率為  $401.1\text{ }\mu\text{S/cm}$  的  $0.02\text{ X PBS}$  作為基準溶液，其電導率與河水樣品的  $363.7\text{ }\mu\text{S/cm}$  非常接近，從而將電導差異對電流信號的影響降到最低。圖 11(b)

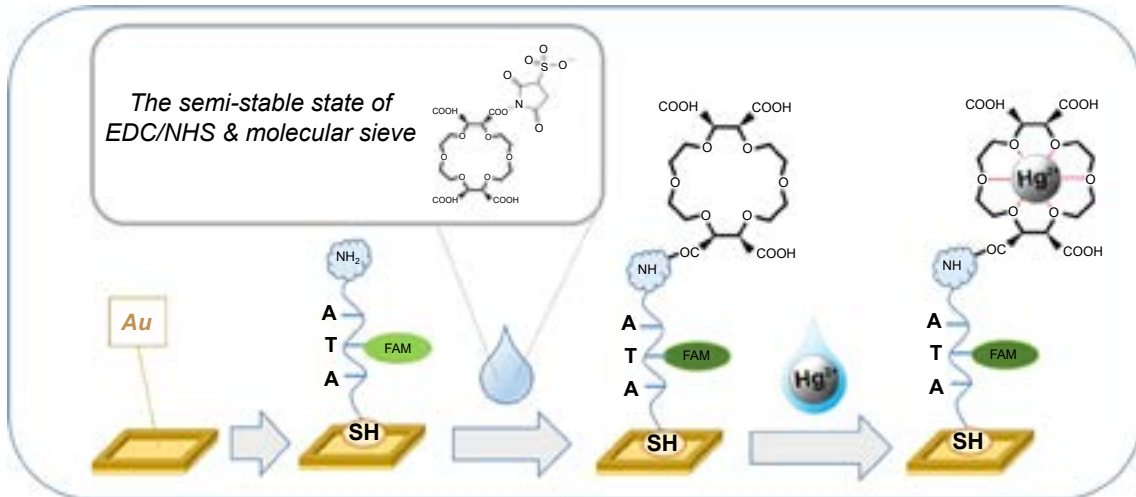


圖 10. 利用 EDC/sulfo-NHS 將分子篩透過 DNA 連接分子固定於金表面。

顯示了分子篩功能化感測器在河水樣品分析過程中的即時電流響應圖。透過將電流變化與校正曲線對比，估算出汞離子濃度為 0.095 ppb。此外，使用感應耦合電漿質譜法 (ICP-MS) 進行獨立分析測得汞濃度為 0.012 ppb，兩種方法結果高度一致，驗證了感測器的準確性。

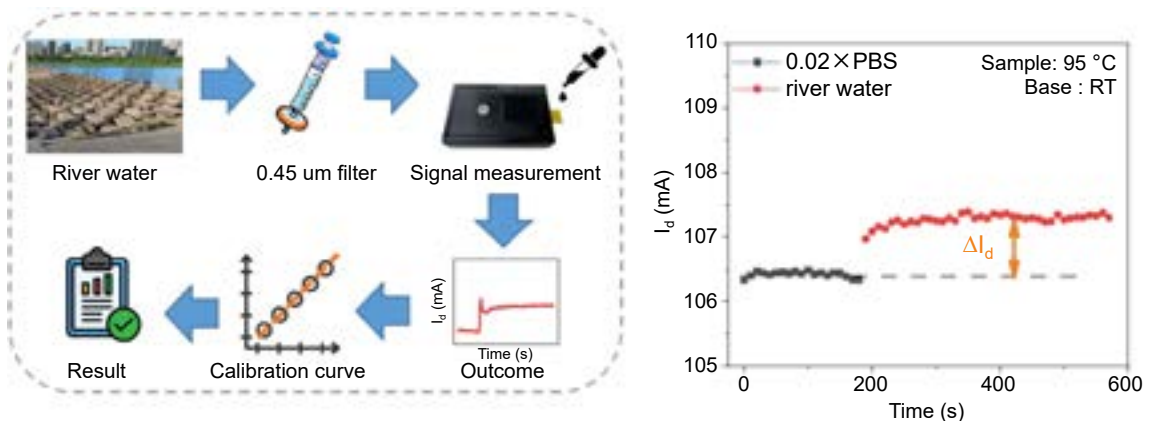


圖 11. (a) 河水樣品處理流程。(b) 河水檢測的即時信號曲線。

## 八、結論與展望

本研究成功開發一套以延伸閘極場效電晶體為核心之高靈敏多目標生醫與環境感測平台，並整合半導體製程、生物辨識分子設計與感測動力學，系統性驗證其於精準醫療與重金屬即時監測之應用潛力。在生醫應用上，以新生兒膽道閉鎖症為例，實現單滴血清中 MMP-7 的高靈敏即時偵測；透過適體固定化最佳化、電雙層感測機制與螢光-AI 輔助校正，有效補償晶片差異，使臨床血清預測結果與 ELISA 高度一致。在環境監測方面，提出基於耐溫髮夾適體與分子篩之汞離子感測策略，證實升溫可降低反應活化能並顯著提升靈敏度，最佳偵測極限達 pM 等級，且於河水樣品中與 ICP-MS 結果高度相符。整體而言，本研究建立一套具高準確度、強抗干擾與多目標擴充性的延伸閘極感測平台，為智慧化生醫診斷與即時環境監測之實際導入提供關鍵技術基礎。

## 參考資料

1. Aydin, S., Emre, E., Ugur, K., Aydin, M. A., Sahin, İ., Cinar, V., & Akbulut, T., *Journal of International Medical Research*, **53** (2), (2025).
2. Bretagne, S., *Clinical Microbiology and Infection*, **9** (6), 505 (2003).
3. Lee, C. T., Paulose, A. K., Kuo, T., Zeng, G. C., Lin, C. K., Cheng, Y. Y., ... & Wang, Y. L., *ECS Journal of Solid State Science and Technology*, **12** (7), 077005 (2023).
4. Chen, P. H., Huang, C. C., Wu, C. C., Chen, P. H., Tripathi, A., & Wang, Y. L., *Sensors and Actuators B: Chemical*, **357**, (2022).
5. Lin, C. K., Ku, C. M., Wu, C. C., Wu, Y. F., Chen, H. L., Hou, Y. J., ... & Wang, Y. L., *Chemical Engineering Journal*, **531**, 173939 (2026).
6. Yang, J., Carey, P., Ren, F., Wang, Y. L., Good, M. L., Jang, S., ... & Pearton, S. J., *Applied Physics Letters*, **111** (20), (2017).
7. Tsai, S.-Y.; Wang, J.-H.; Chen, P.-H.; Paulose, A. K.; Wang, Y.-L.; Chen, J.-C., *ECS Journal of Solid State Science and Technology*, **9** (11), 115017 (2020).
8. Liao, L.-W.; Chen, P.-H.; Tsai, S.-Y.; Tripathi, A.; Paulose, A. K.; Chang, S.-J.; Wang, Y.-L., *Biomicrofluidics*, **15** (2), 24106 (2021).
9. M. Elimelech, J. Gregory, X. Jia, R. A. Williams, in Part. Depos. Aggreg., Butterworth-Heinemann, Woburn, MA, USA, , pp. 9-32 (1995).
10. Sundaram, S. S.; Mack, C. L.; Feldman, A. G.; Sokol, R. J., *Liver Transplantation*, **23** (1), 96 (2017).
11. Hugh Thomas, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 68 (2018).
12. Nomden, M.; Beljaars, L.; Verkade, H. J.; Hulscher, J. B. F.; Olinga, P., *Frontiers of Medicine*, **21** (7), 617261 (2020).
13. Rohani, P., Mirrahimi, S. B., Bashirirad, H., Rahmani, P., Kamran, N., Alimadadi, H., ... & Sohoul, M. H., *BMC pediatrics*, **22** (1), 1 (2022).
14. Wu, J. F., Jeng, Y. M., Chen, H. L., Ni, Y. H., Hsu, H. Y., & Chang, M. H., *The Journal of pediatrics*, **208**, 30 (2019).
15. Lee, C. S., Ni, Y.H., Chen, H.L., Wu, J.F., Hsu, H.Y., Chien, Y. H., Lee, N.C., Hwu, W.L., Yen, T.A., Chua, H. H., Chen, Y.J., Wang, Y.L., Chang, M. H., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **76** (4), 418 (2023).
16. Sarkissian, G., Fergelot, P., Lamy, P. J., Patard, J. J., Culine, S., Jouin, P., ... & Darbouret, B., *Clinical chemistry*, **54** (3), 574 (2008).
17. Pyle, S. M.; Nocerino, J. M.; Deming, S. N.; Palasota, J. A.; Palasota, J. M.; Miller, E. L.; Hillman, D. C.; Kuharic, C. A.; Cole, W. H.; Fitzpatrick, P. M., *Environmental science & technology*, **30** (1), 204 (1995).
18. Nardi, E. P.; Evangelista, F. S.; Tormen, L.; Saint, T. D.; Curtius, A. J.; de Souza, S. S.; Barbosa Jr, F., *Food Chemistry*, **112** (3), 727 (2009).
19. Anastassopoulou, J., *Journal of Molecular Structure*, **651-653**, 19 (2003).
20. Clever, G. H.; Shionoya, M., *Coordination Chemistry Reviews*, **254** (19-20), 2391 (2010).
21. Muller, J., *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **13** (1), 2671 (2017).
22. Li, M.; Zhou, X.; Ding, W.; Guo, S.; Wu, N., *Biosensors and Bioelectronics*, **41**, 889 (2013).
23. Wang, S.-e.; Si, S., *Analytical Methods*, **5** (12), 2947 (2013).
24. Zhang, X.; Huang, C.; Jiang, Y.; Jiang, Y.; Shen, J.; Han, E., *Journal of agricultural and food chemistry*, **66** (38), 10106 (2018).
25. Misra, A.; Shahid, M., *Bioorganic & medicinal chemistry*, **17** (16), 5826 (2009).
26. Grunwell, J. R.; Glass, J. L.; Lacoste, T. D.; Deniz, A. A.; Chemla, D. S.; Schultz, P. G., *Journal of the American Chemical Society*, **123** (18), 4295 (2001).
27. Heinlein, T.; Knemeyer, J.-P.; Piestert, O.; Sauer, M., *The Journal of Physical Chemistry B*, **107** (31), 7957 (2003).
28. Sulthana, S. F.; Iqbal, U. M.; Suseela, S. B.; Anbazhagan, R.; Chinthaginjala, R.; Chitathuru, D.; Ahmad, I.; Kim, T.-h., *ACS Omega*, **9** (24), 25493 (2024).
29. Ghaemi, M.; Hajiaghababaei, L.; Tehrani, R. M.; Najafpour, J.; Shahvelayati, A. S., *Journal of Molecular Liquids*, **370**, 121043 (2023).
30. Alharthi, S. S.; Fallatah, A. M.; Al-Saidi, H. M., *Sensors*, **21** (9), 3020 (2021).
31. Wang, S.-L.; Sukesan, R.; Sarangadharan, I.; Wang, Y.-L., "FET based heavy metal ion sensor to detect mercury ion from waste water", 2019 20th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems & Eurosenors XXXIII (TRANSDUCERS & EUROSENSORS XXXIII), June 23-27, IEEE: pp 1270-1273 (2019).

32. Sukesan, R.; Chen, Y.-T.; Shahim, S.; Wang, S.-L.; Sarangadharan, I.; Wang, Y.-L., *Sensors*, **19** (9), 2209 (2019).
33. Huang, T.; Yeung, K. K.; Li, J.; Sun, H.; Alam, M. M.; Gao, Z., *Nanomaterials*, **12** (15), 2620 (2022).
34. Yan, L.; Zhang, Y.; Zhu, Z.; Liang, Y.; Xiao, M., *Nanomaterials*, **15** (6), 447 (2025).
35. Autschbach, J.; Igna, C. D.; Ziegler, T., *Journal of the American Chemical Society*, **125** (16), 4937 (2003).
36. Tikhonova, I. A.; Gribanyov, D. A.; Tugashov, K. I.; Dolgushin, F. M.; Smol'yakov, A. F.; Peregudov, A. S.; Klemenkova, Z. S.; Shur, V. B., *Organometallics*, **28** (22), 6567 (2009).
37. Holdt, H. J.; Muller, H.; Kelling, A.; Drexler, H. J.; Müller, T.; Schwarze, T.; Schilde, U.; Starke, I., *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, **632** (1), 114 (2006).
38. Williams, N. J.; Hancock, R. D.; Riebenspies, J. H.; Fernandes, M.; De Sousa, A. S., *Inorganic Chemistry*, **48** (24), 11724 (2009).
39. Tsuchiya, T.; Shimizu, T.; Hirabayashi, K.; Kamigata, *The Journal of Organic Chemistry*, **68** (9), 3480 (2003).

## 作者簡介

王玉麟先生為美國佛羅里達大學材料科學與工程博士，現為國立清華大學奈米工程與微系統研究所所長以及動力機械工程學系副系主任。現亦擔任中華民國化學感測器學會理事長，以及《ECS Journal of Solid-State Science and Technology》的 Technical Editor。

Yu-Lin Wang received his Ph.D. in Materials Science and Engineering from University of Florida. He is currently the Director of Institute of NanoEngineering and Microsystems, and the Vice Chairman of Department of Power Mechanical Engineering at National Tsing Hua University. He also serves as the President of the Association of Chemical Sensors in Taiwan and as a Technical Editor of the ECS Journal of Solid-State Science and Technology.

林家楷現為國立清華大學奈米工程與微系統研究所博士生。

Chia Kai Lin is currently a Ph.D. student in the Institute of Nano Engineering and Microsystems at National Tsing Hua University.

# 創新電雙層式電化學感測元件架構及應用

## Innovative Electric Double Layer Electrochemical Sensing Architecture and Applications

王虹翔、謝秋哲、薛孝廷、林致廷

Hung-Hsiang Wang, Qiuzhe Xie, Hsiao-Ting Hsueh, Chih-Ting Lin

在生醫感測領域中，固液介面之電化學特性扮演著關鍵角色。雖然電雙層 (electric double layer) 電容變化可作為無標記檢測之物理基礎，但傳統技術往往受限於德拜屏蔽效應 (debye screening effect) 與溶液離子雜訊，難以在生理環境下精準捕捉微量生物分子訊號，導致在生物分子檢測應用上，還是以電化學阻抗圖譜 (electrochemical impedance spectroscopy) 為主要應用技術。為突破此物理極限，本文將聚焦於「奈米間隙」結構之發展，透過奈微米製程技術將電極間距縮小至亞微米尺度，迫使電訊號路徑由傳統水體路徑 (bulk water) 轉移至受表面電位主導之「近表面路徑」(solid-liquid surface)，有效克服離子屏蔽干擾。在工程實現上，為解決平面奈微米製程之量產瓶頸，具備垂直堆疊結構之「微井陣列 (microwell array, MWA)」應運而生。該架構利用半導體薄膜沉積技術定義奈米間隙，並藉由微井幾何產生之不對稱邊緣效應，將檢測極限可提升至數百飛摩爾 (fM) 等級。此外，針對介面長期穩定性難題，本文亦探討了氨基矽烷修飾層之失效機制，指出「去質子化」引發之自我催化水解為訊號漂移主因，並介紹「後固化質子化策略」作為解決方案。此系列技術整合了物理機制驗證、製程結構創新與表面化學工程，為發展下一代低成本、高可靠度之定點照護檢測 (point-of-care technologies, POCT) 系統提供了完整之技術路徑。

The solid-liquid interface plays an important role in electro-chemical responses, especially in the biomedical sensing applications. Although the capacitance change of electrical double layer (EDL) can be a good indication of label-free biomolecular reaction on the surface, capacitive measurements have limitations of debye screening effects at solid-liquid interface and ionic noise in solutions. It can not perform a good sensing performance at low-concentration biomolecular targets. Therefore, electrochemical impedance spectroscopy (EIS) has been a major technique in biomolecular sensing applications. However, the complicated interface-circuit design and device fabrication still hurdle implementations in point-of-care technologies (POCT). Utilizing the nano-micro fabrication technologies, in this work, we focus at the development of nano-gap device structure to overcome the above constrains. Based on the nano-gap dielectric structure, the sensing

signal path is transferred from bulk-water path to near-surface path, i.e., at the solid-liquid surface to conquer the the debye screen effects. At the same time, vertical-stack microwell array (VSMWA) design is introduced to overcome the cost issue in nano-scale lithography for mass productions. Based on the design, the asymmetric edge effect within the VSMWA promotes the limit of detection to few hundreds of fM. Different from traditional electrode-surface modification, in addition, this work also investigates the stability issue of aminosilane modification. To overcome the problem of deprotonation-induced hydrolysis, the post-curing protonation strategy is introduced. In summary, this work introduces physical-model validation, device-design innovation, and surface-modification improvement to next-generation low-cost and high-reliability POCT applications.

## 一、前言

在生醫檢測與臨床診斷領域，如何實現對生物分子 (如蛋白質、核酸) 的無標記 (label-free)、高靈敏度即時偵測，一直是感測技術發展的核心挑戰<sup>(1)</sup>。而相關感測技術重要的是如何將生物分子的反應轉換為可以讀取的光電訊號，傳統的螢光標記方法雖然提供了極佳的解方，但是在以病人為中心的醫療照護上有其限制，而以電化學機制為主之方法配合近年蓬勃發展的行動化平台架構則有極佳的潛力應用於相關醫療照護產業之中，而相關電化學機制主要的研發重點即在於電雙層 (electric double layer, EDL) 的影響。電雙層為在固液介面處，不同相之間的電位差建立了一個基本的介面特徵，而圍繞在此物理基本特性上有不少相關的工程應用研發，例如電滲 (electroosmosis) 和電泳 (electrophoresis)。進一步的說明，電雙層是由液相中的離子重新分佈所產生，這種離子重新分佈會在電學上屏蔽固體表面電荷，使介面呈現中性<sup>(2)</sup>。而在電化學感測方法上，電化學阻抗譜 (electrochemical impedance spectroscopy, EIS) 技術是廣為使用的方法之一，其即是透過量測固液介面的電雙層電容 (electric double layer capacitance, EDLC) 變化，能直接反映目標分子的結合事件，無需額外的化學標記。其中，電雙層與表面電位高度相關，且在電化學模式中可被建模為電容器，藉由此特性可以透過外部電位場或表面修飾來控制電雙層，進而開發各種應用<sup>(3)</sup>。然而，傳統電化學電極面臨著「屏蔽效應」的物理限制，在生理鹽水濃度下，電雙層極薄，導致溶液中的背景離子訊號往往掩蓋了表面的微小變化，此外，傳統電化學模型對於電極表面塗層的基本假設為均勻且均質之特性，這亦面臨表面改質及生物分子塗不均勻化的挑戰。為了突破相關限制，本文的研究聚焦於電極結構的奈米幾何構型與表面化學性質的精準控制，透過縮小電極間距至奈米尺度，可使電流訊號路徑從體溶液 (bulk solution) 轉移至受表面電位主導的「近表面路徑 (near-surface path)」<sup>(4)</sup>，這樣即可以使相關量測訊號精準地僅針對電雙層電容的變化進行量測。

## 二、共平面奈米間隙結構驗證與應用

### 2.1 量測系統架構與實務操作流程

為精確捕捉奈米間隙中微弱的表面電位變化，本研究在量測系統與儀器工程上整合具備高解析度的商用電化學分析儀，BioLOGIC 公司的 SP-150 恆電位儀。在電極架構上，本研究捨棄了傳統電化學常用的「三電極系統 (包含工作、參考與輔助電極)」，改採「雙電

極 (two-electrode) 量測組態」。在傳統三電極設定中，本體溶液的電位會被參考電極固定，導致主要的電壓降發生在電極頂部的德拜層 (Debye layer)，進而使本體溶液路徑主導電化學反應，削弱了近表面路徑的效應。採用雙電極系統 (一端為工作電極，另一端為對電極)，系統能直接測量跨越工作電極至電解液，再至對電極的電壓降，從而有效分離並探究由間隙表面電位所調控的元件特性。此外，為了避免環境中的電磁干擾 (electromagnetic interference, EMI) 淹沒奈米級距的電流，所有的晶片探測與量測儀器皆嚴格配置於法拉第籠 (Faraday cage) 內進行。量測時，頻率掃描範圍設定為 0.1 Hz 至 10 kHz，並施加 10 mV 的正弦波振幅。為了精確讀取極微小的訊號，該儀器配備了低電流模組，其電流解析度高達 76 飛安培 (femtoampere)，並透過 EC-Lab 軟體進行數據擷取與圖表繪製。

## 2.2 核心原理：重塑電流路徑的幾何效應

為了滿足檢測微小表面電位變化的需求，研究首先挑戰了傳統電極的幾何極限。傳統的指叉電極 (interdigitated electrodes) 的間距尺寸通常大於 10 微米，其電化學訊號主要流經阻抗較低的本體溶液 (bulk solution path)，這導致表面電位的微弱變化極易被背景訊號干擾<sup>(5)</sup>。若是將電極尺寸進一步地微縮至約 200 奈米，此時，有別於傳統指叉電極的訊號途徑 (single path)，此時電化學訊號將因為電場分布而主要經過於近表面路徑，達到僅量測電雙層變化的目的，由於近表面電路徑與表面特性狀態高度相關，因此可以利用元件設計來增加近表面電路徑相對於本體溶液路徑的貢獻，進而提高量測訊號的靈敏度。相關設計與製作之元件，如圖 1(a)，顯示了製造的奈米間隙元件的光學影像。兩個電極之間的間隙寬度為 200 奈米、電極高度約為 20 奈米，相關電極高度尺寸的設計主要與抗體的長度相關，因此，所提出的電雙層電容測量的基本概念即是基於設計電極間隙的奈米尺寸和電極高度。為了透過實驗證明基本的電化學特性，研究使用標準電化學阻抗頻譜方法來驗證所製造的共平面奈米間隙元件，並以雙電極設置進行電化學測量，包括阻抗和隨後的循環伏安法 (cyclic voltammetry, CV) 測量。

電化學阻抗頻譜結果，如圖 1(b) 所示，電雙層電容的貢獻主要出現在低頻 (<100~Hz)，而溶液電阻主要出現在高頻 (> 100 Hz)。為了進一步驗證所提出的奈米間隙共平面電極中近表面貢獻的概念，圖 1(c) 展示了電容與電阻變化在不同間隙寬度之下的實驗關係。電容與電阻變化是由不同的表面官能基引起的，即從醛基 (中性) 變為羧基 (帶負電)。隨著間隙距離減小，測得的醛基連接表面與羧基連接表面之間的電容變化率增加。另一方面，電阻變化率顯示出相反的趨勢。針對所製作的元件提出一等效電路模型，其中包括傳統電化學路徑和提出的近表面電路徑，如圖 1(d) 上半部電路路徑所示。進一步地說明，在傳統電化學路徑中，遵循 Randles 模型，且該路徑取決於電極表面電位而非間隙表面電位。另一方面，對於提出的近表面電路徑 (圖 1(d) 下半部電路路徑)，其靠近由奈米間隙之介電層表面電位所產生的電雙層。此一介電層表面電位的變化會引起奈米間隙表面上方電雙層內的離子重新分佈。因此，與本體溶液路徑相比，近表面路徑具有由奈米間隙表面電位誘導的不同離子濃度分佈的訊號。這導致近表面電阻和由電極側壁的德拜長度 (Debye length) 產生的有效電容隨著奈米間隙表面電位的變化而變化。因此，隨著間隙寬度的減小，這種近表面德拜模型的效應在實驗電容／電阻變化結果中變得明顯<sup>(6)</sup>。針對奈米間隙之 EIS 分析，建議實務操作時將訊號擷取頻段鎖定於 100 Hz 以下之低頻區間，藉此最大化電雙層電容之訊號佔比。

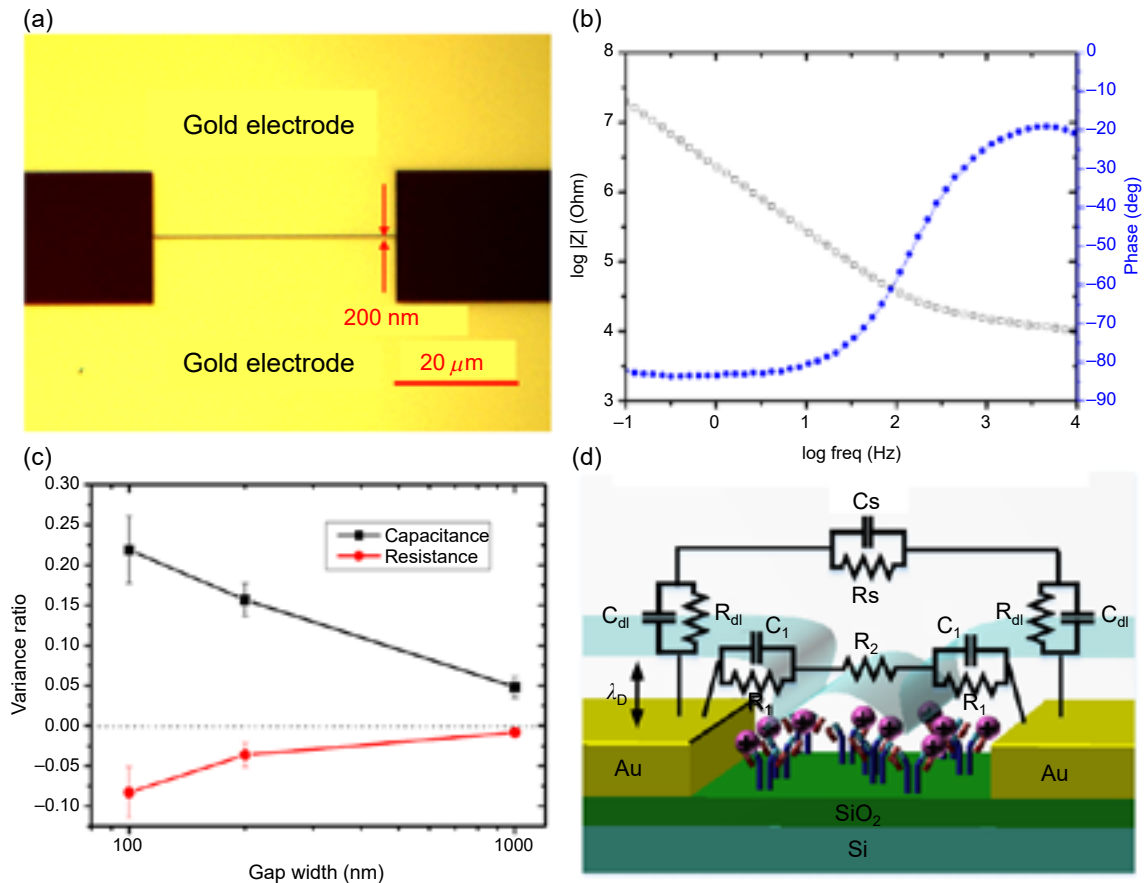


圖 1. 平面奈米間隙元件之 (a) 金電極結構光學影像。(b) 阻抗頻譜分析之波德圖。(c) 間隙尺寸效應驗證。(d) 等效電路模型。<sup>(6)</sup>

### 2.3 表面電位調控機制與心肌肌鈣蛋白 T 檢測應用

進一步利用本研究所開發的平面奈米間隙元件，可透過監測表面電荷的變化來分析生化反應。為了驗證此一量測機制，奈米間隙中的介電層表面化學修飾程序為將間隙表面的官能基從帶正電的胺基 (aminopropyltrimethylmethoxysilane, APDMMS)，轉變為中性的醛基 (glutaraldehyde)，最後轉變為帶負電的羧基 (3-aminobenzoic acid)。實驗結果顯示無論表面修飾呈現正電或負電，相較於中性表面，所測得的電容值均呈現上升趨勢。此結果證實，在奈米間隙的近表面空間中，電雙層電容的變化主要由表面電荷的數量驅動，而非其極性，此一結果確立該元件可以作為帶電生物分子檢測平台的物理基礎。

在實際應用層面，進一步地使用所設計的共平面奈米間隙元件成功實現了對心肌梗塞關鍵生物標記中的心肌肌鈣蛋白 T 的檢測 (cardiac troponin T, cTnT)。針對心肌肌鈣蛋白 T 濃度的動態監測，本研究使用 Agilent B1500A 元件參數分析儀進行雙電極循環伏安法量測。操作時，電壓掃描範圍限制在  $-0.1\text{ V}$  至  $0.1\text{ V}$  的微小區間，掃描速率設定為  $400\text{ mV/min}$ ，步階電壓為  $2\text{ mV}$ 。此微小電壓範圍的設定能將電極表面非預期的氧化還原反應降至最低，避免干擾真正的表面電位變化。在數據處理上，等效電容值是透過將循環伏安法量測到的「平均電流」除以「掃描速率」計算得出。隨後，利用公式  $R(\%) = (C' - C_0)/C_0$  計算出處理前後

的電容變異率 (capacitance variance ratio)，以此作為圖表的標準化的縱座標。如圖 2 所示，在低離子強度的稀釋磷酸鹽緩衝液 ( $0.01 \times \text{PBS}$ ) 環境下，該感測器展現了良好的靈敏度，其中對於抗前腦利鈉肽抗體 (proBNP) 的實驗亦驗證相關量測訊號確實與 Ab-cTnT 和 cTnT 的結合所產生，其檢測極限可低於  $100 \text{ pg/ml}$ ，且在  $100 \text{ pg/ml}$  至  $1 \text{ ug/ml}$  的濃度範圍內具備良好的動態響應<sup>(6)</sup>。

在進行無標記之表面電荷檢測時，循環伏安法掃描應將操作電壓限制於正負  $0.1 \text{ V}$  之非氧化還原範圍內。透過上述之「電流－電容」轉換演算法，可穩定萃取出微量生物標記濃度，此方法具備直接寫入微型化讀取電路之潛力。

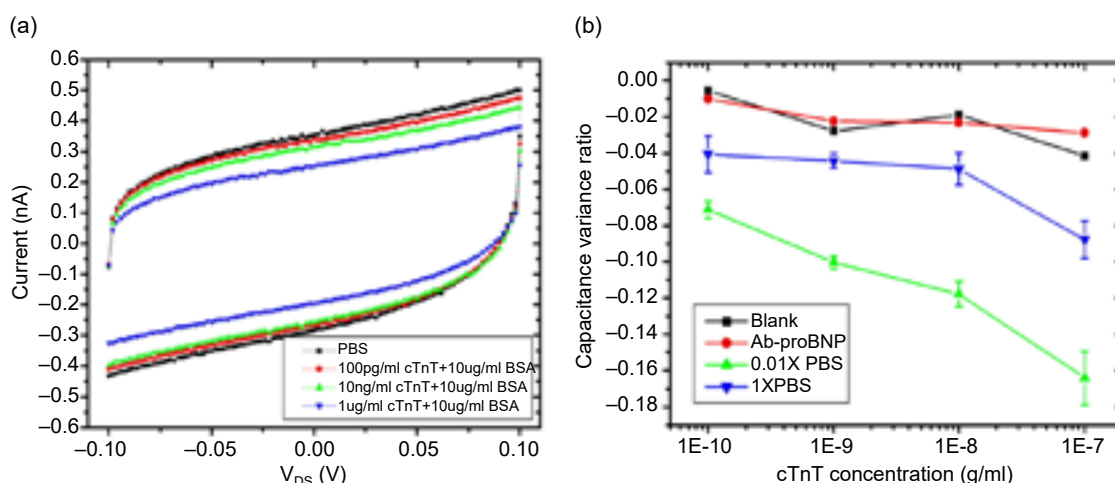


圖 2. (a) 不同 cTnT 濃度下的循環伏安響應曲線。(b) 電容變化率與 cTnT 濃度在不同背景溶液下的線性關係。<sup>(6)</sup>

## 2.4 突破傳統電化學限制之實務優勢

本研究提出的平面奈米間隙增量雙層電容技術，相較於傳統電化學阻抗或電容分析方法，在系統架構、精準度與實用性上展現出顯著的改善幅度與實務價值。首先，在量測精準度與訊噪比 (signal-to-noise ratio, SNR) 的提升上，傳統電化學感測器多將目標分子塗覆於電極正上方作為絕緣層，容易因分子分佈不均而導致感測訊號劣化。本技術則將生物探針固定於奈米間隙的介電層表面，由於量測的電學參數是表面電荷的整體積分，從根本上緩解了塗層均勻性的限制，能更精準地反映真實的表面電位變化。其次，在系統架構與微縮潛力方面，傳統三電極系統高度仰賴體積龐大且需定期補充溶液維護的標準參考電極 (如  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  氯化銀電極)，限制了感測器晶片化的可能性。本研究所採用之雙電極奈米架構成功免除了參考電極的需求，為未來整合至可攜式診斷儀器或微流體晶片系統 (lab-on-a-chip) 提供體積優勢。最後，過去欲量測固液介面的表面電位，往往需依賴昂貴且操作繁瑣的凱爾文探針力顯微鏡 (Kelvin probe force microscope, KPFM) 或複雜的電滲遷移率設備，難以進行原位 (*In-situ*) 即時監測。本技術透過簡單的平面電極設計搭配基礎的循環伏安法量測，成功提出一種具備即時、低成本且易於操作特性的表面電位監測新穎途徑，提升其作為新型生醫量測技術的工程實用性。

### 三、垂直微井陣列結構的研發與應用

#### 3.1 結構轉型：從二維微影到三維堆疊

儘管平面奈米間隙結構在物理機制上成功驗證了近表面路徑的靈敏度優勢，然而，在奈米尺度實現精確的電極成形和對準對於低成本和量產製造仍然是一個重大挑戰。為突破此瓶頸，本研究後續提出了一種「微井陣列 (microwell array, MWA)」架構，將電極設計從二維平面轉向三維垂直堆疊。如圖 3 所示，該結構由上電極 (top electrode, TE)、下電極 (bottom electrode, BE) 以及位於中間的二氧化矽介電層組成。此設計的核心創新在於將「奈米間隙」的定義權從微影技術的解析度轉移至薄膜沉積製程的厚度控制。利用電漿輔助化學氣相沉積 (plasma-enhanced chemical vapor deposition, PECVD) 技術，可以精準控制介電層厚度，從而實現了奈米尺度間隙的低成本與量產製造<sup>(7)</sup>。同時，在垂直微孔結構中，無論介電層 (即電極間距) 縮得多薄，都不會影響溶液進入直徑約 3 微米的微孔的能力，解決奈米間隙的流體滲透限制，確保處理微小樣品體積時的可靠性。

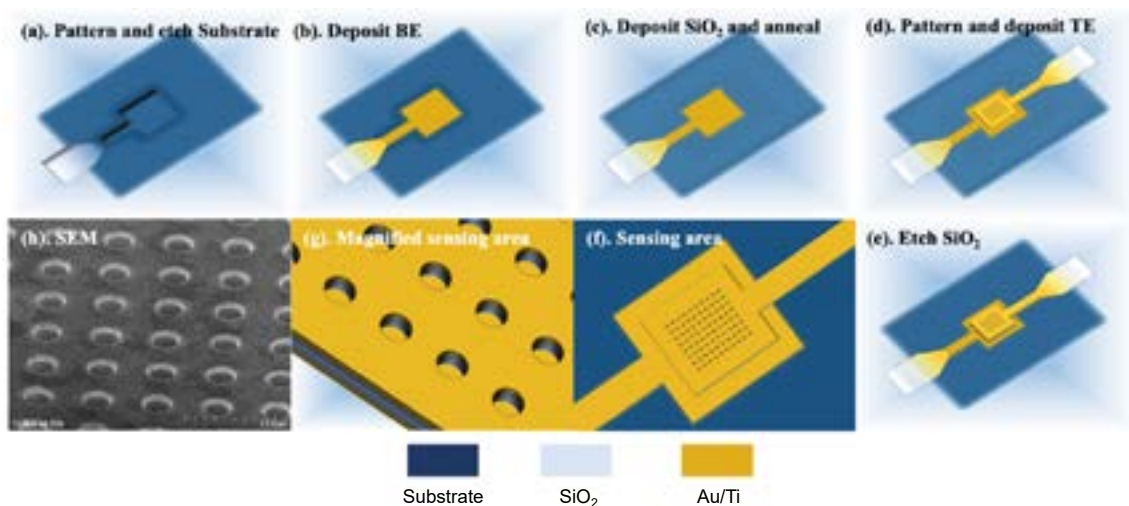


圖 3. 元件之製程流程示意圖與掃描式電子顯微鏡 (SEM) 影像。<sup>(7)</sup>

#### 3.2 關鍵製程優化：基板蝕刻與快速熱退火

在金屬-絕緣體-金屬 (metal-insulator-metal, MIM) 結構中，當介電層厚度縮減至奈米尺度時，電極表面的微小粗糙度極易導致漏電流增加甚至短路，嚴重影響元件良率<sup>(8)</sup>。為了提升元件的可靠度，本研究導入了兩項關鍵製程技術。首先是「基板蝕刻 (substrate etching)」，如圖 3 製程示意圖所示，在沉積下電極前，先利用電感耦合電漿 (inductively coupled plasma, ICP) 蝕刻矽基板，形成凹槽以嵌入下電極，使其表面與基板齊平。此平坦化步驟消除了電極邊緣的突起，確保後續沉積的超薄二氧化矽層均勻覆蓋。實驗統計顯示，經過基板蝕刻處理後，240 奈米厚度元件的可靠度顯著提升。其次，針對電漿輔助化學氣相沉積所造成的薄膜緻密性不足問題，引入了 350 °C 的快速熱退火 (rapid thermal annealing, RTA) 處理。電性測量結果證實，快速熱退火處理有效修補了氧化層內部的缺陷，使元件電容值的一致性提升了 379 倍，變異係數從 2.75E-2 降至 2.12E-3。相對變異性的降低表明快速熱退火改善了介電性能，而不影響薄膜的均勻性。通過應用這些製造策略，可以實現奈米薄介電層的可靠性。

### 3.3 物理機制改善：不對稱邊緣效應

垂直堆疊結構不僅解決了製造難題，更在物理機制上帶來了額外的訊號增強優勢。為了探討其電場分佈特性，本研究利用有限元素分析 (finite element analysis, FEA) 建立了微井陣列平面電極的截面模型 (如圖 4(a) 與圖 4(b) 所示)，並系統性地對比了兩者在不同電極間距下的電流密度分佈。模擬結果顯示，當電極間距設定為 500 奈米時，微井陣列結構展現出獨特的「不對稱邊緣效應 (asymmetric edge effect)」，如電流密度熱圖，圖 4(c) 所示，因為微井陣列上下電極在垂直方向上的幾何不對稱性，電場被強烈束縛並聚焦在微井內部的介電層轉角區域，形成顯著的高電流密度區。相對地，平面電極 (圖 4(d)) 的電場分佈則較為發散。進一步的量化分析如圖 4(e) 所示，該圖展示最大電流密度隨電極間距變化的趨勢。結果顯示，在相同的 50 奈米間距下，微井陣列的最大電流密度約為平面電極的兩倍。這意味著微井陣列結構能更有效地將電場集中於生物分子結合的感測表面，從而顯著提升感測靈敏度。實驗結果亦證實了此模擬預測：隨著介電層厚度從 240 奈米減薄至 60 奈米，由表面修飾引起的電容變化率從 9.84% 大幅提升至超過 50%(7)。模擬與實驗皆證實，微井陣列在任何給定的間距下，其近表面電流密度都顯著高於傳統平面電極，展現出「邊緣場效應 (fringing field effect)」。

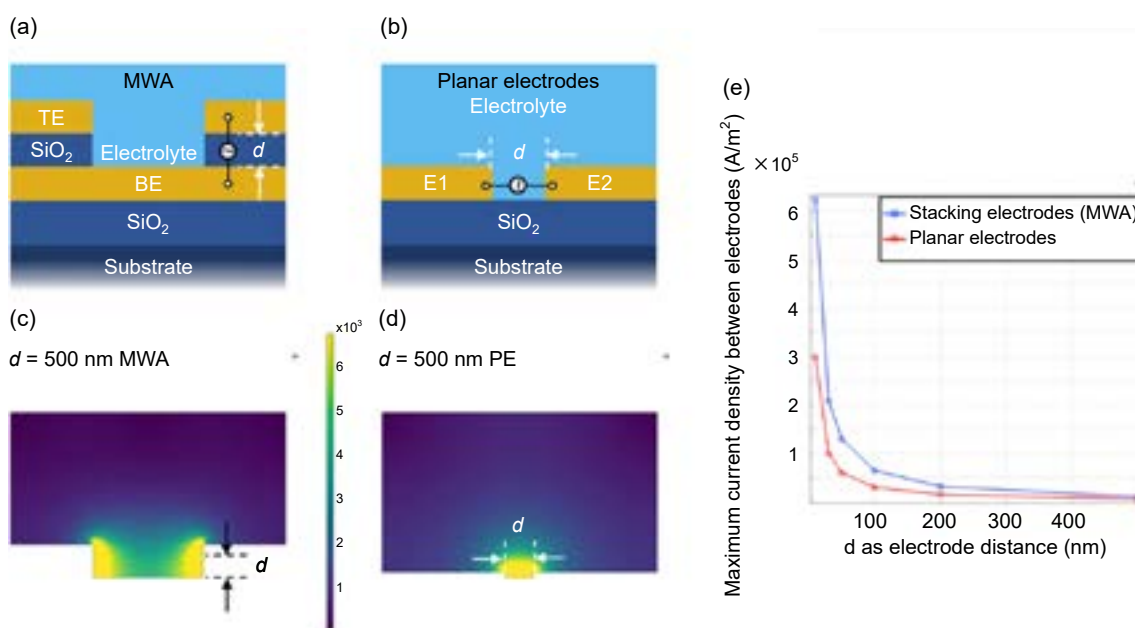


圖 4. 微井陣列與平面電極之模擬比較。(a, b) 截面模型示意圖。(c, d) 間距 500 奈米時之電流密度分佈熱力圖。(e) 最大電流密度與電極間距之關係圖。(7)

### 3.4 系統架構與量測參數最佳化

在微井陣列感測器的實務量測上，整體系統架構相對單純且易於操作。感測區域的核心物理量—電雙層 (EDL) 電容變化，是利用商用之高精度恆電位儀 (CHI614D potentiostat, CH Instruments, Inc.) 進行量測。在系統配置上，有別於傳統需浸泡於大體積溶液的測量方式，操作者僅需將微量待測液滴加於晶片表面，並對微井陣列結構的「上電極」與「下電極」分別施加偏壓 (bias voltages)，即可進行雙電極訊號擷取。此外，為確認介電層側壁之表面修飾狀態，研究中亦搭配商用之克耳文探針力顯微鏡 (Kelvin probe force microscope, KPFM) 進

行表面電位之交叉驗證。

在圖表與數據萃取流程上，延續前章所述之等效電容與變異率計算方法，針對微井陣列特殊之三維垂直結構，本系統在實務操作上進一步導入了七步協議 (seven-step protocol) 以精確界定元件之電化學窗口 (electrochemical window, ECW)。透過此標準化協議，能有效找出最適合該微井陣列之循環伏安法掃描速率，避免非預期的法拉第反應干擾純電雙層之量測。綜上所述，在微井陣列的幾何設計實務上，可兼顧邊緣場效應的訊號放大率以及薄膜沉積之高良率，並在量測前執行電化學窗口之校準協議，以確保微量生醫檢測下訊號讀取之高精度度。

### 3.5 生物分子驗證：Avidin 與 Streptavidin 之偵測極限

為了驗證微井陣列平台在生物分子檢測上的效能，本研究選用了具備高親和力的生物素-抗生物素蛋白 (Biotin-Avidin) 系統進行測試。將微井陣列側壁的介電層表面修飾上 Biotin 後，分別對 Avidin 與 Streptavidin 進行檢測。如圖 5 所示，該感測器展現了相當優秀的線性偵測範圍 (15 fM 至 150 pM) 與突出的檢測極限：Avidin 為 120 fM，Streptavidin 為 1.76 pM。值得注意的是，Avidin (等電點  $pI = 10$ ) 在中性緩衝液中帶強正電，而 Streptavidin ( $pI = 5-6$ ) 則接近中性，這有可能是造成此一奈米間隙元件量測兩者在檢測極限的差別，實驗數據顯示，濃度為 150 pM 時，Avidin 引起的訊號變化率 (約 8%) 顯著高於 Streptavidin (約 3.65%)，即可說明該技術基於表面電荷偵測的物理本質。此外，在抗干擾測試中，即使在高濃度 (150  $\mu\text{M}$ ，約 1%) 的牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) 存在下，感測器的背景訊號變化僅為 0.929%，顯示出優異的選擇性<sup>(7)</sup>。總結而言，微井陣列成功克服了傳統平面奈米電極在製程成本、訊號強度與流體操作上的三大物理與工程限制，展現其實務應用價值。

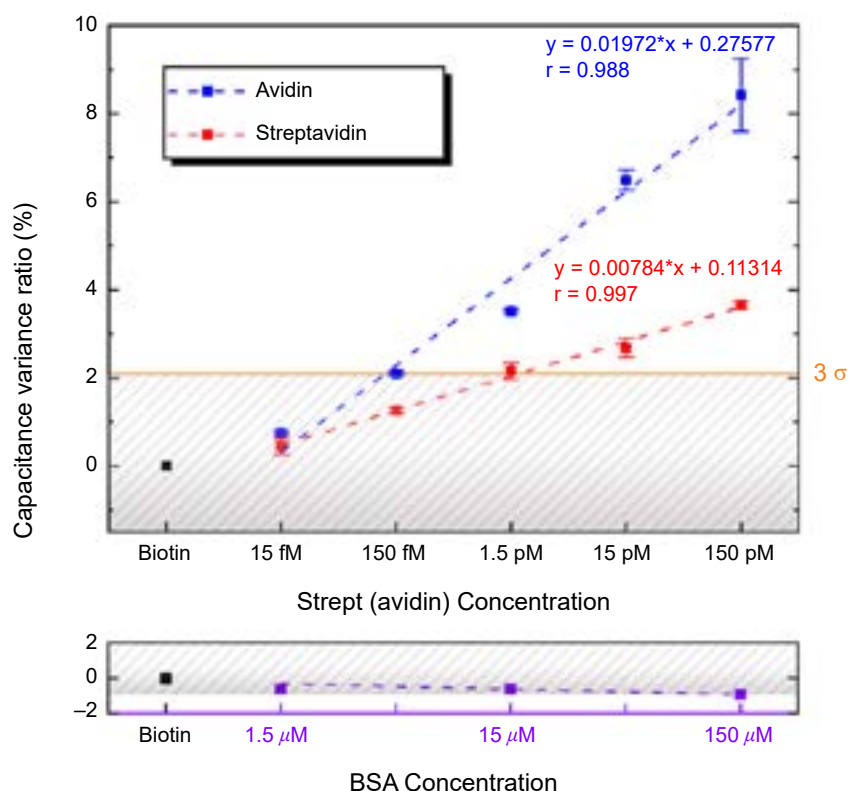


圖 5. Avidin 與 Streptavidin 之檢測校正曲線。<sup>(7)</sup>

## 四、表面改質改善：矽烷化機制與電荷態調控策略

### 4.1 即時監測實驗設計

本階段之核心前端感測元件採用前章節提出的客製化垂直微孔感測器，其主動感測區域包含了約 10,000 個由微影定義的微孔，每個微孔直徑僅約 3 微米、深度為 160 奈米。在量測儀器搭配上，同樣使用商用恆電位儀 (CHI614D potentiostat, CH Instruments, Inc.)。針對不同的監測需求，系統採用了兩種量測模式：首先是循環伏安法 (cyclic voltammetry, CV)，用於監測中長期的表面電荷狀態變化，其操作參數嚴格限制於正負 75 mV 的微小電化學窗口，掃描速率設定為 80 mV/s，並使用  $0.01 \times \text{PBS}$  作為電解質以降低背景離子干擾；其次為時間依賴性阻抗量測，為了即時捕捉水解過程中的瞬態電荷波動，系統在 15 Hz 的固定低頻與 5 mV 的微小激發振幅下，以每 2 秒的高解析度連續記錄阻抗數據。各項實驗擷取原始電容數據後，皆透過電腦端進行常規的正規化運算，以電容變異率作為各類圖表的標準化縱座標。

### 4.2 胺基矽烷之水解不穩定性與訊號漂移機制

在非法拉第電化學感測器的開發中，介面化學穩定性是決定元件長期可靠度的關鍵因素。胺基矽烷 (aminosilane)，如 3-氨丙基三乙氧基矽烷 (APTES) 與 N-( $\beta$ -氨乙基)- $\gamma$ -氨丙基三乙氧基矽烷 (AEAPTES)，因具備連接無機基板與生物分子的雙功能特性，被廣泛應用於表面修飾<sup>(9)</sup>。然而，此類分子在水溶液環境中存在本質上的不穩定性，易發生水解反應導致自組裝單分子層 (self-assembled monolayers, SAMs) 的結構崩解或脫落，進而引發感測器基線訊號的顯著漂移<sup>(10)</sup>。為了釐清此失效機制，本研究利用前述發展之微陣列感測器監測了修飾過程中的表面電荷演變。實驗發現，傳統製程中用於提升膜層緻密度的 100 °C 高溫固化 (curing) 步驟，會促使矽烷末端的質子化胺基 ( $-\text{NH}_3^+$ ) 發生去質子化 (deprotonation)，轉變為電中性的胺基 ( $-\text{NH}_2$ )<sup>(11)</sup>。實驗結果如圖 6 所示，APTES 與 AEAPTES 隨著固化時間增加，由循環伏安法測得的電容變化率 (紅線) 與由克耳文探針力顯微鏡測得的表面電位 (藍線) 均呈現下降趨勢，證實了表面正電荷的流失<sup>(12)</sup>。

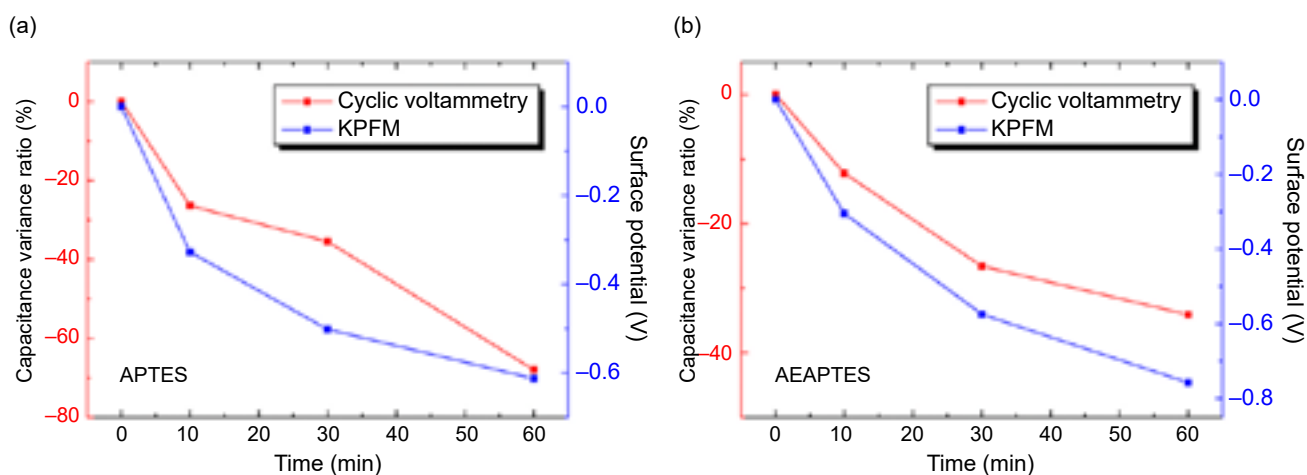


圖 6. (a) APTES 與 (b) AEAPTES 高溫固化過程中胺基矽烷之電荷態演變。<sup>(12)</sup>

進一步經由化學機制的分析可以知道，中性胺基具有親核性 (nucleophilic)，由於分子鏈的柔性，其易反折並對自身分子根部的矽原子形成五圓環過渡態，進而催化矽氧鍵 (Si-O-

Si) 的水解斷裂<sup>(13)</sup>。此「自我催化水解 (self-catalytic hydrolysis)」效應解釋了為何經固化處理的矽烷層在接觸水環境後仍會發生快速降解<sup>(14)</sup>。如圖 7 的即時阻抗監測結果所示，針對固化後的胺基矽烷層 AEAPTES (紅線) 與 APTES (藍線) 在不同水溶液環境下的電荷動態進行了分析。如圖 7(a) 所示，當置於去離子水環境中時，的虛部阻抗變異率呈現正向增加的趨勢。這表明表面正在發生持續性的水解反應 (hydrolysis)，固化過程中去質子化的胺基與矽氧烷鍵結受到水分子的攻擊而降解，導致感測器介面不穩定。值得注意的是，AEAPTES 雖然訊號漂移較快，但能比 APTES 更快達到相對穩定狀態。相對地，如圖 7(b) 所示，當將樣品置於 1×PBS 溶液中時，阻抗訊號呈現顯著的下降趨勢 (負變異率)。這是因為 PBS 提供了緩衝環境，促使表面中性的胺基發生再質子化 (re-protonation)，表面正電荷密度增加導致阻抗降低。其中，AEAPTES 因分子鏈上含有兩個可質子化的胺基，其阻抗下降幅度 (約 30%) 幾乎是 APTES 的兩倍，證實了其具備更高的電荷調控能力。

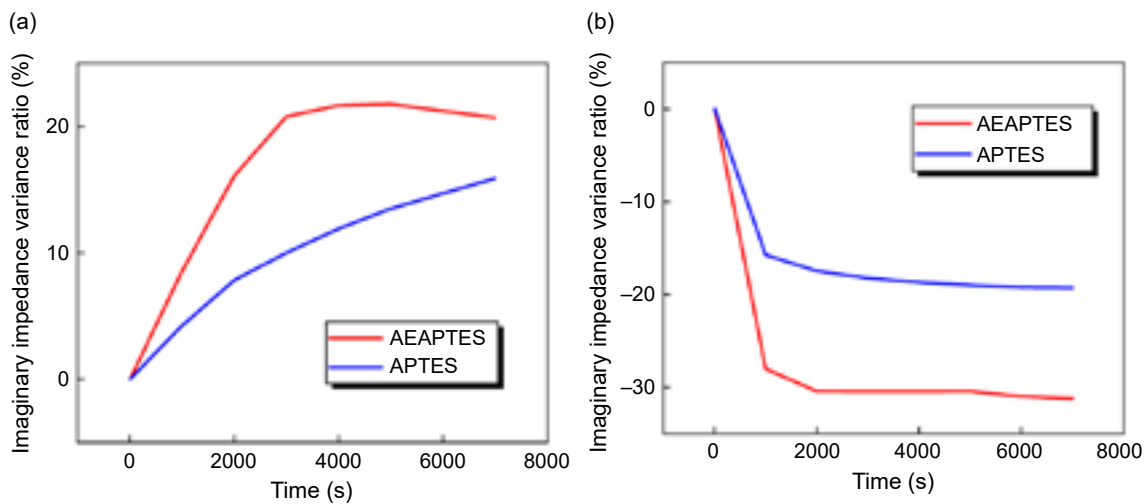


圖 7. 胺基矽烷 AEAPTES (紅線) 與 APTES (藍線) 在 (a) 在去離子水環境中的水解測試與 (b) 在 1×PBS 環境中質子化過程的阻抗變異率隨時間變化。<sup>(12)</sup>

### 4.3 後固化質子化策略與穩定性驗證

針對胺基去質子化引發的不穩定性，研究團隊提出了一種「後固化質子化 (post-curing protonation)」策略。該方法是在固化步驟後，將晶片浸泡於 1×PBS 緩衝液 (pH 7.4) 中。PBS 環境中的質子能使表面中性的胺基 (-NH<sub>2</sub>) 重新轉化為帶正電的銨基 (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)，質子化後的銨基因帶有正電荷，不再具備親核攻擊能力，且基團間的靜電排斥作用有助於維持分子鏈的伸展構型，從而有效阻斷了自我催化水解的路徑，使結構趨於穩定。為了量化驗證此策略對感測器穩定性的提升，本研究進行了嚴苛的 60 °C 加速老化測試。如圖 8 所示，未經質子化處理的感測器 (黑線) 在 1 小時內電容值劇烈下降了 43.4%，顯示矽烷膜層嚴重崩解。相比之下，經過質子化處理的感測器 (紅線)，其訊號漂移量被控制在 3% 以內，展現出與不含胺基的對照組 (ETES，灰線) 相當的優異化學惰性，證實了此策略能有效抑制水解反應。

除了電學訊號的穩定，表面微觀形貌的完整性亦可經由原子力顯微鏡 (atomic force microscope, AFM) 獲得證實。未處理組在水解後表面粗糙度大幅下降的變化值達 50.41%，顯示矽烷分子大量脫落導致表面平坦化。反觀質子化處理組，在經歷相同的水解條件後，表面粗糙度變化僅為 3.28%，證明分子層結構維持完整。此外，穩定的化學介面也反映在生物

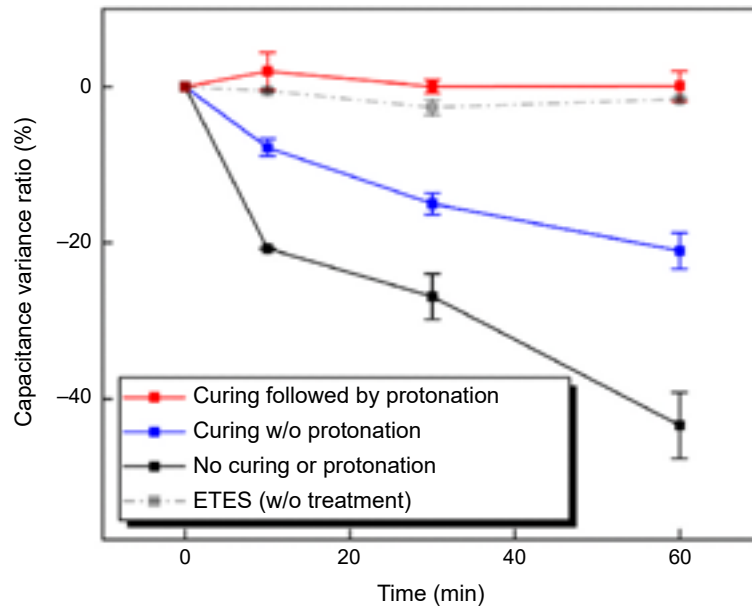


圖 8. 加速老化測試下之電學穩定性比較。<sup>(12)</sup>

功能性上，螢光定量分析結果指出，經過質子化策略修飾的表面，其後續對生物分子的捕捉效率較未處理組提升了 13.87%<sup>(12)</sup>。

#### 4.4 突破傳統介面改質之實務優勢與微縮潛力

結合垂直微孔架構與 PBS 質子化策略，本技術相較於傳統平面電化學感測與表面化學處理方法，在實務工程上展現出顯著的優勢。首先在製程與系統的極致簡化上，傳統產業界為了解決胺基矽烷遇水水解的問題，通常需要仰賴氣相沉積、無水有機溶劑或複雜的化學保護合成步驟，大幅增加了製造成本與環境要求。本技術僅需進行簡單的 PBS 溶液浸泡步驟即可達到其穩定性，為感測器的常規量產提供了極具成本效益的解決方案。其次，在精準度提升與寄生電容抑制方面，傳統平面電極容易受到雜散電容的嚴重干擾，而本研究採用的垂直架構能有效將電場限制於微孔內部，將寄生電容降至最低，使其能夠穩定解析小於 1% 的微小介面電容變化。此外，有別於傳統需要長時間反應的生化檢測，本系統配合時間依賴性阻抗測量模式，能以每 2 秒的高解析度進行動態監測，協助研究人員快速捕捉離子的暫態波動。最後，元件採用直徑 3  $\mu\text{m}$ 、深度 160 nm 的微米級陣列設計，創造了極高的表面積體積比，此種高密度、極微型化的硬體架構，為未來將本技術整合至可攜式診斷裝置或微流體晶片系統奠定硬體基礎的可行性。

## 五、總結與展望

本文針對電化學生物感測器的電化學介面技術進行說明，從物理機制驗證、元件結構創新到表面改質穩定的演進，成功應對了長期限制電化學感測發展的德拜屏蔽效應與量產可靠度兩大難題。在技術發展的初期，研究首要任務是確立奈米間隙在克服離子屏蔽上的關鍵作用，透過平面電極結構的開發，證實了當間隙縮小至亞微米尺度時，電流路徑將由體溶液轉移至受表面電位主導的近表面路徑，從而實現了對生物分子電荷的高靈敏偵測。隨後，為了改善二維微影製程的量產成本，開發出創新的微井陣列架構，利用垂直堆疊與薄膜沉積技

術，不僅將奈米間隙的製造轉化為可低成本量產的微米製程，更利用獨特的截面幾何形狀所產生的不對稱邊緣效應，將感測靈敏度進一步提升。最終，針對感測器訊號漂移的問題，驗證胺基矽烷去質子化引發自我催化水解的失效機制，並提出了簡單高效的後固化質子化策略，從根本上解決了介面不穩定性，確保了元件在複雜生物流體中的長期可靠度。

綜觀上述突破，微井陣列感測平台已有朝向檢測應用技術的潛力，其高度與標準奈微米製程相容的特性，未來有望將感測陣列與後端訊號處理電路整合於單一晶片系統上，將大幅縮減儀器體積與製造成本，使其能輕易整合至手持式裝置或微流道系統中。此外，微井陣列的高密度特性賦予其極佳的擴充性，使其在多重標記檢測與數位醫療領域展現出優勢。透過微點陣列印技術，可在同一晶片的不同區域修飾針對不同疾病標記的生物探針，對於複雜疾病如敗血症或癌症分型的早期診斷具有臨床價值。此外，電化學感測的本質是將生物結合機制轉化為電子訊號，適合與數位醫療生態系接軌。

## 參考文獻

1. F. C. Fernandes, A. Santos, D. C. Martins, M. S. Góes and P. R. Bueno, *Biosens Bioelectron*, **57**, 96 (2014).
2. A. Bard and L. Faulkner, Wiley: N. Y., **3** (2001).
3. L. Bocquet and E. Charlaix, *Chemical Society Reviews*, **39** (3), 1073 (2010).
4. M. Winter and R. J. Brodd, *Chemical Reviews*, **104** (10), 4245 (2004).
5. P. Simon and Y. Gogotsi, *Nature Materials*, **7** (11), 845 (2008).
6. H.-T. Hsueh and C.-T. Lin, *Biosensors and Bioelectronics*, **79**, 636 (2016).
7. Q. Xie, G.-Y. Chen, C.-F. Chu and C.-T. Lin, *Sensors and Actuators B: Chemical*, **441**, 137993 (2025).
8. Y. Wang, Q. Zhu and C. Huang, *Microelectronics Reliability*, **137**, 114691 (2022).
9. R. A. Williams and H. W. Blanch, *Biosens Bioelectron*, **9** (2), 159 (1994).
10. M. Sypabekova, A. Hagemann, D. Rho and S. Kim, *Biosensors*, **13**, 36 (2023).
11. T. Lazaridis and A. Sepehri., *Journal of Chemical Physics*, **157** (8), 085101 (2022).
12. Q. Z. Xie, G.-Y. Chen, H.-H. Wang and C.-T. Lin, *Sensors and Actuators B: Chemical*, **450**, 139288 (2026).
13. E. A. Smith and W. Chen, *Langmuir*, **24** (21), 12405 (2008).
14. M. Etienne and A. Walcarius, *Talanta*, **59** (6), 1173 (2003).

## 作者簡介

王虹翔先生現為國立臺灣大學元件材料與異質整合學程碩士生。

Hung-Hsiang Wang is currently a M.S. student in the Program for Semiconductor Devices, Materials, and Hetero-integration at National Taiwan University.

謝秋哲博士為國立臺灣大學電子工程研究所博士，現為浙江大學博士後研究員。

Qiuzhe Xie received his Ph.D. in Graduate Institute of Electronics Engineering from National Taiwan University. He is currently a Postdoc at Zhejiang University.

薛孝亭博士為國立臺灣大學生醫電子及資訊學研究所博士，現為國科會研究員。

Hsiao-Ting Hsueh received his Ph.D. in Graduate Institute of Bioelectronics and Bioinformatics from National Taiwan University. He is currently a Researcher at National Science and Technology Council.

林致廷先生為美國密西根大學電機及資訊學系博士，現為國立臺灣大學電子工程研究所教授。

Chih-Ting Lin received his Ph.D. in Department of Electrical Engineering and Computer Science from University of Michigan - Ann Arbor. He is currently a Professor in the Graduate Institute of Electronics Engineering at National Taiwan University.

# 結合影像生成技術與深度學習於 資訊不足時提高疾病快篩檢測結 果判讀之研究

## Enhancing Rapid Disease Screening Interpretation with Image Generation and Deep Learning Under Limited Data

盧建銘、陳建甫

Jian-Ming Lu, Chien-Fu Chen

人工智慧驅動的疾病診斷通常依賴大規模資料集，然而資料匱乏仍然是傳染病檢測的一大障礙。為了緩解這個問題，吾人採用 Wasserstein 生成對抗網路 (Wasserstein generative adversarial network, WGAN) 來提升低資料量情境下的診斷效能。透過引入基於 Wasserstein 距離的最佳化方法，該方法增強了訓練穩定性並提高了合成影像的品質。我們將此方法與使用分類神經網路的傳統資料增強方法進行了對比評估以實現快速、便攜且經濟高效的診斷。在僅使用一半原始資料 ( $n = 150$ ) 的情況下，模型仍保持了 95% 左右的準確率，凸顯了其在資源有限環境下的潛力。

AI-driven disease diagnosis typically relies on large-scale datasets, yet data scarcity remains a major barrier for infectious disease detection. To alleviate this issue, we adopt the Wasserstein generative adversarial network (WGAN) to improve diagnostic performance in low-data scenarios. By incorporating Wasserstein distance-based optimization, the proposed approach enhances training stability and synthetic image quality. We evaluate the method against conventional data augmentation using classification neural networks for rapid, portable, and cost-effective diagnostics. With half of the original data ( $n = 150$ ), the model maintained 95% accuracy, highlighting its potential in resource-limited settings.

### 一、前言

在資源匱乏的環境中，缺乏高品質且可負擔的診斷工具，長期以來被視為造成全球健康負擔的重要因素之一。為回應此一問題，世界衛生組織熱帶疾病研究與培訓計畫 (World

Health Organization Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, WHO/TDR) 提出 ASSURED (Affordable、Sensitive、Specific、User-friendly、Rapid、Equipment-free、Delivered) 診斷準則，作為適用於開發中國家公共衛生與醫療體系之理想檢測標準，並已被廣泛應用於定點照護 (point of care, POC) 相關系統中<sup>(1)</sup>。

相較於高度精密且需仰賴複雜儀器與專業技術人員的實驗室檢測模式，應用於社區與初級醫療層級的診斷工具，必須同時具備快速、低成本與易於操作等特性，方能在傳染病爆發時於醫療資源不足的環境中進行大規模篩檢，並有效降低醫療體系負擔<sup>(2-4)</sup>。側層流免疫分析 (lateral flow immunoassay, LFIA) 為目前最常見的快速診斷測試之一，其具備操作簡單、反應快速、價格低廉與攜帶方便等優勢，已廣泛應用於臨床診斷、藥物濫用檢測、食品安全與環境分析等領域，並在全球公共衛生中扮演關鍵角色<sup>(5-6)</sup>。然而，傳統 LFIA 仍存在若干限制。相關研究指出，測試結果的判讀常受到操作人員經驗影響，容易產生主觀誤判，其判斷準確率僅約為 80% 至 97%<sup>(7)</sup>。此外，LFIA 多僅提供定性結果，若欲進一步推估分析物濃度，往往仍須仰賴專業儀器或其他分析方法輔助，進而增加系統複雜度與整體成本，限制其於大規模公共衛生應用中的實用性。

近年來，深度學習於影像辨識、自然語言處理與生醫分析等領域均展現卓越成果，其優勢在於可自動從大量資料中學習高維度且具判別力之特徵。然而，深度學習模型的效能高度依賴大規模且具標註之資料集，而在臨床與生醫應用中，資料蒐集與標註往往昂貴、耗時，並受限於倫理與實務條件。即便已有部分公開醫療資料集，其規模多仍有限，且多侷限於特定疾病或任務<sup>(8)</sup>。因此，如何在小型資料集與有限標註條件下，仍能有效訓練深度學習模型，已成為當前人工智慧於醫療應用中最具挑戰性的課題之一。

為因應資料不足問題，影像辨識領域中常見作法為利用資料增強 (data augmentation) 技術，透過旋轉、平移、縮放與映射等幾何或影像變換方式擴充資料量，以提升模型魯棒性。然而，當資料集規模本身過小時，僅透過傳統幾何變換所產生的影像多樣性仍然有限，其對模型效能提升之效果亦相對受限<sup>(9-10)</sup>。因此，近年研究逐漸轉向透過人工合成影像的方式，藉由生成模型擬合真實資料分布，以實現更具代表性的資料增強。

本研究整合生成式對抗神經網路 (generative adversarial networks, GAN)，用於真實 LFIA 影像資料之生成與擴增。透過混合真實影像與深度學習生成影像，本方法有效提升資料集規模與多樣性，加速後續分類神經網路之開發與系統設計，並改善小樣本條件下模型訓練效率與準確性。此外，所提出之簡化自注意力機制在提升特徵表徵能力的同時，亦兼顧計算效率，使其更具實務應用潛力。為驗證本研究方法之可行性，本研究選擇金黃色葡萄球菌之特徵蛋白 A 作為目標生物標誌物。金黃色葡萄球菌為重要的人類病原菌之一，亦為植入式醫療裝置相關感染之主要成因，至今仍屬臨床治療上的重大挑戰。本文分別以真實資料集與混合生成資料之資料集訓練分類神經網路，並透過混淆矩陣、t-SNE 等方式系統性評估模型效能。

實驗結果顯示，透過 WGAN 進行資料生成可有效提升低資料量情境下之分類效能，並對後續診斷任務帶來實質助益。本研究所提出之方法為快速診斷測試提供一具潛力的解決方案，能降低對大量標註資料之依賴，同時兼顧模型效能與訓練成本，對於資源匱乏環境中的醫療應用具有重要意義。未來研究可進一步拓展至其他生醫感測與疾病檢測領域，深入探討生成模型於智慧診斷系統中的應用潛力。

## 二、實驗方法

### 1. 側層流免疫分析試片

側向流體免疫分析試片主要由樣品墊 (sample pad)、結合墊 (conjugate pad)、檢測墊 (test pad) 以及吸收墊 (absorbent pad) 所組成 (如圖 1 所示)，並利用毛細作用將待檢測之檢體依序與上述區域進行反應。首先，樣品墊為最先與檢體接觸的區域，材料為玻璃纖維或纖維素，其作用為初步樣品的過濾，避免基質效應並穩定檢體的狀態。再者，若檢體中含有欲檢測之抗體，將會與原本乾燥於結合墊之酵素或是有修飾抗體之奈米材料結合，以便後續之反應。而檢測墊是由硝化纖維膜所組成，其表面含有具含有高度蛋白親和力之聚酯薄膜並預先畫有兩道線，測試線以及控制線，測試線含有能捕捉目標物之特定抗體，而控制線能抓住有奈米材料標記之抗體，進而達到訊號顯色的效果。最終，多出來的液體會透過毛細力流向吸收墊進行吸收，以達到穩定流場的效果。而完整的側向流體免疫層析法測試流程為十五分鐘。

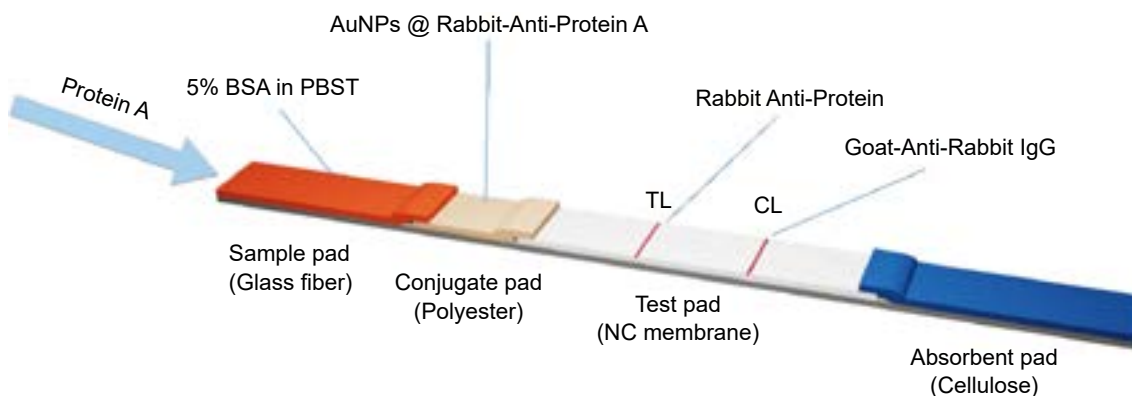


圖 1. 側向流體免疫分析試片組成圖。

本實驗所使用的樣品墊與結合墊皆預先分別乾燥 5% BSA in PBST 和 AuNPs @ Rabbit-Anti-Protein A，而測試墊的部分則是分別畫上 Rabbit Anti-Protein 與 Goat-Anti-Rabbit IgG 做為測試線以及控制線。以上的乾燥模式皆以 37 °C 之溫度放置於墊熱板上乾燥兩個小時。待各個試片元件完全乾燥完成方可進行組裝，依序將樣品墊、結合墊、檢測墊以及吸收墊黏貼至專用背板，完成試片組裝步驟。

表 1. 側向流體免疫層析試片組成、材質以及使用試劑。

Structure	Material	Reagent
Sample pad	Glass fiber	5% BSA in PBST
Conjugate pad	Polyester	AuNPs @ Rabbit-Anti-Protein A
Test pad	NC membrane	TL : Rabbit Anti-Protein CL : Goat-Anti-Rabbit IgG
Absorbent pad	Cellulose	N/A

## 2. 側層流免疫分析試片數據庫建立

根據標準測試步驟 (如圖 2 所示), 根據流入之樣品濃度不同, 將側層流免疫分析試片分成 blank、低濃度以及高濃度三種類別, 最終共得到 300 張原始的真實側層流免疫分析試片資料 (每一類別 100 張)。

為降低環境因素對試片反應結果之影響, 所有試片之製備、反應時間與影像擷取皆於受控之實驗室環境中進行, 包含穩定之室溫 (約 25 °C) 以及固定十五分鐘之反應時間來進行影像擷取。此設計可有效減少環境變因對試片顯色與訊號強度之干擾, 使資料庫主要反映不同濃度條件下之影像特徵差異。

在資料前處理的部分, 先根據原始資料的邊緣進行裁切, 並將其解析度標準化至 660×50, 於圖像兩側進行零填充至 660×660, 針對測試線與控制線位置進行裁切, 最終將圖片標準化至 128×128。資料增強的部分, 由於本研究目的在於檢測不同濃度之側層流免疫分析試片, 因此吾人選擇以幾何形式 (旋轉) 來進行資料增強, 最終得到 30,000 張資料 (每一類別 10,000 張)。

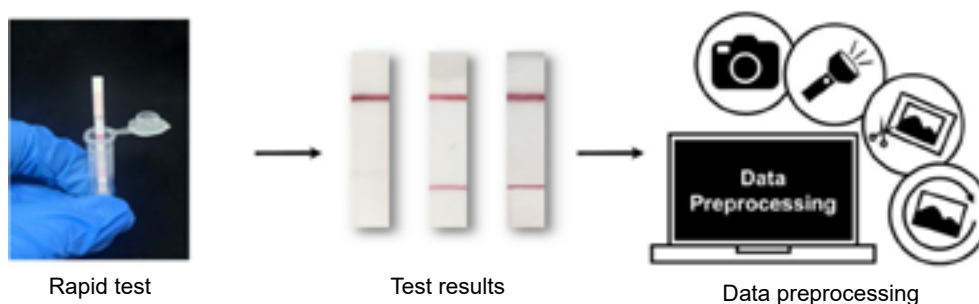


圖 2. 資料蒐集流程圖。

## 3. Wasserstein Generative Adversarial Network (WGAN)

傳統的生成式對抗神經網路是透過生成器與判別器的相互對抗, 不斷改進模型來達到最終目的地。然而, 原始的生成式對抗神經網路訓練過程是非常不穩定的, 主要原因為其獨特的訓練模式, 在生成器與判別器相互博弈的過程常常會有梯度爆炸、梯度消失與模型崩潰等狀況發生。為了解決上述問題, Arjovsky 等人提出 Wasserstein Generative Adversarial Network, 針對損失函式進行優化, 改用 Wasserstein distance 來優化神經網路, 其定義如下:

$$W(P_r, P_g) = \inf_{r \sim \Pi(P_r, P_g)} E(x, y) \sim y [\|x - y\|] \quad (1)$$

其中  $\Pi(P_r, P_g)$  代表在  $P_r$  以及  $P_g$  的邊界中, 所有聯合分佈  $r(x, y)$  的集合, 而 Wasserstein distance 則是在計算分布中  $x$  與  $y$  距離期望值之最小估計值, 可以穩定的進行模型訓練。

由於生醫影像資料往往具備樣本數少、結構高度一致且類內差異有限等特性, 傳統 GAN 容易因資料分布稀疏而產生模式崩潰或過度擬合之問題。相較之下, WGAN 能夠在小樣本條件下穩定學習資料分布特性, 並維持生成樣本之多樣性與結構合理性, 因此特別適用於生醫影像與側層流免疫分析影像等應用場景。WGAN 透過引入 Wasserstein distance 作為

優化目標，使生成模型在理論基礎與實務訓練表現上皆顯著優於傳統 GAN，不僅有效改善訓練不穩定問題，亦為後續影像資料生成與資料增強任務提供更可靠之技術基礎。

#### 4. 神經網路訓練結果評估指標

本研究探討了四個性能指標，包括敏感度、特異度、陽性預測值 (positive predictive value, PPV) 和陰性預測值 (negative predictive value, NPV)。對於每張圖片，分類器生成的結果可以歸類為真陽性 (true positive, TP)、真陰性 (true negative, TN)、假陽性 (false positive, FP) 或假陰性 (false negative, FN) 四個類別之一。結果的真偽取決於與所選的黃金標準進行比較。

靈敏度是衡量分類器正確檢測陽性結果能力的指標，其計算方法為：

$$Sensitivity = \frac{TP}{TP + FN} \quad (2)$$

特異度則衡量分類器正確檢測陰性結果的能力，其計算方法為：

$$Specificity = \frac{TN}{TN + FP} \quad (3)$$

這些指標表示診斷測試中確定的陽性和陰性結果中，真陽性和真陰性的比例。

在本研究中，我們使用了混淆矩陣、t-SNE 等指標來評估分類神經網路的性能。這些評估方法提供研究人員對模型在不同方面的表現和效能的全面了解。混淆矩陣是一個有助於評估分類器在各個類別上的表現情況的工具。它包含了真陽性、真陰性、偽陽性和偽陰性等數據。透過混淆矩陣，我們可以瞭解分類器在不同類別上的預測準確度、誤分類情況等。進一步的數據分析和結果顯示，我們的分類神經網路在不同類別上均取得了良好的表現，具有較高的真陽性和真陰性數量，並且偽陽性和偽陰性的數量相對較低，這證明了我們的模型對於分類任務的可靠性。而 t-SNE 是一種降維和可視化技術，利用二維的分布圖來呈現高維度資料間的相互關係。我們利用 t-SNE 將分類神經網路提取的特徵表示轉換為低維空間，以觀察不同類別之間的分離程度和聚集模式。經過 t-SNE 降維和可視化後，我們觀察到不同類別的樣本在低維空間中有明顯的分離和聚集模式，這表明分類神經網路能夠有效地學習並區分不同類別的特徵表示。利用混淆矩陣、t-SNE 的評估結果，我們能夠更全面地了解分類器在側層流免疫分析試片檢測中的性能表現。這些評估結果有助於確定分類器的適用性和可靠性，並輔助我們在實際應用中的決策和選擇。

### 三、實驗結果

#### 1. 分類神經網路性能比較與選擇

本研究之最終目標是將生成之資料混合真實資料應用於手機架構之圖像辨識系統，因此吾人選用適合壓縮至手機作業環境之分類神經網路模型，包括 ResNet50、MobileNetV2、EfficientNet lite0 三種分類神經網路架構<sup>(11-13)</sup>。針對不同濃度之真實側層流免疫分析圖像來進行分類訓練，為了瞭解不同分類神經網路之優劣，吾人統一將批次大小 (batch size) 設定為 32、最佳化器設定為 Adam、損失函式 (loss function) 設定為 Cross Entropy Loss、將訓練

次數設定為 100 代 (Epochs)。並檢視在相同的訓練條件下，何者之收斂程度與準確率最佳。

根據訓練結果 (圖 3 與表 2 所示)，可以明顯觀察出 ResNet50、MobileNetV2、EfficientNet lite0 針對真實數據集進行分類訓練，無論是損失函式抑或是準確率的計算皆有收斂之趨勢。此外，利用測試集來檢視分類神經網路分辨未知數據的準確率，其中 EfficientNet lite0 的準確率最高 (97.80%)，其次為 MobileNet V2 (95.23%)，最後是 ResNet 50 (92.83%)。因此本研究選用 EfficientNet lite0 來做為主要分類神經網路架構。

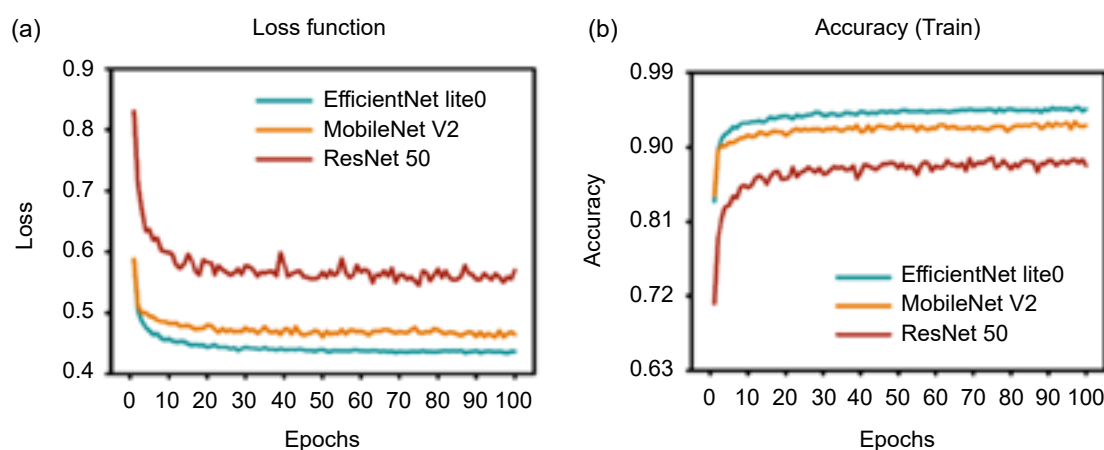


圖 3. 利用真實資料針對不同分類神經網路進行 100 代訓練之結果與比較。(a) 不同分類神經網路之損失函數圖。(b) 不同分類神經網路之準確率圖。

表 2. 不同分類神經網路模型於測試集資料之準確率。

Model	Accuracy (%)
ResNet50	92.83
MobileNetV2	95.23
EfficientNet lite0	97.80

## 2. WGAN 訓練結果

吾人利用 Wasserstein 生成式對抗神經網路 (wasserstein generative adversarial network, WGAN) 針對側層流免疫分析試片影像資料進行大量資料生成，以克服原始資料量不足對深度學習模型訓練所造成之限制。本研究所採用之 WGAN 在理論與實務層面上，皆具備適合應用於低資料量生醫影像分析之特性。相較於傳統生成式對抗神經網路，WGAN 透過在判別器中引入 Lipschitz 連續性限制，使模型能以 Wasserstein 距離作為生成資料分布與真實資料分布差異之衡量指標，進而提供更具意義且平滑的距離度量。此一特性可有效改善傳統 GAN 訓練過程中常見之梯度消失與模式崩潰 (mode collapse) 問題，使生成模型於訓練過程中具備更佳的穩定性與可收斂性，特別適用於小型且結構高度一致之生醫影像資料生成任務。

在模型架構設計上，本研究之 WGAN 採用卷積式生成器與鑑別器結構，生成器以隨機潛在向量為輸入，透過多層轉置卷積 (transposed convolution) 逐步還原空間解析度，以生成與真實 LFIA 影像尺寸一致之合成影像；鑑別器則由多層卷積神經網路所構成，負責評估輸入影像屬於真實資料或生成資料之機率分布，並回饋其 Wasserstein 距離以引導生成器更

新，以確保模型訓練過程之穩定性與理論合理性。此外，Lipschitz 連續性所帶來的平滑性亦有助於提升生成結果之可解釋性，具體而言，潛在空間中的微小擾動會對應至生成影像中連續且結構化的變化，而非產生突兀或不具生物意義的影像雜訊。此特性對於生醫影像生成尤為重要，因其能在保留影像結構與診斷相關特徵的前提下，擴增資料多樣性，並避免生成不合理之影像。

為確保生成影像之品質與多樣性，並避免生成資料出現與原始資料高度重複之情形，本研究進一步引入 Hamming Distance<sup>(14)</sup> 與 Structural Similarity Index Measure (SSIM)<sup>(15)</sup> 作為量化評估指標。Hamming Distance 可用以檢測生成影像與真實影像在像素或特徵層級上的差異程度，以確認生成資料並非簡單複製原始樣本；SSIM 則從亮度、對比度與結構相似性等面向評估生成影像與真實影像之結構一致性，藉此確保生成影像在維持生醫影像關鍵結構特徵的同時，仍具備足夠變異性。

如圖 4 所示，WGAN 在訓練過程中其損失函式值呈現穩定收斂趨勢，顯示模型已逐漸學習到真實 LFIA 影像資料之分布特性，且未出現明顯震盪或發散現象。由生成影像視覺化結果亦可觀察到，其在試線位置、背景紋理與整體亮度分布等關鍵視覺特徵上，皆與真實影像相符，顯示 WGAN 所生成之影像不僅具備良好視覺品質，亦保有足夠生醫判讀意義。本研究所建構之 WGAN 架構能有效擷取側層流免疫分析影像之關鍵結構特徵，並穩定產生具代表性與多樣性的合成影像，適用於後續分類神經網路之資料增強任務，亦為解決生醫影像資料不足問題提供一可行且具實務價值之技術途徑。

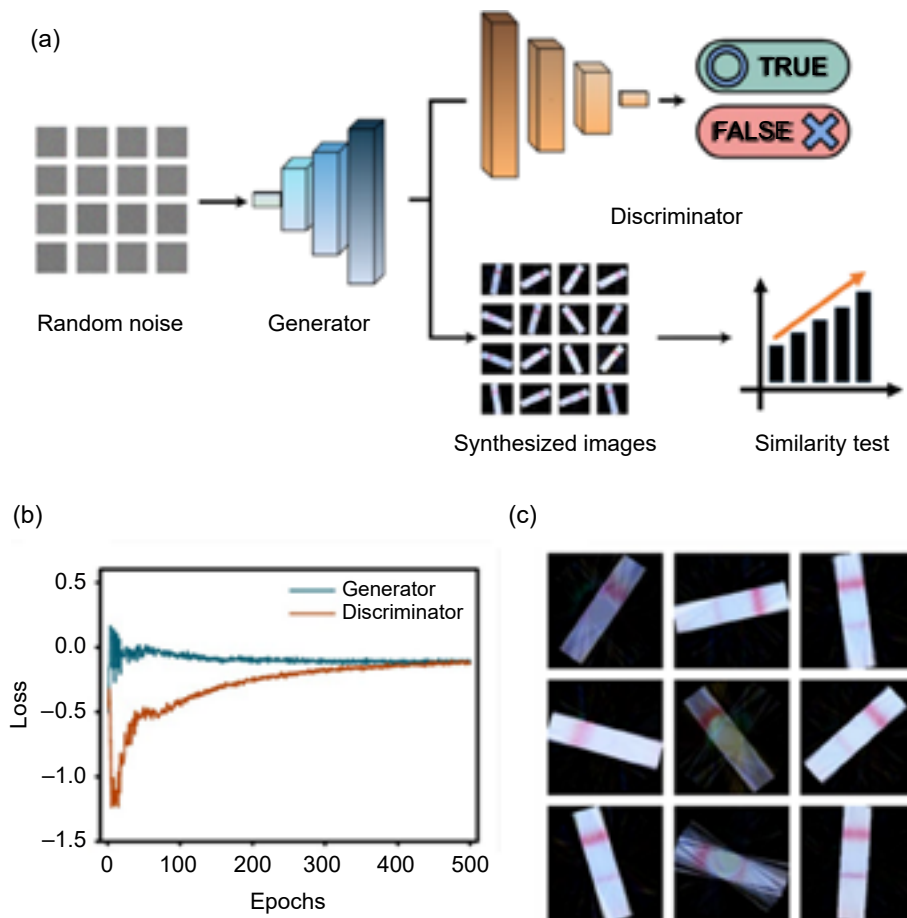


圖 4. (a) WGAN 之神經網路架構。(b) WGAN 之損失函數圖。(c) 最終生成之模擬圖像。

### 3. 神經網路穩定性驗證 (K-fold Cross Validation)

K-fold Cross Validation 為一常用於評估神經網路模型與輸入資料穩定性之方法<sup>(16-17)</sup>。本研究採用三折交叉驗證 (3-fold cross validation) 進行實驗設計，將資料集劃分為三個子集，每一折約包含 10,000 筆資料，並進行三次循環訓練，使各子集皆能輪流作為驗證資料使用。最終依據 K-fold Cross Validation 之計算方式，將各次訓練所獲得之損失函式值與分類準確率取平均，以作為評估模型穩定性與泛化能力之依據。

在分類模型設定方面，本研究統一採用 EfficientNet-Lite0 作為分類神經網路架構，批次大小 (batch size) 設定為 32，最佳化器採用 Adam，損失函式設定為 Cross Entropy Loss，並將每一循環訓練之訓練代數 (Epochs) 設定為 100，以確保模型於充分訓練條件下進行效能驗證。

本研究透過 K-fold Cross Validation 針對由真實資料與 WGAN 生成資料所構成之混合資料集進行分類模型訓練與評估。如圖 5 與表 3 所示，無論從損失函式或分類準確率之收斂趨勢觀察，模型在訓練中皆呈現穩定且一致之學習行為，顯示所建構之混合資料集具備良好之代表性與一致性，有助於分類神經網路有效學習影像特徵。最終結果顯示，利用 WGAN 生成影像所擴增之混合資料集進行訓練時，分類神經網路於測試集上可達到 95.67% 之分類準確率，驗證本研究提出之資料生成與訓練流程於小樣本條件下，具備良好之穩定性與實務應用可行性。

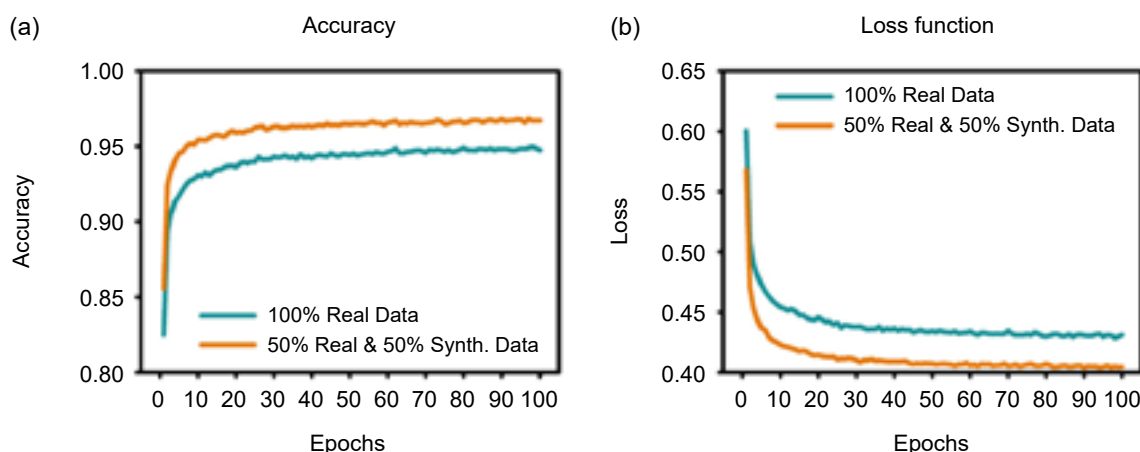


圖 5. 神經網路穩定性驗證與比較。(a) 不同資料組成之準確率圖。(b) 不同資料組成之損失函數圖。

表 3. 利用真實數據集與不同生成模式之混合數據集所訓練之 EfficientNet lite0，進行 K-fold Cross Validation 並應用於測試集資料之準確率。

Datasets	Accuracy (%)
Real data	95.54
Real data with WGAN	95.67

### 4. 訓練結果

為評估所提出之資料生成策略對分類模型效能之影響，本研究採用真實影像與 WGAN

生成影像所組成之混合資料集，訓練 EfficientNet-Lite0 作為分類神經網路，並於獨立測試集上進行效能驗證。其整體分類結果如表 4 與圖 6 所示。

由表 4 可知，該模型於測試集上達到整體準確率 (accuracy) 為 0.9563，顯示透過混合資料訓練後，分類模型能夠在三類別任務中維持穩定且高水準之辨識能力。進一步分析各類別之分類表現，blank 類別之敏感度與特異度分別為 0.9690 與 0.9600，顯示模型對於背景樣本具有良好的辨識與排除能力；high Concentration 類別之敏感度與特異度則分別達 0.9800 與 0.9900，為三類別中表現最佳者，顯示模型對高濃度樣本具備高度穩定且可靠的判別能力；low Concentration 類別雖因訊號較弱而具較高判別難度，其敏感度仍達 0.9200，特異度為 0.9845，顯示即使在低訊號條件下，模型仍可有效區分其與其他類別之差異。

由圖 6(a) 之混淆矩陣可觀察到，大多數樣本均能被正確分類，僅少部分樣本於 Blank 與 Low Concentration 之間出現誤判，推測其主因為低濃度影像在視覺特徵上與背景影像存在部分重疊，進而提高分類困難度。然而整體錯誤比例仍屬可接受範圍，顯示 WGAN 生成資料有助於提升模型對邊界樣本之辨識能力。此外，圖 6(b) 所示之 t-SNE 視覺化結果進一步驗證模型於特徵空間中的分類能力。由圖可明顯觀察到三類別樣本於低維特徵空間中呈現良好分群趨勢，各類別之間具有明確分界，且類內樣本分布集中，顯示 EfficientNet-Lite0 在混合資料訓練後，已能有效學習具判別力之深層特徵表示。透過 WGAN 所生成之影像與真實資料混合訓練，不僅有效擴增資料量與多樣性，亦顯著提升分類模型於小型資料集情境下之穩定性與泛化能力，證實本研究所提出之資料生成與分類架構於側層流免疫分析影像判讀任務中具有高度可行性與實務應用潛力。

表 4. 利用真實數據集與 WGAN 生成圖像結合之混合數據集所訓練之 EfficientNet lite0，於測試集資料之準確率、敏感度與特異度。

Accuracy	Blank		High conc.		Low conc.	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
0.9563	0.9690	0.9600	0.9800	0.9900	0.9200	0.9845

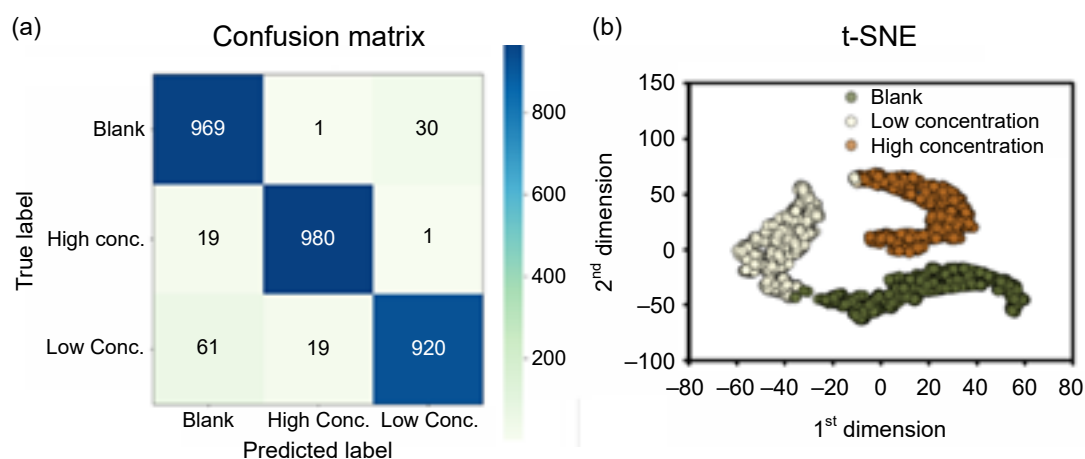


圖 6. 混合數據集訓練結果可視化。(a) 混淆矩陣。(b) t-SNE 圖。

## 四、結論

深度學習成功的關鍵在於大型且可靠的數據之建立與前處理，若是面對小型的資料庫，則時常產生過擬合或是欠擬合的狀況，因此如何用少量的數據訓練出高準確率的神經網路模型，一直是研究人員不斷追求的目標。本研究證明在訓練小型數據集之分類神經網路訓練時，利用生成式對抗神經網路針對資料進行資料生成，用以增加整體資料量，對於後續分類任務之表現有莫大的幫助。為了驗證相關模型的可行性，吾人選擇側層流免疫分析為檢測方法，記錄不同濃度下側層流免疫分析之影像，建立原始的小型數據集，再透過生成式對抗神經網路增加數據量，最終透過訓練分類神經網路分析其濃度狀態，並做為檢視側層流免疫分析結果之工具。

值得注意的是，儘管 LFIA 影像在像素空間中呈現高維度特性，但它們具有強烈的空間規律性，且 *intra-class variability* 相對較低。因此，其內在 *intrinsic data manifold* 的維度預計會遠低於原始的 *ambient space*。在這種條件下，本研究提出的 WGAN 架構能夠有效學習具備意義的數據分佈，且不會違背其底層假設。然而，若將此方法擴展至更複雜或非結構化的高維數據時，可能需要額外的架構約束或正規化 (*regularization*) 策略，這將在未來的研究中進一步探討。

未來可將本研究所提出之資料生成與分類架構推廣至其他生醫感測平台與快速診斷技術，例如電化學感測、生物晶片或螢光檢測系統，以驗證其於不同感測形式下的通用性與穩定性。其次，未來可進一步導入半監督式或自監督式學習架構，結合未標註資料與生成資料，以降低對人工標註的依賴並提升模型實務可行性。然而，在實際之現場檢測應用情境中，環境條件仍可能造成額外變異，未來研究可透過資料增強或域適應等方法加以建模與補償，以進一步提升模型於真實應用場域中的穩健性。生成模型本身亦可進一步優化，例如透過更精細的條件式生成策略或跨域生成方法，使合成影像在生物特徵與結構上更貼近真實樣本。最後，未來亦可朝向即時診斷與臨床決策支援系統整合之方向發展，使所提出之方法不僅止於影像分類層級，更能實際參與臨床診斷流程，進一步提升快速診斷技術於資源有限環境中的實用價值。

## 參考文獻

1. K.J. Land, D.I. Boeras, X.S. Chen, A.R. Ramsay, and R.W. Peeling, *Nature microbiology*, **4**, 46 (2019).
2. D. Mabey, R. W. Peeling, A. Ustianowski, and M. D. Perkins, *Nature Reviews Microbiology*, **2**, 231 (2004).
3. A. C. Ghani, D. H. Burgess, A. Reynolds, and C. Rousseau, *Nature*, **528**, 50 (2015).
4. M. Zhang, X. Cui, and N. Li, *Materials Today Bio*, 100254 (2022).
5. J. Hu et al., *Sensors and Actuators B: Chemical*, **243**, 484 (2017).
6. K. Misawa, T. Yamamoto, Y. Hiruta, H. Yamazaki, and D. Citterio, *ACS sensors*, **5**, 2076 (2020).
7. K. M. Learmonth, D. A. McPhee, D. K. Jardine, S. K. Walker, T.-T. Aye, and E. M. Dax, *Journal of Clinical Microbiology*, **46**, 1692 (2008).
8. L. Yi and M.-W. Mak, *IEEE transactions on neural networks and learning systems*, **33**, 172 (2020).
9. S. Suh, H. Lee, P. Lukowicz, and Y. O. Lee, *Neural Networks*, **133**, 69 (2021).
10. S. Shao, P. Wang, and R. Yan, *Computers in Industry*, **106**, 85 (2019).
11. M. Tan and Q. Le, "Efficientnet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks," *International conference on machine learning*, May 24 (2019).
12. Z. Wu, C. Shen, and A. Van Den Hengel, *Pattern Recognition*, **90**, 119 (2019).
13. P. Nagrath, R. Jain, A. Madan, R. Arora, P. Kataria, and J. Hemanth, *Sustainable cities and society*, **66**, 102692 (2021).

14. V. Vinolin and M. Sucharitha, *International Journal of Intelligent Systems*, **36**, 6503 (2021).
15. R. Bhatt, N. Naik, and V. K. Subramanian, *IEEE transactions on image processing*, **30**, 2611 (2021).
16. J. D. Rodriguez, A. Perez, and J. A. Lozano, *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, **32**, 569 (2009).
17. T.-T. Wong and P.-Y. Yeh, *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, **32**, 1586 (2019).

## 作者簡介

陳建甫先生為國立臺灣大學應用力學博士，現為國立臺灣大學應用力學研究所特聘教授，並合聘於臺大重點科技研究學院，同時擔任臺大半導體製程及系統研究中心與奈米機電系統研究中心主任。Chien-Fu Chen received his Ph.D. from the Institute of Applied Mechanics, National Taiwan University. He is currently a Distinguished Professor at the Institute of Applied Mechanics, National Taiwan University (NTU). He also holds joint appointments with the Graduate School of Advanced Technology and the Global Undergraduate Program in Semiconductors and serves as Director of the Center for Semiconductor Processing and Systems Research, NTU.

盧建銘先生為國立臺灣大學應用力學研究所博士班研究生。

Jian-Ming Lu is currently a Ph.D. student at the Institute of Applied Mechanics, National Taiwan University.

# 以多波長紫外吸收與資料驅動模型建立血液透析療程之線上尿毒素監測系統

## An Online Uremic Toxin Monitoring System for Hemodialysis Based on Multi-wavelength UV Absorbance and Data-driven Model

張晉薰、陳怡婷、周鈺翔、張正東、林水龍、盧彥文

Jin-Xun Zhang, Yi-Ting Chen, Yu-Hsiang Chou, Chen-Dong Chang, Shuei-Liong Lin, Yen-Wen Lu

在精準醫療趨勢下，血液透析 (hemodialysis, HD) 需要更即時的線上監測工具，以支援透析品質評估並降低併發症風險。本研究提出一套的尿毒素監測系統，利用紫外光 LED 多波長光譜技術，量測透析廢液 (spent dialysate) 的吸光度，並結合病患生理特徵與透析機台參數，透過資料驅動模型，推估多項尿毒素濃度。為了提升臨床解釋性與通用性，本研究建立了廢液推估值與血中濃度之對照模型，使其能直接對應臨床指標。經由 9 位末期腎病 (end-stage renal disease, ESRD) 病患、共 30 次療程之臨床驗證，結果顯示血中 BUN、肌酸酐、尿酸及  $\beta$ 2-微球蛋白的估測決定係數  $R^2$  分別達到 0.953、0.952、0.959 與 0.822，展現高度相關性。本系統能有效降低抽血負擔，並提供即時、個人化的多分子監測數據，具備臨床決策支援之高度潛力。

In the era of precision medicine, hemodialysis (HD) requires online monitoring tools that can provide patient-specific, in-session information to support timely assessment of dialysis adequacy and early surveillance of potential complications, while minimizing reliance on intermittent blood sampling. Here, we report a UV LED-based multi-wavelength spectrophotometry system that tracks absorbance changes in spent dialysate using a quartz flow cell, and integrates optical measurements with personalized patient characteristics and dialysis-machine parameters through a data-driven model to estimate multiple uremic toxins with improved cross-patient applicability and clinical interpretability. To facilitate clinical use, we further establish a mapping between dialysate-based estimates and serum concentrations, enabling direct comparison with routine laboratory metrics. Clinical evaluation on nine ESRD patients across thirty HD sessions demonstrated strong

agreement between estimated and reference serum concentrations, with  $R^2$  values of 0.953 (BUN), 0.952 (creatinine), 0.959 (uric acid), 0.822 ( $\beta 2$ -microglobulin), 0.853 (phosphorus), and 0.621 (potassium). These findings support a practical pathway toward patient-specific, near-real-time decision support for HD adequacy monitoring without increasing clinical workload.

## 一、從精準醫療到血液透析線上監測

### 1.1 精準醫療在透析照護中的定位與必要性

傳統上，醫療模式多採被動式策略，需要等待病灶明顯時，或臨床症狀出現後，才進行病理資料蒐集與治療決策。這種「反應式」模式在面對癌症、神經退化性疾病(如阿茲海默症)及慢性肝腎病變時，常因缺乏早期、持續性的生理特徵觀察，導致診斷和治療上的延後。相較之下，近年興起的精準醫療 (precision medicine) 概念，強調以個體差異為核心，將決策從「平均病人」導向「特定病人」，以優化癒後並減輕醫療負擔<sup>(1, 2)</sup>。最近刊登在自然雜誌 (Nature) 的 Taiwan Precision Medicine Initiative (TPMI) 研究指出，精準醫療需建構並連結豐富臨床和明確疾病狀態的族群資料庫，才能使個體變異與治療反應，被系統性地驗證<sup>(3, 4)</sup>。因此，現代醫學若要實現個人化、預測性與預防性之目標，必須搭配具備連續性的生理數據的監測能力，而透過線上 (inline/online) 定量收集生理資訊，會是精準醫療的必備工具，可以替醫師提供疾病起源分析與動態追蹤的關鍵依據。

在臺灣的公共衛生與疾病防治中，慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD) 多年來是個極為嚴峻的課題。臺灣的末期腎病變 (end-stage renal disease, ESRD) 之發生率與盛行率，居於全球前兩名<sup>(5)</sup>。根據 2024 年統計，慢性腎臟病耗費之健保醫療支出超過 600 億元，為單一疾病支出之首<sup>(6)</sup>。隨著腎功能惡化，人體難以維持電解質與酸鹼值的恆定，容易誘發心血管疾病、貧血以及代謝性酸中毒等嚴重併發症。而當患者進展到重度腎功能不全時，便需要仰賴腎臟替代療法，以清除體內代謝廢物及多餘水分，以維持生命。在臺灣，高達 90% 的末期腎病變的患者會選擇血液透析進行治療，是種需每週三次、每次約四小時的高頻率治療。過程雖能有效移除毒素，也伴隨高度風險。臨床上，評估血液透析治療的效能 (e.g. 透析足量, Dialysis Adequacy) 的主要指標為「尿素清除指數 (Kt/V)」、「腎毒素清除率 (urea reduction ratio, URR)」，搭配其他臨床狀況檢驗。這類指標仰賴抽血檢測，不僅增加醫療人力成本，更造成身心上的負擔與不便。因此，發展非侵入式、能連續監測多種尿素素動態變化的線上感測技術，已成為在精準醫療在透析照護方面實現上不可或缺的關鍵。

### 1.2 與精準醫療接軌之生醫感測技術

要落實精準醫療，必須具備能即時、連續且精確取得生理資訊的感測技術，其發展主要有兩大技術路徑：

#### (1) 可攜式實驗室晶片 (lab-on-a-chip, LabChip)

利用微機電系統 (microelectromechanical systems, MEMS) 或軟微影 (soft lithography) 製程，將感測器、致動器、微流道整合於微小化的晶片。這一類技術如心臟器官晶片或灌流式三維細胞培養晶片，具備高通量檢測與低試劑需求優勢，適合用於藥物篩檢及模擬細胞天然微環境。透過微型設計，LabChip 能在體外重建器官功能，提供個人化醫療評估之重要平台。

## (2) 床邊式／線上監測儀器 (bedside medical equipment)

相對於離散的單點篩檢，床邊式儀器強調在臨床療程中提供連續且即時的資訊。以血液透析為例，病患呈現高度異質性，傳統仰賴間歇性抽血的延遲回饋模式，難以反映療程中動態變化的清除效率與併發症風險。因此，研發能與透析機台整合、進行現場量測的設備，能在不增加病人負擔下捕捉療程內的動態趨勢，支援臨床端進行個人化處方調整與風險預警。

### 1.3 現行臨床監測模式之限制與未滿足需求

回到血液透析的臨床照護場景，病患之間的差異性更是扮演重要角色。透析病患的共病組合、殘餘腎功能、營養與代謝狀態、透析處方與透析器條件、以及對治療的耐受性與併發症風險，均可能在個體間呈現顯著差異。然而，現行臨床多仰賴間歇性抽血與檢驗分析為主：尿素氮、肌酸酐、尿酸、電解質與其他生化指標通常在透析療程前後的時間點採樣，再由檢驗流程回傳結果。此模式固然具備標準化與可比對性，但其本質屬於離散取樣、延遲回饋，難以反映療程中快速變動的清除效率、體液狀態與併發症風險訊號，導致臨床決策多在此後才進行修正，而非在療程進行時即時介入。

因此，現行監測血液透析照護的主要未能夠滿足需求可歸納為三點：第一，即時性不足，抽血檢驗多為固定時間點且存在回報延遲；第二，動態趨勢資訊不足，難以捕捉療程內清除效率與生理狀態的連續變化；第三，個人化可解讀性不足，在病患間具有高度差異性的情境下，單一或少量時間點的數值難以支撐精準化的臨床決策。這些缺口共同指向一個重要方向：發展可在不增加臨床負擔下取得連續訊號的線上監測方法，並能與個人化特徵整合，以提升 HD 照護的精準性與可介入性。

### 1.4 透析廢液作為非侵入監測訊號來源的轉譯價值

在「不增加抽血負擔」的前提下，本團隊以透析廢液 (spent dialysate) 作為線上監測訊號來源，作為實現精準醫療於血液透析照護上的其核心轉譯價值。將仍能連續追蹤療程內溶質移除動態，進而把監測從間歇式的血液檢驗，推進為可即時回饋的療程品質資訊。過去研究已證實可利用透析廢液的紫外光吸收 (UV absorbance) 進行分子濃度的線上量測，建立以光學訊號反映透析過程中毒素移除的概念<sup>(7)</sup>，並進一步將 UV 吸收訊號用於透析充分性指標之預估與分析<sup>(8, 9)</sup>。這類方法的臨床意義在於：監測對象不必侷限於「某一次抽血的濃度」，而是能在整段療程中持續提供趨勢性的資訊，支援臨床即時調整與風險預警的需求。

透析廢液的 UV 吸收訊號往往主要由小分子量的分子 (e.g. 尿酸等) 所主導<sup>(10, 11)</sup>，這些小分子在紫外波段具有較強吸收並與其濃度變化相關，因此可用於反映透析過程中某些尿毒素的移除。然而，僅以單一波長或單一吸收量作為監測指標，在多尿毒素推估上具有限制性，因為不同成分可能對同一波長吸光度有重疊貢獻，難以區分各成分的影響。此外，對於中大分子尿毒素如  $\beta_2$ -微球蛋白，單純 UV 吸收量測通常不足以直接反映其濃度變化<sup>(12)</sup>。因此，本研究採用多波段吸收特徵，結合模型整合分析，以捕捉不同分子對吸收訊號的貢獻差異，進而提升多尿毒素推估的準確度與臨床可解讀性。

## 二、研究目的與方法概述

### 2.1 研究目的與輸出定義

本研究旨在發展一套可應用於血液透析療程中的線上監測方法，以透析廢液作為非侵入式訊號來源，透過多波長紫外吸收量測取得連續資訊，並整合病患個人化特徵與透析機台參數，建立具臨床適用性的推估模型，用以掌握療程內多項尿毒素與電解質指標的變化趨勢。研究核心在於將既有以特定時間點抽血與事後回饋為主的監測模式，延伸為療程內可即時參考的資訊來源，以支援透析充分性評估與潛在併發症風險的早期判讀，並避免增加病患抽血負擔。

所開發的系統輸出分為兩個層級：第一層為透析廢液端之多種尿毒素與電解質濃度推估，涵蓋尿素氮 (urea nitrogen, UN)、肌酸酐 (creatinine, Cr)、尿酸 (uric acid, UA)、 $\beta$ 2-微球蛋白 ( $\beta$ 2-microglobulin,  $\beta$ 2M)、磷 (phosphorus, P) 與鉀 (potassium, K) 等六項具臨床代表性的指標，用以反映療程內的變化趨勢；第二層則透過建立推估結果與血液中的濃度的對照關係，將系統輸出轉換為臨床上可參考的指標，以提升推估結果的可解讀性與可比性。

### 2.2 多波長吸收訊號與模型推估方法

本研究採用整合式推估架構，將透析廢液之多波長紫外吸收訊號，與病患個人化特徵及療程／透析機台參數共同納入模型分析，以同時保留可即時反映尿毒素變化的光學資訊，並處理跨個體與療程條件差異，提升模型的泛化能力。推估任務定義為多變量回歸問題，輸出涵蓋六項臨床相關指標。

在系統設計上，以 255、275 與 310 nm 三個波段之吸光度作為核心光學量測資料，並搭配病患與療程相關參數形成多來源特徵向量；同時透過統計分析、模型導向策略進行特徵篩選，以降低特徵維度並避免過擬合。推估模型採用支援向量迴歸 (support vector regression, SVR)，並以交叉驗證評估模型效能，同時比較不同特徵組合下的推估表現，作為後續臨床導入時在輸入複雜度與預測效能之間取舍的依據。

為評估各輸入特徵對模型推估任務之貢獻，本研究利用 F-test 方法對各特徵進行重要性分析。分析結果顯示，255 nm、275 nm 與 310 nm 三個波段之吸光度皆具有較高的重要性，顯示多波段紫外吸收訊號為模型建立之主要資訊來源。此外，為降低模型複雜度並避免過擬合，本研究進一步採用 backward elimination 搭配 wrapper approach 進行特徵篩選，逐步移除統計顯著性較低或與其他變數高度相關之特徵，最終保留對推估任務最具代表性的輸入變數。在特徵篩選後，最終模型主要由多波段吸收訊號及部分與透析條件相關之參數所組成，以兼顧模型預測能力與泛化性。

### 2.3 與臨床指標對照與驗證

為評估系統的臨床適用性，本研究建立透析廢液推估結果與血液中的尿毒素濃度之對照資料，並以臨床標準檢驗方法作為參考基準。透過此一設計，可驗證線上推估結果是否能合理反映療程中尿毒素移除的動態行為，並將系統輸出轉譯為臨床熟悉的血液中的濃度，提升結果的可解讀性與臨床可比性。整體而言，臨床對照不僅驗證模型的效能，也界定了系統輸出在臨床流程中的定位，奠定後續臨床驗證與實際應用的基礎。

### 三、線上監測系統與臨床驗證資料建置

#### 3.1 系統概述與量測流程

圖 1 說明了本研究所開發之線上監測系統概述，紫外光源整合至透析廢液管路中，於血液透析療程進行期間，紫外光束穿越流經石英管流道的透析廢液。由於透析廢液中尿毒素濃度隨療程變化，透射光強度亦隨之改變；該透射光訊號經光電二極體量測後送入訊號處理模組，使系統得以於療程內持續進行光學監測。

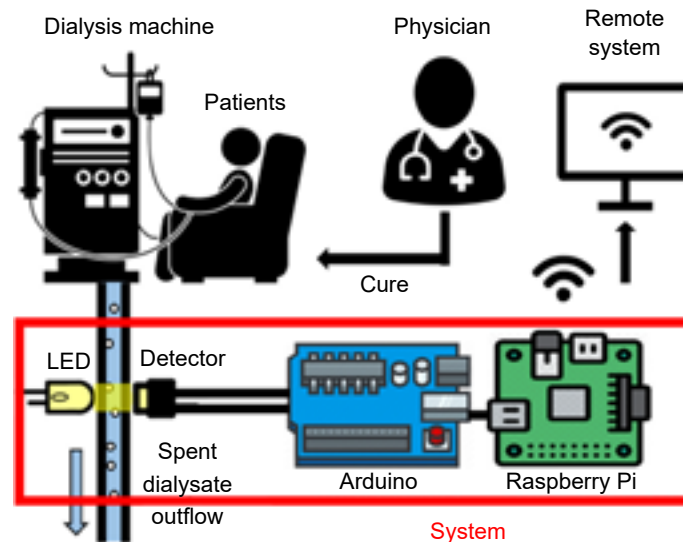


圖 1. 線上監測系統示意圖。

為兼顧臨床可行性與量測穩定性，我們在硬體中加入溫度控制與量測時間窗的設計，以降低光源輸出漂移 (light source drift) 與瞬時雜訊 (transient noise) 對於訊號的影響。在實際運作上，透過繼電器控制紫外光源的啟閉，使其於透析療程中以固定週期進行量測；每次光源開啟期間，系統以高頻率連續取樣並進行平均，將光學訊號彙整為單一個代表值輸出。同時，系統搭配冷卻模組，將光源操作溫度維持於 23–25 °C，以減少溫度變化引起的訊號飄移。

在臨床端的應用上，以「療程內連續監測並同步蒐集透析機台資訊」為設計原則：在約四小時的 HD 療程中，系統持續記錄三個光電二極體的資料，並彙整病患個人化特徵與透析機台參數，作為回歸模型之輸入。在建立模型前，資料先進行處理，形成可用的前處理資料集，再依統計與模型導向策略進行特徵篩選，保留對模型推估任務最具代表性的關鍵指標。

在模型實作上，本研究依前述流程將前處理後之特徵資料輸入回歸推估模型，並完成療程內多項尿毒素濃度之推估。模型效能之評估與驗證依循既定指標進行，其結果用以確認系統於實際臨床資料下之推估穩定性與可用性。為使系統輸出能與臨床檢驗結果進行對照，進一步建立在透析廢液中的尿毒素濃度端與其在血液中的實測濃度之轉換關係，將模型輸出轉為臨床常用參考指標，並以對照圖呈現推估結果與實測值之相關性。

### 3.2 臨床資料收集設計與倫理合規

臨床資料收集於國立臺灣大學醫院 (National Taiwan University Hospital) 血液透析中心進行，研究設計以「不改變既有透析流程」為前提。如圖 2(a) 所示，量測模組以旁路串接方式整合至透析廢液排放路徑，建立可用於系統驗證與模型訓練／測試之對照資料庫。圖 2(b) 微臨床配置，透析廢液由血液透析機與透析器 (dialyzer) 排出後，經由透析廢液出口導入光機電系統，再回流至透析廢液收集桶，以確保量測可反映療程進行中透析廢液組成之動態變化，同時維持臨床操作習慣與治療安全性不受影響。此外，系統內部之關鍵光學量測腔體採石英管流道，並整合紫外光源與紫外感測元件，為一次通過式吸收量測路徑，如圖 3(c) 所示。此外，系統內部之關鍵光學量測腔體採石英管流道，並整合紫外光源與紫外感測元件，為一次通過式吸收量測路徑，如圖 2(c) 所示。

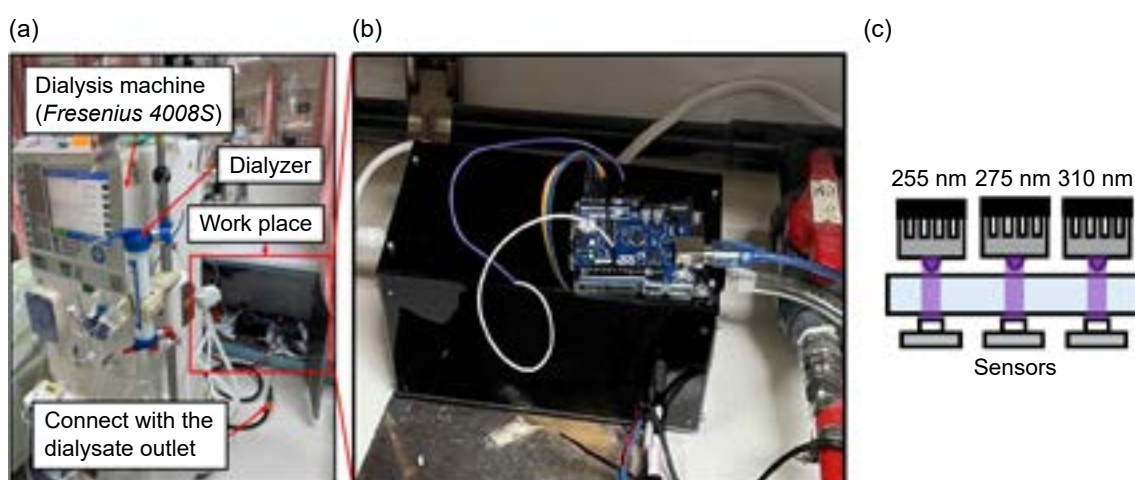


圖 2. 臨床場域之系統佈署與透析廢液量測路徑。(a) 血液透析設備配置，包括：透析機、透析器與透析廢液出口。(b) 系統於透析中心之實際放置位置與流路串接方式：透析廢液自出口導入光機電量測系統後，流向透析廢液收集區域<sup>(14)</sup>。(c) 光機電系統示意圖：UV LED 光源照射穿透石英管流道中的透析廢液，由紫外感測元件量測。

本研究共納入 9 位末期腎病受試者，累計完成 30 次透析療程。為了驗證量測系統的再現性，本研究針對相同受試者進行連續性的追蹤，每位受試者每週接受 3 次常規透析治療；這種在相似生理條件下的多次重複量測，能有效驗證系統處理複雜臨床樣本時的穩定性。在計算吸光度時，系統統一以「新鮮透析液」作為參考樣品校準電壓基準，確保每次實驗數據具備一致的物理基準點。

本研究的實驗進行時間為 2022 年 11 月至 2023 年 2 月，共納入 9 位末期腎病且接受每週三次常規血液透析之受試者，累計完成 30 次透析療程，並經 NTUH 研究倫理委員會審查核准 (IRB No.: 202105043RINA)。受試者於常規臨床情境下接受透析治療，資料採集同步涵蓋透析廢液與血液兩種檢體，以利建立非侵入訊號與血中濃度之對照關係。每次 4 小時透析療程中，透析廢液樣本於第 0、30、60、120、180、240 分鐘採集；血液樣本於第 0、60、240 分鐘採集，其中 0 分鐘定義為透析開始、240 分鐘定義為透析結束。

在對照檢測方面，尿素氮、肌酸酐、尿酸、磷與鉀採用 ADVIA Chemistry XPT 分析儀

量測； $\beta$ 2-微球蛋白則以化學發光免疫分析系統 (Chemiluminescent Immunoassay, CLIA; DPC Immulite 2000 Xpi) 進行量測，作為臨床參考標準 (ground truth)。此以標準檢驗平台建立對照資料的設計，將提供後續模型效能評估與在透析廢液中的尿毒素濃度，推估其在血液濃度的分析所需基礎。

為確保系統量測結果的再現性，本研究以未使用／乾淨的透析液作為基質並加入不同濃度之尿毒素標準品進行測試，在每一濃度條件下進行 3–5 次重複量測。結果顯示，多波長紫外吸收訊號具有良好的量測穩定性，顯示本系統在控制光源與量測條件下具有良好的量測再現性。

### 3.3 資料品質控制與建模資料集形成

本研究在血液透析療程中，以系統連續量測透析廢液的多波長吸收訊號，形成原始資料庫。為確保資料能反映穩定且可解讀的生理狀態，在資料前處理階段，需針對量測訊號中的異常波動進行排除。如圖 3 所示，時序訊號中會出現週期性的劇烈震盪，此現象並非來自病理變化，而是由血液透析機 (Fresenius 4008S) 每 12.5 分鐘執行一次的自動自我檢查機制所致。該機制運作時會導入純透析液進行測試，進而稀釋廢液中的尿毒素濃度，導致量測到的吸光度暫時下降。本研究已於預處理階段將此類異常訊號識別為無效值並予以排除，且臨床樣本採集亦避開此時段，以防止稀釋效應干擾真實濃度的判讀。透過排除此類非目標因素干擾，可維持整體下降趨勢的清晰與穩定，進而確保 SVR 回歸模型能精確捕捉尿毒素清除的動力學特徵，提升模型的一致性與可比性。

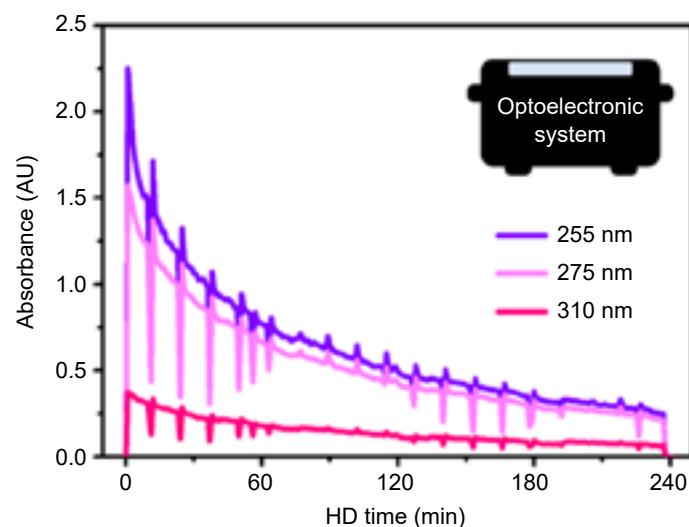


圖 3. 在血液透析療程中，透析廢液的紫外光吸收訊號之時間序列變化。圖中顯示三個不同波長的紫外光吸光度隨療程進行呈現一致的下降趨勢，反映尿毒素移除所造成的吸收特徵變化，顯示本研究所建構之光電式架構具備臨床線上吸收量測之可行性。

在完成排除與品質控管後，依不同目標尿毒素建立對應的建模資料集，並彙整各目標變項最終可用資料點數，以確保每一項推估任務均具備足夠的訓練與驗證基礎。最終資料點數分別為：尿素氮有 139 筆資料、肌酸酐有 146 筆資料、尿酸有 116 筆資料、 $\beta$ 2-微球蛋白有 137 筆資料、磷有 141 筆資料、鉀有 136 筆資料，作為後續回歸式推估模型之訓練與效能評估資料來源，並於表 1 上總結資料點的數目。

## 四、討論與結論

本研究以透析廢液之紫外吸收訊號作為非侵入式監測依據，結合機器學習建立多尿毒素推估流程。首先，圖 3 顯示血液透析療程中，所獲得的透析廢液的紫外吸收訊號的變化。不同波長的紫外光吸光度 (absorbance) 皆呈現一致的時間趨勢，反映尿毒素隨著療程進行，而逐步移除所造成的吸收特徵值下降。此結果顯示，本研究開發出的光電式量測架構，可在臨床場域中，穩定取得透析廢液的線上吸收訊號，驗證其應用於療程內連續監測的可行性。

另外，圖中所見之週期性訊號波動主要來自透析機自動自我檢查程序所導致的短暫透析液稀釋效應，相關資料已於前處理階段予以辨識並排除，以避免對模型建立造成影響。

在取得穩定的紫外光吸收訊號後，我們進一步利用所建立之回歸模型，將透析廢液的光學特徵轉換為多項尿毒素相關指標的推估結果。該模型以透析廢液之多波長吸收訊號為主要輸入，並結合病患個人化特徵與透析機台參數，學習吸收訊號與尿毒素濃度之間的對應關係，使系統能在療程進行中同步推估多種指標的變化趨勢。

圖 4 顯示單次血液透析療程中，各項尿毒素濃度之實測值與模型推估結果隨時間的變化。在實測值以及模型推估的曲線有高度的關聯性，我們的模型可以合理地描述出在療程內濃度變化的整體趨勢。同時，為了評估模型效能，本研究導入平均絕對誤差 (mean absolute error, MAE) 與均方根誤差 (root-mean-square error, RMSE) 作為分析指標。針對整合個人化特徵之 SVR 模型，血液端預測之決定係數 ( $R^2$ ) 分別為：BUN 的  $R^2$  數值為 0.974、MAE 為 1.168 mg/dL、RMSE 為 1.565 mg/dL。肌酸酐的  $R^2$  數值為 0.957、MAE 為 0.100 mg/dL、RMSE 為 0.157 mg/dL。尿酸的  $R^2$  數值為 0.970、MAE 為 0.080 mg/dL、RMSE 為 0.106 mg/dL。

若僅使用吸光度進行推估，不同受試者間的誤差會因體型與透析年資差異而顯著增大 (如 BUN 之  $R^2$  為 0.763)；但在納入個人化特徵後，系統跨實驗的估值差距得到有效控制，小分子尿毒素之  $R^2$  均提升至 0.95 以上，且透析充分性指標 Kt/V 之平均誤差僅為 1.3%。這證明透過模型整合個人化資訊，可將原本波動較大的訊號，轉變為具備臨床一致性與參考價值的推估資訊。

在圖 4 呈現單次透析療程中濃度變化的時間序列趨勢後，整體模型預測效能則以圖 5 所示之相關性分析 ( $R^2$ ) 進行量化評估。當以迴歸模型將尿毒素在透析廢液的濃度，推估轉換為這些尿毒素對應在血液中的濃度，呈現良好相關係數：小分子尿毒素 (e.g. UN, Cr, UA) 的相關性最為突出，而中大分子與電解質 (e.g.  $\beta$ 2M, P, K) 具可用的對照關係但表現差異較大。此一差異反映不同分析物在透析過程中具有不同的動力學特性與跨膜傳輸機制；因此，若以臨床導入為目標，更合理的定位是將系統輸出分層呈現：對相關性高且可穩定估測者提供準定量濃度估測；對相關性較低者則以趨勢監測、異常提示或區間型判讀為主，以符合臨床對安全性與可解釋性的期待。

更進一步分析血液中尿毒素濃度的一致性 (圖 5)，其血液端實測值範圍顯著高於廢液端數據，此差異反映了血液透析中溶質由高濃度血液向低濃度透析液擴散之物理梯度。數據顯示小分子尿毒素如 BUN ( $R^2 = 0.953$ ) 與肌酸酐 ( $R^2 = 0.952$ ) 的估測表現最為突出，即便是在受試者生理條件 (如身高、乾體重、透析年資) 存在異質性的情況下，系統仍展現出極佳的泛化能力與量測精準度。另外，圖 5 所呈現之資料整合所有受試者與透析療程之量測結果，因此其濃度範圍較圖 4 所示之單次療程資料為廣。

相較於臨床常規使用之生化分析儀 (如 ADVIA Chemistry XPT)，其設計目標為提供高精度之定量分析並具有低偵測極限，本研究提出之系統定位為血液透析療程中的線上監測與

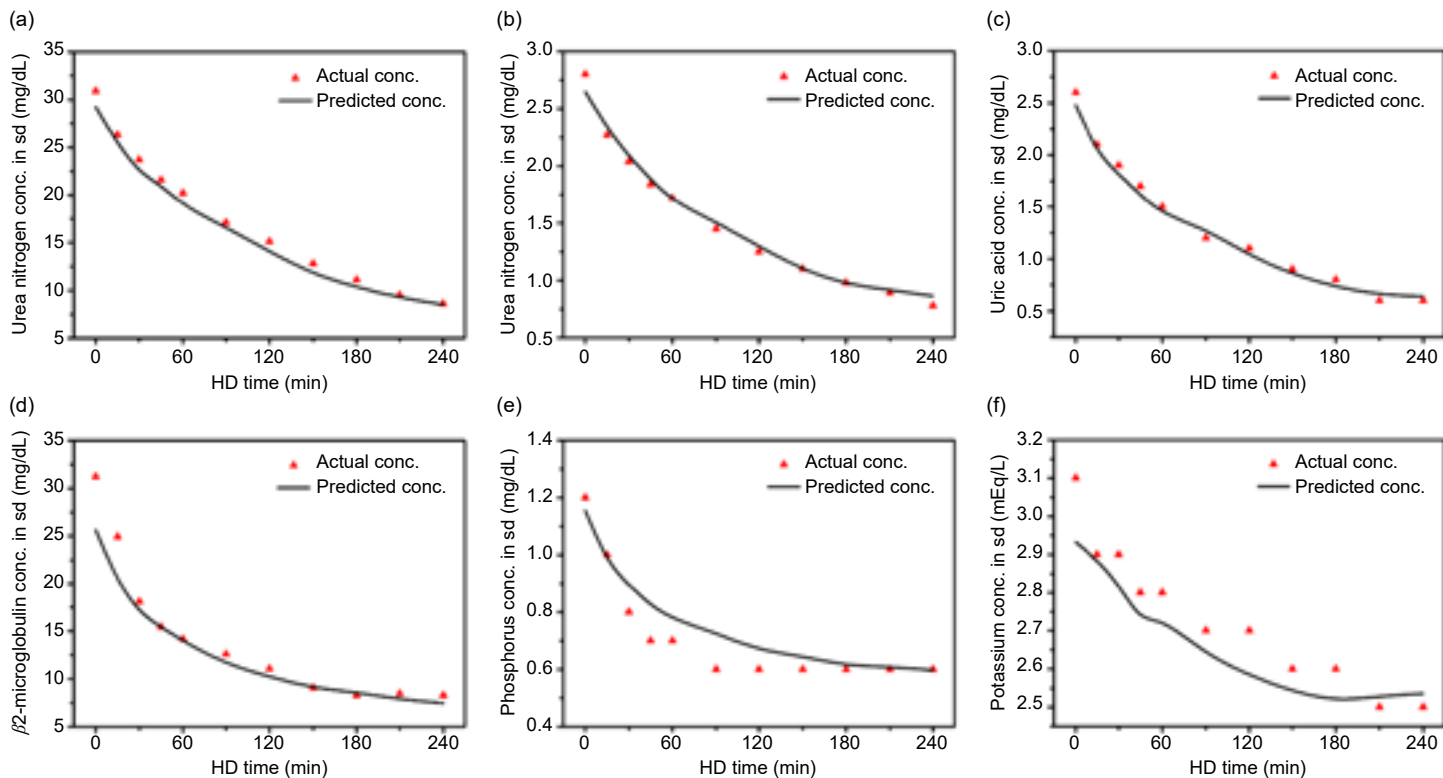


圖 4. 單次血液透析療程中多尿毒素濃度之實測與推估結果比較。各子圖呈現六項目標指標於血液透析療程 0–240 分鐘之時間序列，其中紅色標記為臨床樣本實測濃度，黑色曲線為模型推估濃度<sup>(13)</sup>。

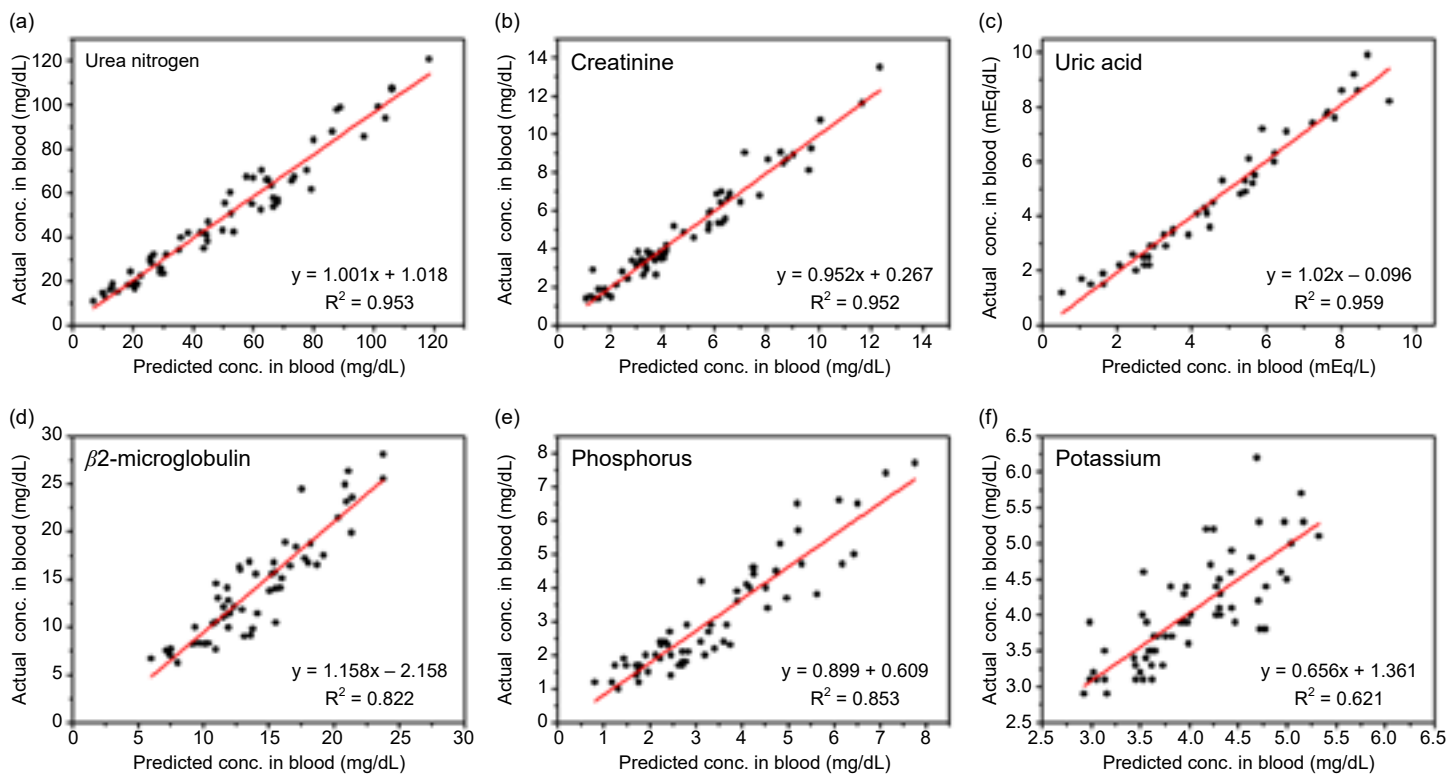


圖 5. 血液中尿毒素濃度之實測值與模型推估值一致性分析。各子圖呈現實測值與模型推估值之關係，並以線性迴歸線表示整體趨勢<sup>(13)</sup>。

濃度推估工具。其量測訊號來源為透析廢液的多波長紫外吸收特徵，並透過資料驅動模型建立吸收訊號與尿毒素濃度之對應關係。因此，本研究系統的性能評估主要著重於濃度推估準確度與趨勢追蹤能力，而非傳統分析化學意義上的偵測極限。臨床資料驗證結果顯示，小分子尿毒素如尿素氮、肌酸酐與尿酸的推估結果具有良好的相關性，顯示透過透析廢液光學訊號與資料模型整合，可在不增加抽血負擔的情況下提供療程內濃度變化的連續資訊。此類系統在臨床上的角色，主要為補充傳統抽血檢驗所無法提供的即時與連續監測能力。

儘管具備上述優勢，本研究仍有數項限制與後續發展方向討論如下。第一，樣本數與族群差異性需要擴充，並評估模型在不同透析器、流量設定與臨床狀態下的泛化能力。第二，透析廢液為複雜基質，吸收訊號可能受多種分子、氣泡、沉積與光路狀態影響，未來需更系統化的線上校正與品質控管，以降低長時間運作的訊號漂移風險。第三，臨床落地需進一步定義「可行動」的輸出規格，將監測結果與臨床處置(例如透析充分性調整、超濾策略與低血壓風險管理)建立更直接的連結，並驗證其是否能改善臨床結果與工作流程效率。

總結而言，本研究示範以多波長紫外吸收訊號結合機器學習進行多種尿毒素推估，並以其在血液中的濃度對照，驗證其轉譯可用性，提供一條由透析廢液非侵入式量測走向個人化、近即時監測之實作路徑。透過「吸收訊號為主、個人化特徵為輔」的整合架構，希望能在不增加抽血負擔的前提下，提供療程內連續監測資訊，作為透析充分性與風險監測的補充工具，並為血液透析精準醫療之即時決策支援奠定基礎。

## 參考文獻

1. F. S. Collins and H. Varmus, *New England journal of medicine*, **372** (9), 793, (2015).
2. E. A. Ashley, *Journal of the American Medical Association*, **313** (21), 2119 (2015).
3. G. L. Wojcik, "Taiwan invests in genetic resource for health," ed: Nature Publishing Group, (2025).
4. H.-C. Yang *et al.*, *Nature*, **648**, 117 (2025).
5. United States Renal Data System, "2025 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States," National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, (2025). Please refer to the website: <https://adr.usrds.org/2025>
6. 中央健康保險署醫務管理組, "2025 年全民健康保險醫療費用前二十大疾病," 健保署, 2025. Please refer to the website: <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-93117-44024d4030e94acba2df70f946706f74-1.pdf>
7. I. Fridolin, M. Magnusson, and L.-G. Lindberg, *The International journal of artificial organs*, **25** (8), 748 (2002).
8. F. Uhlin, I. Fridolin, M. Magnusson, and L.-G. Lindberg, *Nephrology Dialysis Transplantation*, **21** (8), 2225 (2006).
9. L. Zhang *et al.*, *The International Journal of Artificial Organs*, **45** (4), 351 (2022).
10. C. Donadio *et al.*, *Journal of Nephrology*, **27** (3), 331 (2014).
11. J. Arund, R. Tanner, F. Uhlin, and I. Fridolin, *Toxins*, **4** (10), 849 (2012).
12. C. Donadio *et al.*, *Blood Purification*, **40** (2), 109 (2015).
13. 王耀德, "多波長紫外光光電系統結合機器學習應用於線上監測血液透析療程," 國立臺灣大學, (2023).
14. 龔杭彥, "基於血液透析的光電系統暨決策輔助系統用於監測尿毒素物質濃度", 國立臺灣大學, (2025).

## 作者簡介

張晉薰現為國立臺灣大學生物機電工程所碩士生。

Jin-Xun Zhang is currently a M.S. student in Department of Biomechatronic Engineering at National Taiwan University.

陳怡婷為臺灣大學生理學研究所博士，現為臺大醫院腎臟科醫師及臨床助理教授。

Yi-Ting Chen received her M.D. from Chung Shan Medical University and her Ph.D. from the Institute

of Physiology, National Taiwan University. She is currently an Attending Physician in the Department of Nephrology at National Taiwan University Hospital and a Clinical Assistant Professor.

周鈺翔為國立臺灣大學生理研究所博士，現為國立臺灣大學醫學院副教授及臺灣大學醫學院附設醫院主治醫師。

Yu-Hsiang Chou received his Ph.D. in the Graduate Institute of Physiology from National Taiwan University College of Medicine. He is currently an Associate Professor in the Renal Division, Department of Internal Medicine at National Taiwan University College of Medicine and an Attending of the National Taiwan University Hospital.

張正東現為國立臺灣大學生物機電工程所碩士生。

Chen-Dong Chang is currently a M.S. student in the Department of Biomechatronic Engineering at National Taiwan University.

林水龍為國立臺灣大學臨床醫學研究所博士，現為國立臺灣大學生理研究所教授，臺大醫院腎臟科主治醫師。

Shuei-Liong Lin received his Ph.D. in Graduate Institute of Clinical Medicine from National Taiwan University. He is currently a Professor in the Graduate Institute of Physiology at National Taiwan University and a Visiting Staff in the Renal Division at National Taiwan University Hospital.

盧彥文為美國加州大學洛杉磯分校機械研究所博士，現為國立臺灣大學生物機電工程系教授。

Yen-Wen Lu received his Ph.D. in Mechanical and Aerospace Engineering from the University of California, Los Angeles. He is currently a Professor in the Department of Biomechatronics Engineering and Institute of Biotechnology at National Taiwan University.

# 微針貼片平台之無採血生醫感測器：從慢性病管理到行動醫療檢測

## Microneedle Patch-based Blood-free Biosensors: From Chronic Disease Management to Point-of-care Testing

楊閔蔚

Hung-Wei Yang

本文探討以微針貼片 (microneedle patches, MNPs) 為核心的無採血 (blood-free) 生醫檢測平台技術，旨在解決傳統血液檢測中具侵入性、需專業人員操作且耗時等痛點。文中整合了近期三項突破性研究成果，分別針對糖尿病、慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD) 及傳染性與發炎性疾病，開發出創新檢測模組。一、智慧型糖尿病閉迴路管理：利用奈米酵素 (nanozyme) 與葡萄糖響應奈米囊泡 (IG-NVs)，開發出具備「診斷與治療」雙重功能的閉迴路管理貼片。該技術可透過智慧型手機進行血糖定量，並視偵測數據實現智慧化胰島素釋放。二、慢性腎臟病快速篩檢技術：整合高溶脹性水膠微針與側向流試紙 (lateral flow cassette, LFC)，實現了在 25 分鐘內透過肉眼判讀皮下組織間質液 (interstitial fluid, ISF) 中胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 濃度的技術，大幅提升慢性腎病早期篩檢的便利性。三、「針尖上的實驗室 (Lab-on-the-Needles)」：利用 HRP@ZIF-8 訊號探針與可攜式檢測盒 (sensing box, SenBox)，突破了高黏度檢體 (如唾液) 與皮膚原位發炎因子的檢測限制，將檢測場景從實驗室延伸至皮膚表層。這些技術成果展現了微針平台在定點照護檢測 (point-of-care testing, POCT) 與行動醫療領域的高度應用潛力，為未來個人化健康管理提供了更具效率且低門檻的解決方案。

This article explores biomedical detection platforms centered on microneedle patches (MNPs), specifically designed for blood-free analysis. These technologies aim to address the critical pain points of traditional blood testing, such as invasiveness, the requirement for trained professionals, and time-consuming procedures. By integrating three recent breakthrough studies, this paper highlights innovative modules for managing diabetes, chronic kidney disease (CKD), and inflammatory or infectious diseases. 1. Smart Closed-loop Diabetes Management: By leveraging nanozymes and glucose-responsive nanovesicles (IG-NVs), researchers have developed a closed-

loop patch that integrates both diagnostic and therapeutic functions. This system enables blood glucose quantification via smartphone and facilitates automated, “smart” insulin release. 2. Rapid Screening for CKD: By combining high-swelling hydrogel microneedles with a lateral flow cassette (LFC), a new rapid screening method has been established. This platform enables visual interpretation of cystatin C (Cys C) levels in subcutaneous interstitial fluid (ISF) within 25 min, identifying potential renal abnormalities without laboratory equipment. 3. The “Lab-on-the-Needles” Concept: Utilizing HRP@ZIF-8 signal probes and a portable sensing box (SenBox), this technology overcomes the inherent limitations of testing high-viscosity samples (such as saliva) and detecting in-situ inflammatory factors directly on the skin. These advancements underscore the significant potential of microneedle platforms in point-of-care testing (POCT) and mobile healthcare, offering more efficient and accessible solutions for personalized health management.

## 一、前言

傳統的疾病診斷與監測高度依賴血液樣本，然而頻繁的靜脈或指尖採血不僅會造成患者疼痛、增加感染風險，且通常需仰賴專業醫療人員操作及大型儀器分析，難以普及於居家照護或醫療資源匱乏的地區<sup>(1, 2)</sup>。近年來，皮膚間質液 (interstitial fluid, ISF) 與唾液等非血液體液，因富含蛋白質、代謝物等生理生物標記，且其濃度與血液具有高度相關性，已成為極具潛力的替代檢體來源<sup>(3-5)</sup>。然而，這些體液的檢測仍面臨關鍵挑戰：例如 ISF 的自然分泌量極少且傳統抽取程序繁瑣；而唾液與痰液則因高度黏稠，不易與感測表面均勻接觸，導致現有生醫感測技術在靈敏度與重現性上受到限制<sup>(6, 7)</sup>。在此背景下，微針貼片 (microneedle patch, MNP) 的正從傳統的經皮藥物與疫苗遞送工具，轉型為一種可直接與皮膚及體表體液互動的「介面型生醫感測平台」。微針長度通常介於數百至一千微米，足以穿透角質層卻不致觸及深層神經與血管，兼具無痛感與優異的穿透深度，是提取 ISF 或進行原位 (*in situ*) 感測的理想介面。若能進一步整合高吸水性水凝膠、高表面積奈米材料與具備訊號放大功能的生物探針，便有望在「無創、無需大型儀器或低設備門檻」的情境下，實現具備近似血清檢測精度的生物標誌物量測<sup>(8-10)</sup>。

## 二、微針技術簡介

在傳統醫療印象中，打針與抽血往往伴隨著恐懼與不適感。然而，隨著材料科學與微米加工技術的飛躍進步，微針 (microneedles, MNs) 正逐步改變這一現狀。這項被譽為「第三代經皮給藥技術」的創新，正從實驗室走向臨床量產階段。預計到 2026 年，其市場規模將迎來爆發式增長。

什麼是微針？微針是一組長度介於 500 至 1,500 微米的微小針頭陣列。其設計足以穿透皮膚表面的角質層 (stratum corneum) 以建立微米級通道，卻不會觸及深層的神經末梢與血管。這種特性使其達成了「無痛、微創」的醫療革命<sup>(10)</sup>。

近年來，微針技術的應用已由傳統的醫學美容大幅轉向複雜的生物製劑精準遞送與免疫治療。受益於材料工程、製程技術及生物相容性設計的突破，微針平台目前已能有效承載並遞送蛋白質、核酸、細胞因子，甚至是活細胞，展現出作為低侵入性、可控且具高度臨床轉譯潛力的治療工具價值，其優勢簡介如下：

1. 無痛疫苗接種：傳統疫苗需依賴低溫冷鏈，而微針貼片能將疫苗成分穩定於固體基質中，無需冷藏。此外，由於皮膚中富含免疫細胞 (如樹突細胞)，微針能引發更強的免疫反應。目前針對流感、麻疹及 COVID-19 的微針貼片已進入臨床後期試驗<sup>(12)</sup>。
2. 智慧型慢性病管理：開發中的「感應式」微針能根據體內血糖濃度自動調節並釋放胰島素，大幅減輕糖尿病患者每日扎針的負擔<sup>(13)</sup>。
3. 癌症免疫治療：微針可將免疫檢查點抑制劑 (如 PD-1 抗體) 直接遞送至黑色素瘤等皮膚癌患部，在提高療效的同時，有效減少全身性毒副作用<sup>(14)</sup>。

微針技術在生物檢測領域的突破令人矚目。其核心優勢在於能從皮膚的組織間液 (interstitial fluid, ISF) 中有效擷取生物標誌物。ISF 被視為繼血液與尿液之後的「第三大生化檢驗寶庫」<sup>(14)</sup>；圖 1 概述了目前微針感測器的主要設計類型。

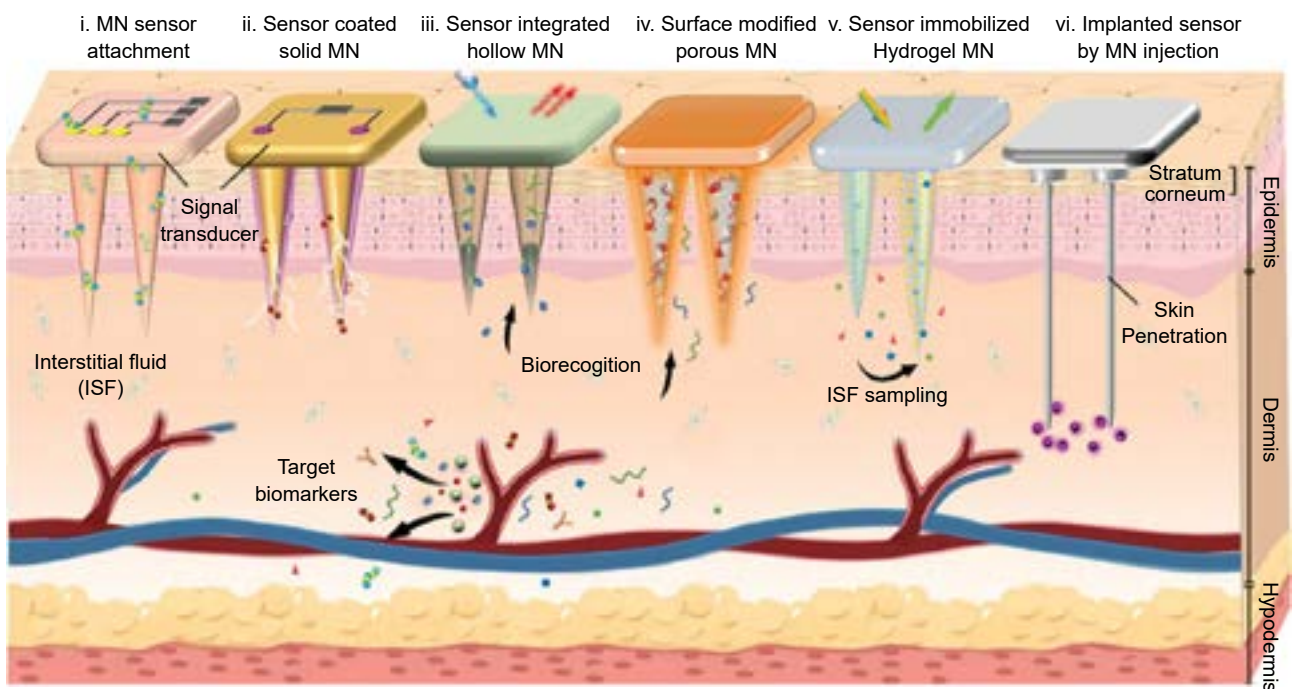


圖 1. 各種「lab-on-a-microneedle」技術所構建之微針感測器於皮膚穿刺與生醫診斷應用中的設計與運作原理示意圖<sup>(15)</sup>。

4. 實時監測 (real-time monitoring)：近年開發的電化學微針感測器已整合藍牙傳輸功能，可與行動裝置連網，實現血糖、乳酸、酒精濃度的即時監控。該技術甚至能追蹤特定藥物 (如抗生素或化療藥物) 在體內的代謝水平，並進行 ISF 中的核酸檢測。這預示著未來針對病毒感染或癌症生物標誌物的篩檢，僅需貼附微針貼片即可完成，無需再經過複雜的離心程序與實驗室分析<sup>(16)</sup>。
5. 多指標並行檢測：研究人員已開發出能同時偵測多種離子 (如  $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ ) 及乳酸水平的微針陣列。這類「穿戴式感測器」能將動態數據即時傳輸至智能設備，為運動醫學與重症監護提供關鍵指標，對於心血管疾病監控與運動生理表現分析具有重大意義<sup>(17)</sup>。
6. 診療一體化 (theragnostics)：作為微針技術的終極目標，診療一體化旨在建構「閉迴路治

療 (closed-loop therapy)」系統。當感測器偵測到體內特定指標異常 (如血糖過高) 時，貼片將立即觸發藥物釋放，實現自動化且精準的生理調控<sup>(18)</sup>。

儘管前景廣闊，如何進一步提升採樣效率、擴展檢測分子的廣度 (從低分子量代謝物到大分子蛋白質)，以及優化操作流程的簡便性 (從多步驟操作演進為一體化平台)，仍是該領域面臨的主要挑戰。本文將透過三項具代表性的研究，深入解析微針感測技術如何逐步克服上述技術瓶頸，邁向臨床應用。

### 三、酵素催化小分子與診療一體化—糖尿病管理系統

早期的微針感測研究多聚焦於分子量較小、且具有特定氧化還原酵素可供催化的目標分析物。其中，糖尿病管理因其龐大的臨床需求，成為該領域最具代表性的應用方向。本研究團隊開發了一套結合「診斷」與「治療」功能的雙效微針系統，成功實現了無痛且閉迴路 (closed-loop) 的血糖控制<sup>(19)</sup>。

#### 3.1 葡萄糖感測微針：奈米酵素的比色應用

此階段的感測核心在於「直接酵素反應」。研究團隊所開發的葡萄糖感測微針 (glucose-sensing microneedles, GBMP)，以甲基丙烯酸化明膠 (gelatin methacryloyl, GelMe) 為基材，並摻雜了 GOx-MnO<sub>2</sub>@GO 複合奈米酵素 (GOx: Glucose oxidase; GO: Graphene oxide)，其特色如下：

3.1.1 感測機制：當微針插入皮膚後，組織間質液 (ISF) 中的葡萄糖會擴散進入微針基質。微針內含的葡萄糖氧化酶 (GOx) 將葡萄糖氧化，產生葡萄糖酸與過氧化氫 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)。此時，二氧化錳 (MnO<sub>2</sub>) 奈米片作為過氧化酶模擬酶 (nanozyme)，在反應產生的酸性環境下，催化 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化顯色劑 (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine, TMB)，使微針由透明轉變為藍色，如圖 2(a) 所示。

3.1.2 技術特點：

- 直觀判讀與高線性度：微針顏色的深淺與葡萄糖濃度 (0–500 mg/dL) 呈現高度線性相關 ( $r^2 = 0.992$ )，便於醫護人員或患者快速初步判斷。
- 數位化精準定量：患者無需配備昂貴儀器，僅需透過智慧型手機拍照，並利用專屬 App 分析影像的灰階值 (grayscale value)，即可精準定量血糖濃度。其準確度與市售插卡式血糖機相當，實現了低成本的定點照護 (如圖 2(b) 與 2(c) 所示)。

#### 3.2 胰島素遞送微針：生理訊號觸發的精準治療

除了感測功能，該系統更進一步整合了治療機制。胰島素遞送微針 (insulin deliver microneedles, IDMP) 採用聚乙烯醇／聚乙烯吡咯烷酮 (PVA/PVP) 為基底材料，並於其中裝載了關鍵的葡萄糖響應性奈米粒子 (IG-NVs)。其核心技術包含：

3.2.1 智慧型釋放機制：IG-NVs 由支化聚 ( $\beta$ -氨基酯) (branched poly( $\beta$ -amino esters), bPAEs) 構成，內部包覆胰島素與葡萄糖氧化酶 (GOx)。在高血糖環境下，GOx 催化反應會導致局部 pH 值下降，觸發 bPAEs 的三級胺基團產生質子化效應，進而使奈米粒子結構瓦解並釋放胰島素 (如圖 3(a-c) 所示)。

3.2.2 雙階段控糖策略：貼片設計包含「游離胰島素」與「智慧奈米胰島素」。前者能迅速應對突發性的高血糖，後者則提供長效且精準的血糖維持 (長達 13 小時)，此設計能有

效避免傳統注射常見的低血糖風險，且實驗證實不會產生皮膚紅腫或發炎等不良反應(如圖 3(d, e) 所示)。

雖然此階段技術成功建立了「微針即感測介面」的基礎，但其核心機制高度依賴標的物(如葡萄糖)必須具備能被酵素催化並產生訊號的特性。對於缺乏特定氧化酶的蛋白質生物標記(例如：癌症因子、腎病指標)，現有機制難以直接應用於這類分子的精準檢測，這也成為後續技術突破的重點。

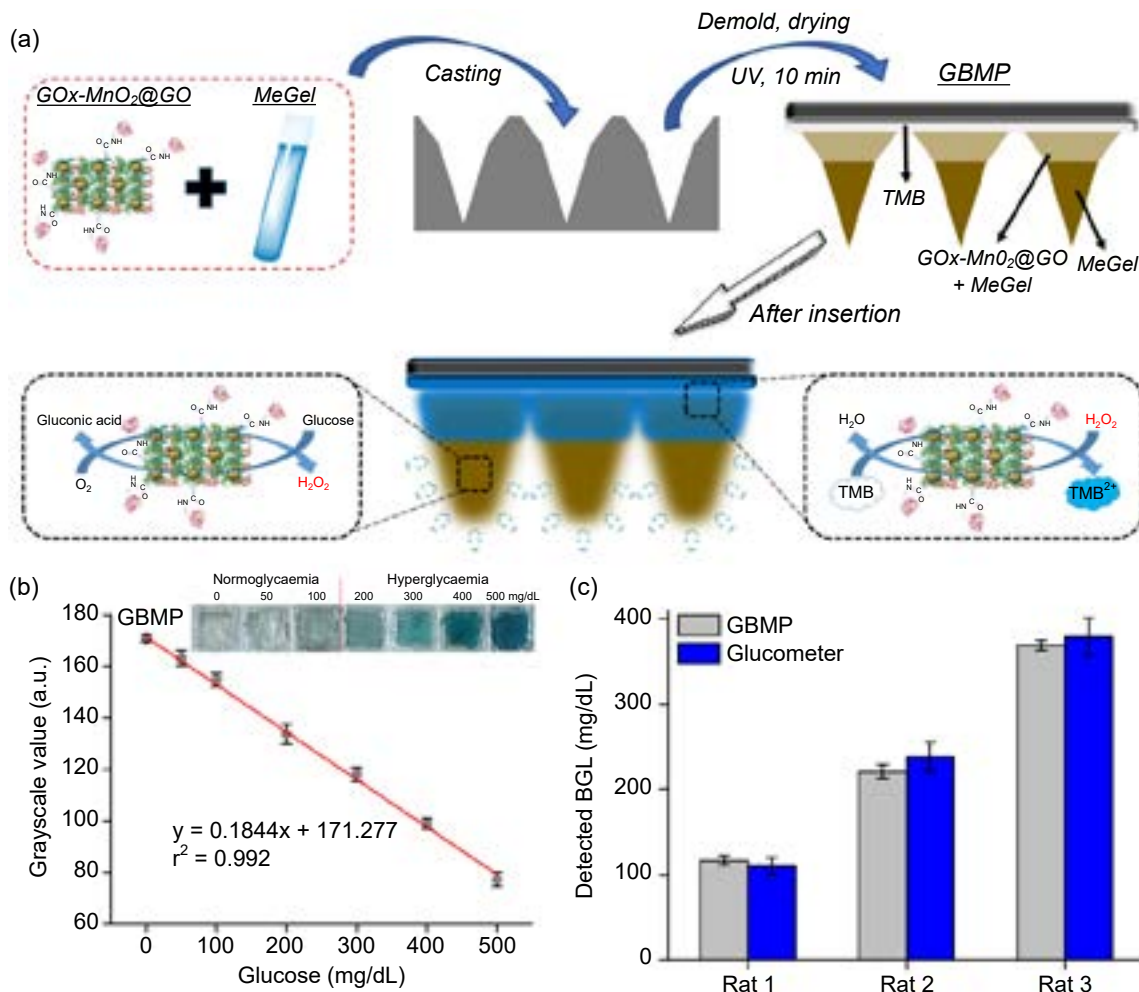


圖 2. (a) GBMP 的製備流程與其進行皮膚間質液 (ISF) 萃取示意圖，以及以 GOx-MnO<sub>2</sub>@GO 作為比色探針進行葡萄糖比色偵測之原理。(b) 由 iPhone 7 Plus 讀取之 GBMP 灰階值與葡萄糖濃度之線性校正曲線；內嵌圖為對應之數位照片。數據以平均值 ± 標準差表示 (3 次重複實驗)。(c) 於 3 隻 Streptozotocin (STZ) 誘導之一型糖尿病大鼠中，分別使用 Accu-Chek 血糖機與結合 iPhone 7 Plus 的 GBMP 量測血糖值，以驗證 GBMP 進行葡萄糖偵測之準確性。數據以平均值 ± 標準差表示 (3 次重複實驗)<sup>(19)</sup>。

#### 四、慢性腎病快篩－整合微針與側向流體試紙技術

慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD) 早期症狀並不明顯，且傳統檢測指標 (如肌酸酐) 的靈敏度相對不足。相比之下，胱抑素 C (Cystatin C, Cys C) 是更為靈敏的早期腎功能指

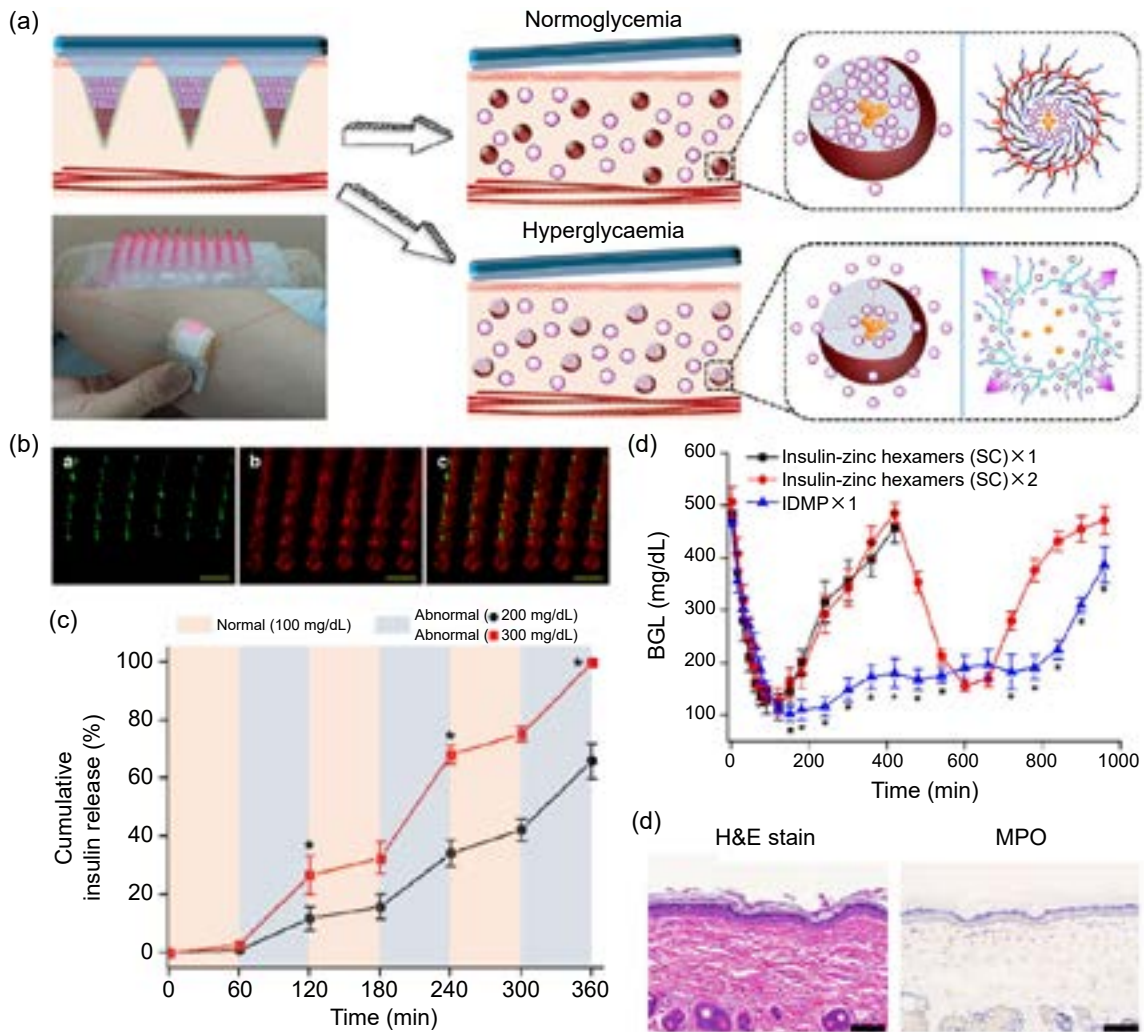


圖 3. (a) 智慧型胰島素遞送微針貼片 (IDMP) 貼附於手臂之實際使用示意圖，以及 IDMP 於體內高血糖狀態下所觸發之兩階段自我調控胰島素釋放機制示意圖。(b) 具 PVA/PVP 基底之 IDMP 代表性螢光顯微影像。(a) FITC-胰島素負載之 IG-NVs 主要分布於微針尖端 (綠色)；(b) Cy5-胰島素 (游離型) 分布於尖端以外區域 (紅色)；(c) 合併影像。比例尺為 600 微米。(C) 不同葡萄糖濃度條件下，IDMP 自我調控胰島素釋放隨時間變化之曲線 (平均值 ± 標準差，n = 6)。星號表示具統計顯著差異 (Student's t-test, \*p < 0.05)。(D) STZ 誘發之第一型糖尿病大鼠於不同治療條件下之血糖變化，包括單次皮下注射胰島素 (黑線)、6 小時後追加相同劑量胰島素 (紅線) 及施用 IDMP (藍線) (平均值 ± 標準差，n = 6)。(e) 施用 IDMP 後之大鼠皮膚組織切片分析，經 H&E 與髓過氧化酶 (MPO) 免疫染色顯示未見明顯嗜中性白血球浸潤或病理變化。比例尺為 100 微米<sup>(19)</sup>。

標，且其檢測結果不受肌肉量或飲食習慣影響。為了實現 CKD 患者居家「無採血監測」的目標，本研究團隊開發了一款結合水膠微針 (hydrogel microneedle patch, HMNP) 與側向流體試紙的整合型快篩裝置<sup>(20)</sup>。

## 4.1 高吸水性微針之 ISF 萃取

皮膚角質層是阻擋體液滲出的主要屏障。本研究設計的微針是以聚甲基乙基醚-馬來酸 (PMVE/MA) 與 聚乙二醇 (PEG) 透過酯化反應交聯而成，並關鍵性地添加了高吸水材料聚丙烯酸鈉 (PAA-Na)。其萃取原理基於「超強溶脹機制 (super-swelling)」：當微針穿刺皮膚後，材料中的親水基團會因滲透壓差主動吸收周圍的組織間液 (interstitial fluid, ISF)。在添加 PAA-Na 後，微針的溶脹率可提升至 600% 以上。與傳統「溶解型」微針不同，此水膠微針在吸收液體後結構不會溶解，而是形成穩定的水凝膠態，將 ISF 及其中的生物標記牢牢「鎖」在針體內。實驗證實，此機制能在 5 分鐘內從大鼠皮膚高效萃取約 24.2–27.6 mg 的 ISF，足以供應後續分析；且微針結構在萃取後仍保持完整，極利於後續的樣本轉移與檢測。

## 4.2 無血式 Cys C 免疫分析

本系統的核心技術結合了毛細管傳輸與側向流體免疫分析 (lateral flow immunoassay, LFIA)，完整檢測流程如圖 4 所示：

- 4.2.1 檢體轉移與毛細驅動：受試者將微針貼片按壓於皮膚 5 分鐘以提取組織間質液 (ISF)。隨後，將吸飽 ISF 的貼片置入特製試紙盒的樣本槽中。利用紙基材料的毛細現象 (capillary action)，ISF 會自動從微針水膠體中引導至試紙樣本墊，有效解決了微量液體在操作與轉移上的困難。
- 4.2.2 免疫呈色反應：當 ISF 流經結合墊時，其中的目標分子會與預先包埋的「金奈米粒子 (AuNPs)-抗體探針」結合，並持續流向偵測區。若檢體含有 Cys C，則會與測試線 (T 線) 上的捕捉抗體結合，形成「AuNPs-Cys C-捕捉抗體」之三明治夾心複合物 (sandwich complex)。
- 4.2.3 結果判讀：AuNPs 的聚集會產生肉眼可見的紅色條帶。若 ISF 中的 Cys C 濃度超過預設閾值 (即提示腎功能異常)，T 線將顯現紅色；反之則不顯色。此設計實現了無需電子儀器的即時判讀。實驗證實，該系統能精準區分健康大鼠與 CKD 大鼠模型，檢測結果與 ELISA 標準檢測法高度一致。此技術成功將傳統需耗時數天的醫院檢驗流程，轉化為僅需 25 分鐘即可完成的居家快篩。

## 五、高靈敏一體化蛋白質定量檢測—針上實驗室

面對如 COVID-19 等傳染病或體內發炎反應，臨床檢測常面臨兩大挑戰：首先是高黏稠度檢體 (如唾液) 易導致分子擴散受阻；其次是皮下低濃度蛋白生物標記 (biomarkers) 難以被精準偵測。為此，本團隊開發了「針尖上的實驗室 (Lab-on-the-Needles)」搭配「可攜式感測盒 (SenBox)」的全新平台，將繁瑣的酶聯免疫吸附試驗 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 流程微縮至單一可攜式裝置中<sup>(21)</sup> (如圖 5(a) 所示)。

### 5.1 3D 結構設計與金屬有機骨架 (metal organic frameworks, MOF) 訊號探針

為了在微小的針體表面精準捕捉生物標記，我們採用層層自組裝 (layer-by-layer, LBL) 技術對聚左旋乳酸 (poly-L-lactic acid, PLLA) 微針進行表面改質。首先透過修飾 3-氨基丙基三乙氧基矽烷 (3-aminopropyl triethoxysilane, APTES)，並交替沉積帶負電的聚 (4-苯乙烯磺

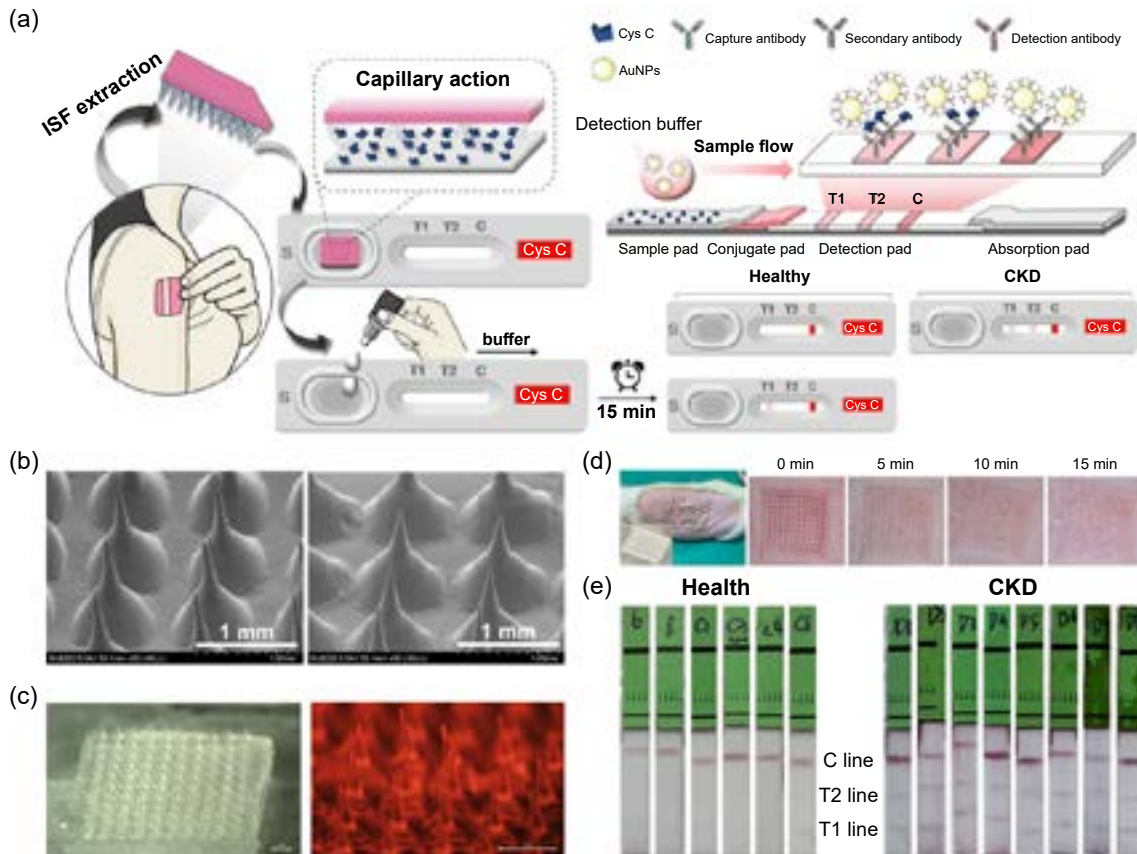


圖 4. (a) 所提出之無採血快速 Cys C 檢測流程以及健康受試者與 CKD 受試者之檢測模式示意圖。(b) 交聯 HMNP 於插入大鼠皮膚前(左)與插入 10 分鐘後(右)之代表性掃描式電子顯微鏡 (SEM) 影像，顯示其交聯 HMNP 並無溶解現象發生。(c) HMNP 插入含有 mCherry (31 kDa) 之 1% agarose 凝膠 5 分鐘後之影像，顯示 HMNP 的確可抽取 agarose 凝膠中的 mCherry 分子。(d) 大鼠經 HMNP 插入後之代表性照片，以及 HMNP 移除 15 分鐘後大鼠皮膚上所形成之穿刺痕跡。(e) 結合 HMNP 與側向流動免疫層析試紙 (LFC<sub>Cys C</sub>) 於大鼠 ISF 樣本中進行 Cys C 之檢測結果。以 LFC<sub>Cys C</sub> 分析健康大鼠 (n = 6) 與 CKD 大鼠 (n = 8) 之 ISF 中 Cys C 的視覺化結果：健康大鼠樣本於 T1 區域未出現紅線或僅出現極淡之紅線；CKD 大鼠樣本則於 T1 與 T2 區域皆可觀察到明顯之紅線<sup>(20)</sup>。

酸鈉) (polystyrene sulfonate, PSS) 與帶正電的聚烯丙胺鹽酸鹽 (polyallylamine hydrochloride, PAH)，使微針表面形成強大且穩定的正電荷層。利用靜電吸附原理，使微針表面均勻包覆一層金奈米顆粒 (AuNPs)。這不僅顯著增加了反應的有效表面積，更提供了易於修飾抗體或抗原的金-硫 (Au-S) 鍵結位點。

在訊號放大端，我們採用「一步合成法」製備了包覆辣根過氧化酶 (HRP) 的 ZIF-8 金屬有機骨架探針 (HRP@ZIF-8)。實驗證實，這種結構具備優異的保護作用，實驗證實，這種結構能阻擋蛋白酶 (如 Trypsin) 的攻擊，且在 50 °C 高溫或極端 pH 值 (pH 3-11) 環境下，HRP@ZIF-8 仍能保有優異的催化活性，解決了傳統酵素探針易失活的痛點，如圖 5(b-d) 所示。

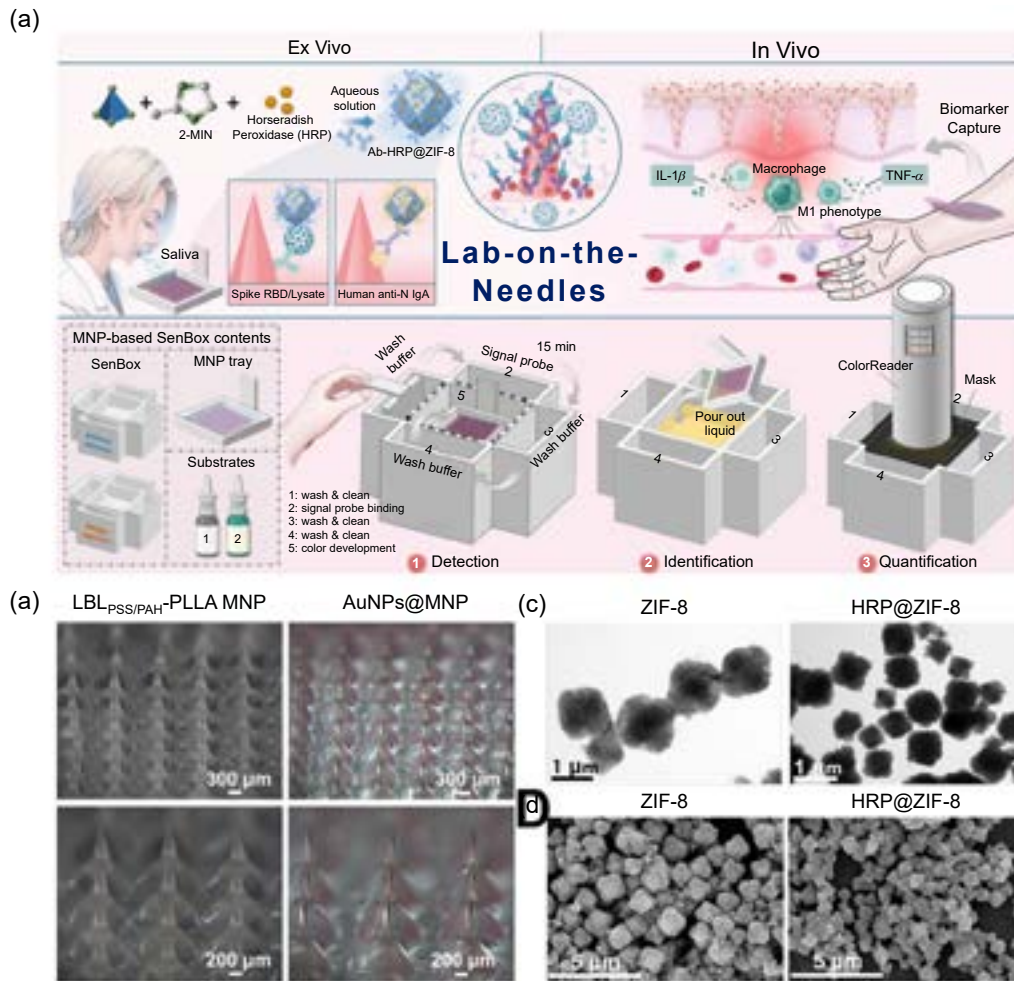


圖 5. (a) 基於微針貼片 (MNP) 的 SenBox 系統用於表皮與高黏稠液態活檢樣本之可攜式蛋白質生物標記快速檢測示意圖。1：清洗；2：訊號探針反應；3：清洗；4：清洗；5：呈色反應。(b) LBL<sub>PSS/PAH</sub>-PLLA MNP 於 AuNPs 修飾前 (左) 與 30 分鐘後 (右, AuNPs@MNP) 之明視野影像。(c, d) 所合成之 ZIF-8 與 HRP@ZIF-8 奈米粒子之 TEM 與 SEM 影像圖。

## 5.2 突破黏滯度限制與 SenBox 操作平台

高黏度檢體 (如唾液) 通常會形成「擴散邊界層」, 阻礙目標蛋白質接觸傳統的平面感測器 (2D Chip)。本研究開發的 3D 微針結構能直接穿透液滴內部, 捕捉深層生物標記; 實驗證實, 其訊號產生速度比平面晶片快上數倍, 僅需 12 分鐘即可達到同等訊號強度。

唾液等高黏度檢體通常會形成「擴散邊界層」, 阻礙目標蛋白接觸平面感測器 (2D Chip)。本研究的 3D 微針結構能直接「刺入」液滴內部, 捕捉深層的生物標記, 實驗顯示其訊號產生速度比平面晶片快上數倍 (僅需 12 分鐘即可達到同等訊號強度)。為實現行動檢測 (point-of-care testing), 我們設計了整合洗滌、反應與呈色槽的微型裝置 SenBox。使用者僅需依序將微針貼片插入不同槽位, 即可完成檢測:

- 捕捉：將微針插入檢體 (皮膚或唾液) 進行 15 分鐘的生物標記擷取。
- 標記：轉移至含 HRP@ZIF-8 探針的槽位, 進行三明治夾心法結合。
- 讀取：清洗後放入呈色液, 利用 HRP 催化 TMB 產生顯色反應。

此平台搭配可攜式色彩分析儀 (ColorReader)，將肉眼可見的顏色深淺轉化為  $b^*$  值 (黃光度)，實現高靈敏度的定量分析。該系統已透過臨床檢體與動物試驗驗證其準確性。

5.2.1 COVID-19 唾液檢測：針對臨床確診患者的高黏稠唾液，此系統能精準檢測抗 SARS-CoV-2 IgA 抗體及病毒 S1 蛋白。其偵測極限 (limit of detection, LOD) 分別低至 10 pg/mL 與 5 pg/mL，靈敏度比市售側向流動快篩試劑高出約 1,000 倍，能有效避免偽陰性誤診 (如圖 6(a-c) 所示)。

5.2.2 發炎因子原位監測 (*In situ monitoring*)：在以完全弗氏佐劑 (complete Freund's adjuvant, CFA) 誘導的皮膚發炎大鼠模型中，微針能深入表皮層直接捕捉細胞激素。檢測結果顯示，發炎部位的 TNF- $\alpha$  與 IL-1 $\beta$  濃度顯著升高 (分別達約 1,348 pg/mL 與 2,682 pg/mL)，且數據與西方墨點法分析 (western blot) 及免疫組織化學染色 (immunohistochemistry, IHC) 的病理結果高度吻合 (如圖 6(d) 所示)。

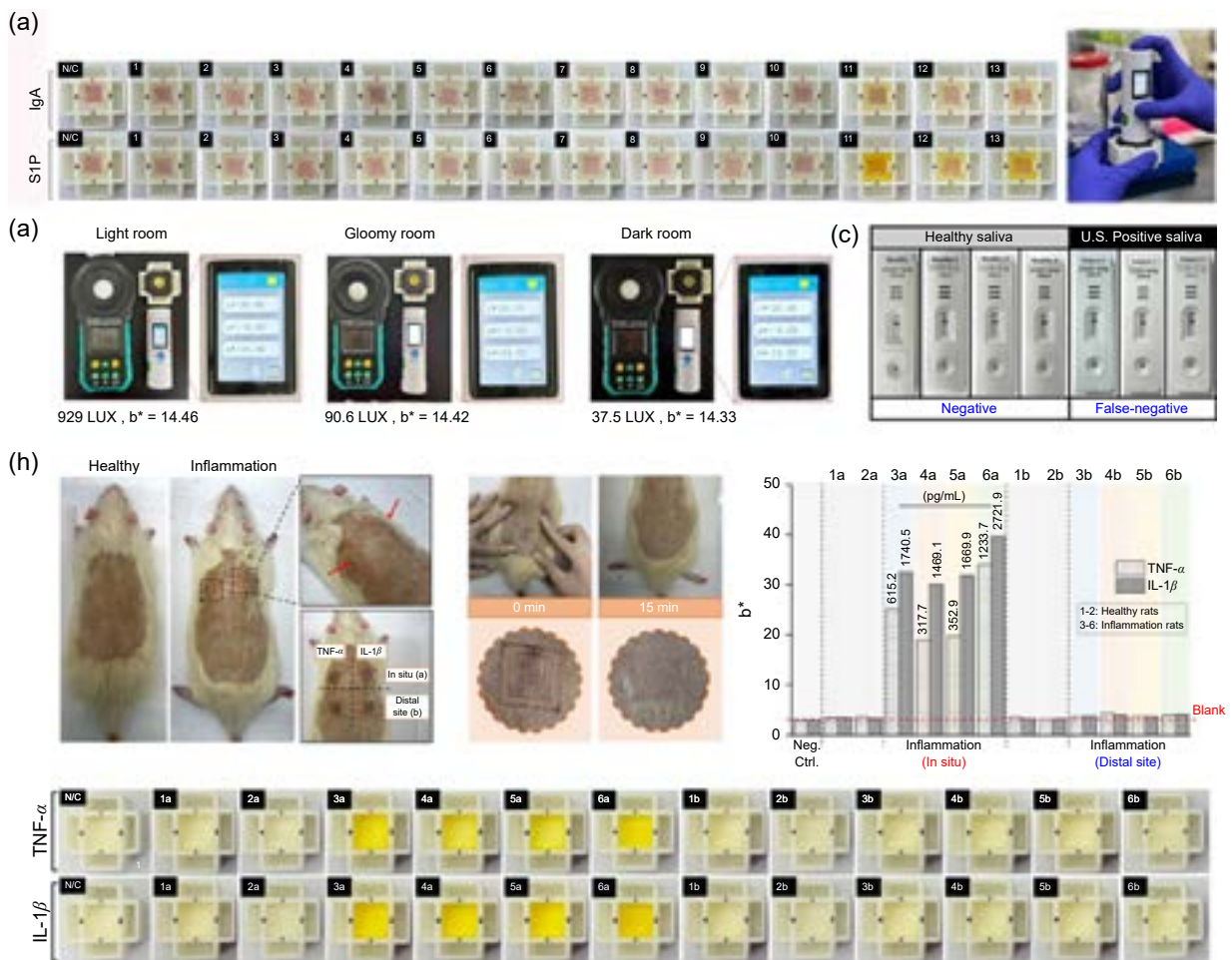


圖 6. (e) MNP-based SenBox 對 SARS-CoV-2 S1 蛋白與抗 SARS-CoV-2 核蛋白 IgA 抗體之比色檢測結果；陰性樣本維持澄清，陽性樣本呈現黃色，並可由  $b^*$  值進行判讀。(f) 可攜式 ColorReader 於不同照度條件下之穩定  $b^*$  讀值，顯示其適用於現場半定量分析。(g) 比較 MNP-based SenBox 與市售側向流動試紙於健康者與 COVID-19 患者唾液樣本之檢測表現。(h) CFA 誘發皮膚發炎大鼠模型中， $Ab_{TNF-\alpha}@MNP$  與  $Ab_{IL-1\beta}@MNP$  於發炎原位與遠端部位之表皮層比色檢測結果。N/C：對照組 (僅 MNP)<sup>(21)</sup>。

本研究提出的「針尖上的實驗室」平台，成功將繁複的實驗室級免疫檢測微縮至指尖規模。其核心突破在於利用 3D 微針結構直接穿透高黏度檢體 (如唾液或皮膚組織間質)，有效克服了傳統平面晶片所面臨的分子擴散屏障。這項技術不僅使 COVID-19 唾液快篩的靈敏度較市售產品提升達千倍，更首度實現了皮膚發炎因子 (TNF- $\alpha$  與 IL-1 $\beta$ ) 的「原位、無採血」定量監測。此平台將「定點照護 (point-of-care testing, POCT)」推升至「行動醫療 (mobile health)」的新維度，證實即便在不抽取血液的情況下，亦能透過可攜式裝置精準掌握體內的微觀病理變化。

## 六、結論與未來展望

本研究探討了微針貼片技術如何引領生醫感測領域進入「無採血式 (blood-free)」與「定點照護」的新紀元。透過整合先進材料化學與微機電製程，我們證實了皮下組織間液作為診斷體液的巨大潛力，並成功開發出三種針對不同臨床需求的新型微針平台。

儘管微針感測技術已展現出令人振奮的成果，但要從實驗室研究走向廣泛的臨床應用，仍需克服以下幾項關鍵挑戰，這也構成了未來的研究方向：

1. 多重標記與連續監測 (multiplexing & continuous monitoring)：目前的平台多專注於單一或少數生物標記的檢測。未來的微針系統應朝向「多工化」發展，例如在單一貼片上同時偵測多種病毒株或發炎因子。此外，結合穿戴式電子元件，將現有的「單次快篩」進化為「連續性動態監測」，是實現個人化精準醫療的關鍵路徑。
2. 臨床轉譯與數據校正 (clinical translation & calibration)：在臨床轉譯過程中，將動物模型的發現跨越至人體應用時，必須嚴謹考量物種間的生物學差異。首先，生物標記的閾值判定需重新校準，例如 Cys C 在人類與大鼠體內的基礎濃度與病理閾值存在顯著差異；其次，藥物遞送劑量的放大與等效轉換至關重要，如胰島素等藥物在劑量調整時，需精確計算物種間的代謝速率差異。因此，建立完善的「ISF 與血液數值換算模型」，不僅是數據的對齊，更是確保診斷準確性與用藥安全的核心基礎。
3. 智慧醫療聯網 (AI & IoT integration)：隨著智慧型手機與可攜式分析儀 (如 ColorReader) 的導入，微針感測器將成為物聯網 (IoT) 中的重要感知節點。透過雲端大數據分析，病患的居家檢測數據可即時回傳至醫療端，實現真正的遠距醫療與早期預警系統。

微針貼片已不再僅是單純的藥物傳輸工具，而是轉化為微型化的生醫診斷實驗室。這些技術突破證實了在「不流一滴血」的情況下，亦能精準掌握體內的生理奧秘，為未來行動醫療與流行病防護構築了堅實的第一道防線。

## 參考文獻

1. Drain, P.K., et al. *The Lancet Infectious Diseases* **14**, 239 (2014).
2. Sharma, S., et al. *Biosensors (Basel)* **5**, 577 (2015).
3. Wu, Z., et al. *Communications Materials* **5**, 33 (2024).
4. Sjobom, U., et al. *Frontiers in Immunology* **11**, 597632 (2020).
5. Kim, J., et al. *Nature Biotechnology* **37**, 389 (2019).
6. Friedel, M., et al. *Nature Biomedical Engineering* **7**, 1541 (2023).
7. Cardoso, A.G., et al. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **160**, 116965 (2023).
8. Li J., et al. *ACS Sensors* **9**, 1149 (2024).

9. Sun, H., et al. *Small* **19**, 2207539 (2023).
10. Qin, B., et al. *Microsystems & Nanoengineering* **11**, 240 (2025).
11. Menon, I., et al. *Micromachines (Basel)* **12**, 435 (2021).
12. Yu, J., et al. *PNAS* **112**, 8260 (2021).
13. Wang, C., et al. *Nano Letters* **16**, 2334 (2016).
14. Cheng, Y., et al. *Chemical Engineering Journal* **499**, 156130 (2024).
15. Hu, Y., et al. *Advanced Science* **11**, 2306560 (2024).
16. Li, H., et al. *ACS Sensors* **6**, 2181 (2021).
17. Tehrani, F., et al. *Nature Biomedical Engineering* **6**, 1214 (2022).
18. Fratus, M., et al. *PNAS* **122**, e2523517122 (2025).
19. Hsu, W.L., et al. *Chemical Engineering Journal* **398**, 125536 (2020).
20. Chen, Y.J., et al. *Biosensors and Bioelectronics* **208**, 114234 (2022).
21. Hsu, Y.P., et al. *ACS Nano* **19**, 3249 (2025).

## 作者簡介

楊閎蔚為長庚大學化工與材料工程學系博士，現為國立成功大學生物醫學工程學系教授。

Hung-Wei Yang received his Ph.D. in the Department of Chemical and Materials Engineering from Chang Gung University. He is currently a Professor in the Department of Biomedical Engineering at National Cheng Kung University.

# 生醫渦流感測技術用於廣泛膚色族群適應性之穿戴手錶應用

## Biomedical Eddy Current Sensing Technology (BECS) for Wearable Watches with Broad Skin-tone Applicability

王廷瑋

Ting-Wei Wang

現行穿戴式裝置多以光電容積脈搏波描記法 (photoplethysmography, PPG) 量測心率與血壓，但其效能易受膚色與光學條件影響。本文介紹一種可穿戴生醫渦流感測器 (biomedical eddy current sensor, BECS)，透過線圈與生物組織間的電磁耦合，非接觸式量測心血管活動所引起的共振頻率變化。BECS 可整合於智慧手錶實現即時動脈脈搏、心率與連續血壓監測，並具備膚色不敏感，為光學感測之新替代方案。

Conventional wearable devices rely on photoplethysmography (PPG) for cardiovascular monitoring; however, their performance is sensitive to variations in skin tone and optical conditions. This article presents a wearable biomedical eddy current sensor (BECS) that enables non-contact cardiovascular sensing by detecting resonance frequency shifts induced by electromagnetic coupling between a coil and biological tissue. The BECS can be integrated into smartwatches, offering skin-tone-insensitive and structurally robust monitoring as a promising alternative to optical sensing.

### 一、前言

隨著物聯網 (internet of things, IoT) 技術的快速發展，以及近年全球疫情的影響，穿戴式裝置在消費性電子與醫療應用市場中迅速普及<sup>(1-3)</sup>。其能夠長時間、連續地進行個人健康監測，加上大眾對自身生理數據監測重要性的認知提升，進一步帶動整體穿戴式醫療與健康裝置市場的成長<sup>(4, 5)</sup>。對穿戴式醫療裝置的需求，主要來自於人們希望以非侵入且便利的方式，持續監測生命徵象與健康指標，藉此改善健康管理成效與生活品質<sup>(6-8)</sup>。穿戴式健康裝置可用於偵測與監測多種健康狀態，包括心律不整<sup>(9, 10)</sup>、高血壓<sup>(11, 12)</sup> 以及壓力狀態<sup>(13)</sup>。透過對生命徵象的連續監測，使用者能夠及早察覺潛在健康風險，並採取適當的因應措施。因

此，穿戴式裝置在促進長期健康監測方面，具備改變醫療與研究模式的潛力。在長期健康監測應用中，現有多種非侵擾式穿戴裝置已被提出並廣泛應用<sup>(14, 15)</sup>，其配戴形式涵蓋戒指型<sup>(16)</sup>、手腕型<sup>(17)</sup>、胸部配戴式<sup>(18)</sup>、耳掛式<sup>(19)</sup>以及頸部貼片式裝置<sup>(20)</sup>。其中，手腕型穿戴裝置因可與日常配戴的手錶自然結合，兼顧舒適性與便利性，已成為長時間健康監測最具代表性的穿戴平台之一<sup>(21)</sup>。此外，手錶型穿戴裝置可整合多種嵌入式感測器，實現多面向的健康與活動監測功能，例如光電容積脈搏波描記法 (photoplethysmography, PPG<sup>(22, 23)</sup>)、生物電阻抗分析 (bioelectrical impedance analysis, BIA<sup>(24, 25)</sup>)、加速度計<sup>(26)</sup>與陀螺儀<sup>(27)</sup>等。其中，PPG 訊號為目前最常用於評估手腕動脈搏動血流變化的生理量測技術之一<sup>(28, 29)</sup>。PPG 感測元件係利用光在皮膚組織中的穿透與反射特性，藉由量測動脈搏動所引起的血流變化，進而推估心血管相關生理訊號。當血液容積隨心搏週期改變時，反射光強度亦隨之產生變化，據此可擷取脈搏波訊號以進行心血管健康監測<sup>(22, 30)</sup>。然而，不同族群之膚色差異主要源自黑色素含量不同，將影響光在皮膚中的穿透深度，進而可能導致生理量測結果產生誤差<sup>(16, 31, 32)</sup>。為改善膚色對量測準確度的影響，Sel 等人提出一種以戒指結構實現的生物電阻抗量測方法，其在脈波量測上展現對膚色變化不敏感的特性<sup>(16)</sup>，並已於 Fitzpatrick 膚色分級中的第 1、4 與 6 型受試者身上獲得驗證。此外，亦有多項研究指出，基於生物電阻抗技術的手腕型穿戴裝置可應用於心率 (heart rate, HR) 與血壓 (blood pressure, BP) 監測<sup>(24, 25, 33, 34)</sup>。然而，生物電阻抗感測仍需仰賴電極與皮膚直接接觸，乾式電極所產生的高接觸阻抗，可能降低訊號品質並影響生理量測的準確性<sup>(35, 36)</sup>。

為解決現行手錶型穿戴裝置中，光電容積脈搏波描記法量測對膚色高度敏感的問題，本研究開發一種採用生醫渦流感測器 (biomedical eddy current sensor, BECS) 技術的線圈式手錶型穿戴裝置，藉由建立線圈與動脈之間的電磁耦合效應，在無需與皮膚直接接觸的情況下，實現脈搏訊號的連續量測。該線圈所產生的電磁波可透過手錶底蓋與皮膚，穿透至骨間動脈及微小動脈區域，進而持續擷取脈搏訊號。相較於傳統以 PPG 為基礎的手錶型感測器，所提出的 BECS 手錶不需於底蓋預留類似 PPG 所需的透明視窗或特定光學開孔，有助於維持手錶整體機構設計的完整性，並簡化製造與組裝流程。更重要的是，該電磁感應式感測方式在脈搏訊號量測上不受膚色差異影響，展現相較於光學 PPG 感測技術更高的適用性與穩定性。本研究發表於國際頂尖儀器與量測學期刊：IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement<sup>(37)</sup>。

## 二、技術原理與方法

### 2.1 量測理論模型建立

本研究所提出之手腕配戴式非接觸心血管量測裝置，係採用生醫渦流感測器技術，透過手錶底殼建立感測線圈與手腕血管之間的磁耦合關係，如圖 1(a) 所示。根據法拉第電磁感應定律 (Faraday's law of electromagnetic induction)，線圈會產生時間變化的電磁場  $B_1(t)$ ，進而在鄰近的血管內誘發渦流；同時，這些渦流所產生的反向電磁場  $B_2(t)$  亦會回饋並耦合至線圈端。圖 1(b) 顯示本研究所設計之感測器配置於手腕背側，主要量測目標為後骨間動脈及其微小動脈分支 (posterior interosseous artery and arterioles)<sup>(22)</sup>。後骨間動脈的位置與深度係透過超音波影像系統 (H1300, BenQ) 搭配線性陣列探頭 (H1300 L154BH) 進行定位與確認，其平均深度約為 2.5 mm，血管直徑約為 1.4 mm<sup>(38)</sup>。如圖 1(c) 所示，線圈與手腕動脈之間的磁耦合現象可透過等效變壓器電路模型加以描述<sup>(39, 40)</sup>。在等效電路的一次側，感測線圈可

表示為一次側電感  $L_r$ 、一次側電阻  $R_r$  (代表線圈繞線電阻) 以及一次側電容  $C_r$ ，共同形成一耦合式 LC tank。於二次側，具有即時脈動血流之手腕動脈則可等效為一個並聯組合，由時間變化的二次側電感  $L_v(t)$ 、電阻  $R_v(t)$  與電容  $C_v(t)$  所構成，用以描述血管於收縮期與舒張期期間，其導電率與介電常數隨時間變化的特性。根據圖 1(c) 所示之等效電路模型，其輸入阻抗  $Z_{in}(t)$  可表示為公式 (1)，並可進一步分解為輸入電阻  $R_{in}(t)$  與輸入電感  $L_{in}(t)$ ，分別如公式 (2) 與公式 (3) 所定義<sup>(41, 42)</sup>。其中， $R_c(t)$  與  $L_c(t)$  代表由線圈與手腕動脈之間磁耦合效應所導入之等效電阻與電感項。其中， $\omega$  為線圈所產生電磁波之角頻率，而  $M(t)$  則為線圈與手腕動脈之間的互感值，如公式 (4) 所示。此處的  $k$  為一次側與二次側之間的距離相關耦合係數，其數值介於 0 與 1 之間；此外，由於手腕動脈具有週期性搏動特性，線圈與血管之間的距離亦隨時間改變，使得耦合係數呈現時間變化，表示為  $k(t)$ 。除了磁耦合效應之外，一次側電容  $C_r$  亦會受到線圈與血管表面之間寄生  $C_{stray}$  的影響，而該寄生電容與線圈至搏動血管表面之距離  $d$  呈反比關係<sup>(41, 43)</sup>。在考慮電容耦合效應後，其有效一次側電容可表示為公式 (5)<sup>(43)</sup>。

$$Z_{in} = R_{in} + j\omega L_{in} \quad (1)$$

$$R_{in}(t) = R_r + R_c(t) = R_r + \frac{\omega^2 M^2 R_v(t)}{\omega^2 L_v^2(t) + R_v^2(t) + \omega^4 L_v^2(t) R_v^2(t) C_v^2(t) - 2\omega^2 L_v(t) R_v^2(t) C_v(t)} \quad (2)$$

$$L_{in}(t) = L_r - L_c(t) = L_r - \frac{\omega M^2 (L_v(t) + \omega^2 L_v(t) R_v^2(t) C_v^2(t) - R_v^2(t) C_v(t))}{\omega^2 L_v^2(t) + R_v^2(t) + \omega^4 L_v^2(t) R_v^2(t) C_v^2(t) - 2\omega^2 L_v(t) R_v^2(t) C_v(t)} \quad (3)$$

$$M(t) = k(t) \sqrt{L_r L_v(t)} \quad (4)$$

$$C(t) = C_r + C_{stray}(t) \quad (5)$$

為量測因血液容積隨脈搏變化所引起的  $R_{in}(t)$ 、 $L_{in}(t)$  與  $C(t)$  之即時變動，本研究採用由  $R_{in}(t)$ 、 $L_{in}(t)$  與  $C(t)$  所構成之簡化等效 RLC 共振電路。透過交流電源驅動該 RLC 電路，其暫態響應可由公式 (6) 所示之二階微分方程式描述；在滿足  $R_{in}^2(t)/L_{in}^2(t) < 4/[L_{in}(t)C(t)]$  的條件下，系統將呈現欠阻尼 (underdamped) 響應，其波形如公式 (7) 所示<sup>(44)</sup>。因此，圖 1(c) 所示等效電路模型之共振頻率可表示為公式 (8)。藉由即時監測因手腕動脈搏動所引起之共振頻率變化，即可重建對應於  $R_{in}(t)$ 、 $L_{in}(t)$  與  $C(t)$  變動的脈波訊號，如圖 1(d) 所示。其中，圖 1(d) 中的紅色脈波訊號即對應於公式 (8)，其直流成分主要來自  $L_r$ 、 $C_r$ 、 $R_r$  以及非搏動性組織 (皮膚、軟組織與非搏動血液)，而交流成分則源自手腕動脈中的搏動血流。

$$\frac{d^2 U(t)}{dt^2} + \frac{R_{in}(t)}{L_{in}(t)} \frac{dU(t)}{dt} + \frac{U(t)}{L_{in}(t)C(t)} = 0 \quad (6)$$

$$U(t) = e^{-\frac{R_{in}(t)}{2L_{in}(t)}t} \left\{ A_1 \cdot \sin \left( \sqrt{\frac{1}{L_{in}(t)C(t)} - \left( \frac{R_{in}(t)}{2L_{in}(t)} \right)^2} t \right) + A_2 \cdot \cos \left( \sqrt{\frac{1}{L_{in}(t)C(t)} - \left( \frac{R_{in}(t)}{2L_{in}(t)} \right)^2} t \right) \right\} \quad (7)$$

$$f(t) = \frac{\omega(t)}{2\pi} = \frac{\sqrt{\frac{1}{L_{in}(t)C(t)} - \left( \frac{R_{in}(t)}{2L_{in}(t)} \right)^2}}{2\pi} \quad (8)$$

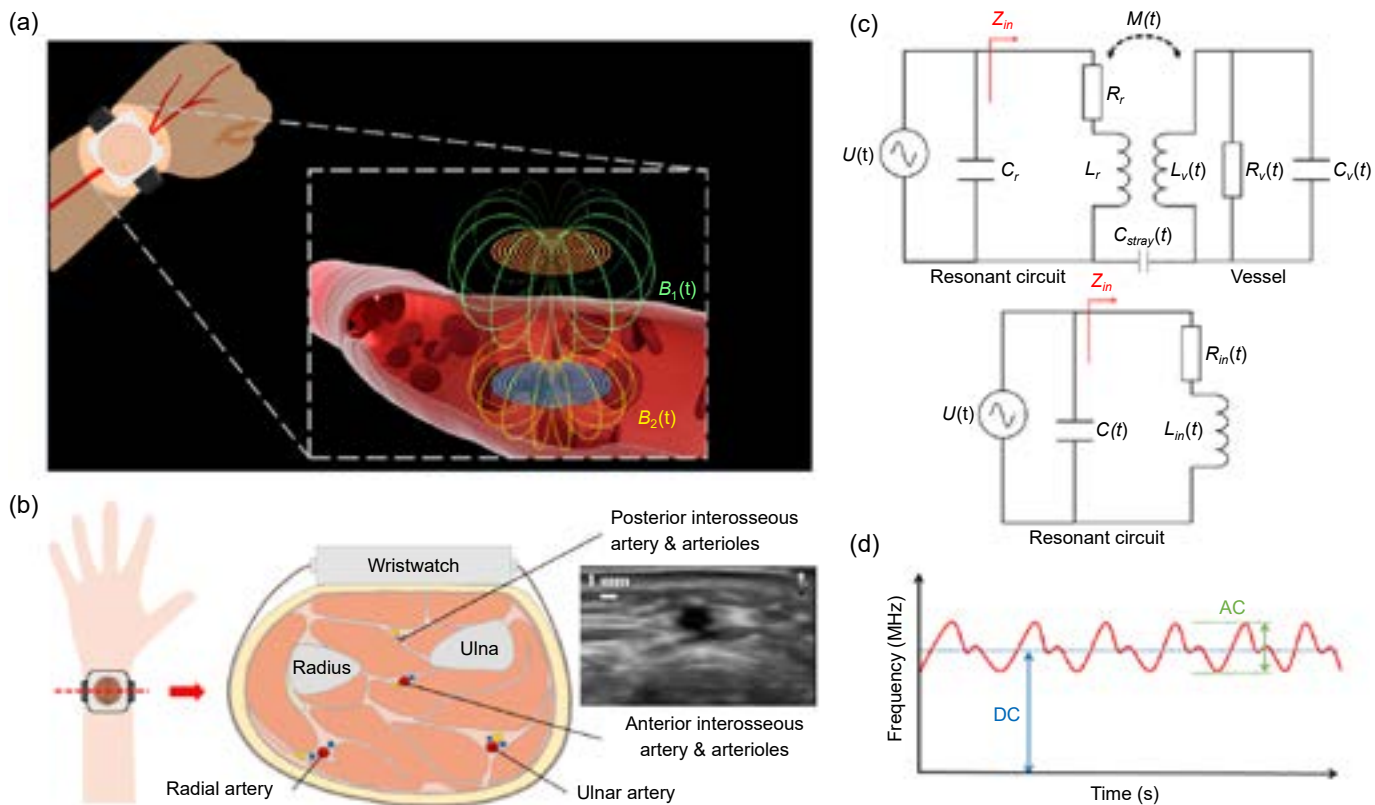


圖 1. 感測原理<sup>(37)</sup>。

## 2.2 感測裝置設計

本研究所提出之 BECS 手錶型穿戴裝置主要由 LC 共振電路、電流源、頻率計數器及無線微控制單元 (microcontroller unit, MCU) 所組成，如圖 2(a) 所示。各元件於手錶殼體內之配置方式則如圖 2(b) 的爆炸圖所示，其核心模組包含一組 LC 共振電路、一顆電感轉數位轉換器 (Inductance-to-digital converter, LDC) 晶片 (LDC1614, Texas Instruments) 以及一顆無線 MCU (BMD-380, u-blox)。為驗證所提出之設計概念，所有元件皆整合於一個壓克力材質的手錶外殼中，其外型尺寸分別為長 45 mm、寬 45 mm 與厚 18 mm，如圖 2(c) 所示。LC 共振電路係由一顆電感值為  $8.06 \mu\text{H}$  的線圈所構成，該線圈以 AWG46 規格之 Litz 線繞製，直徑為 1.7 cm，總繞線圈數為 11 圈，分布於 4 層結構中，並與一顆  $1.34 \text{ nF}$  的 C0G/NP0 陶瓷電容並聯，形成約 1.5 MHz 的共振頻率。電感轉數位轉換器與無線 MCU 則整合於同一印刷電路板 (printed circuit board, PCB) 上，板尺寸約為  $2.08 \text{ cm} \times 2.30 \text{ cm}$ 。本研究選用 LDC1614 作為電感轉數位轉換器晶片，主要考量其內建電流源與頻率計數功能，並可提供高達 28 位元解析度及寬廣的共振頻率量測範圍 (1 kHz 至 10 MHz<sup>(45, 46)</sup>)，適合用於高解析度之共振頻率偵測應用。整體感測系統由一顆額定電壓為 4.2 V 的鋰電池供電，並透過錶帶固定於手腕上方。在量測過程中，LDC1614 內建之電流源提供最高 1.5 mA 的驅動電流<sup>(45)</sup>，以激發 LC 共振電路產生穩定的共振波形；隨後，利用 LDC1614 內部之頻率計數器，搭配 40 MHz 之參考時脈<sup>(47)</sup>，即時量測該共振波形的共振頻率。最後，所量測之共振頻率資料會透過 I2C 通訊介面傳送於無線 MCU (BMD-380, u-blox)，以進行後續無線資料傳輸與系統控制。

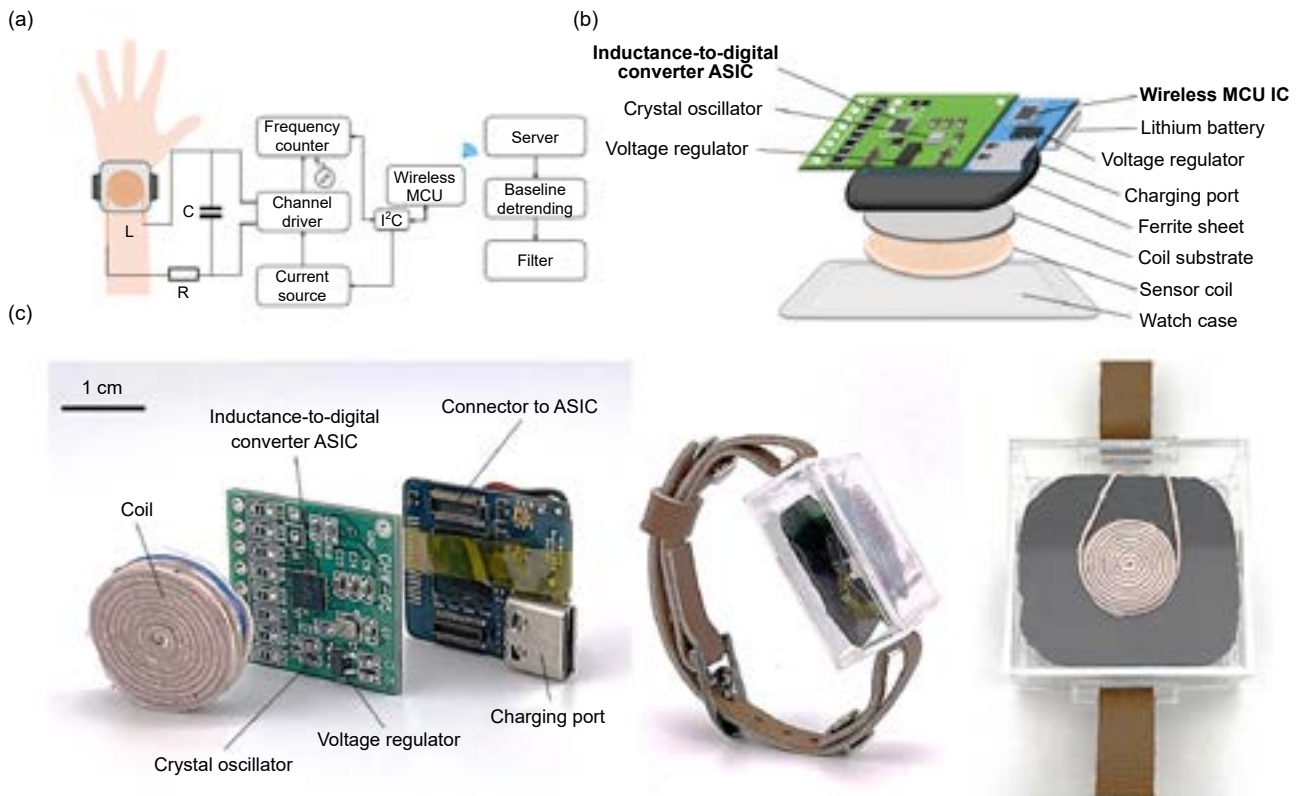


圖 2. 感測裝置設計<sup>(37)</sup>。

### 三、實驗結果

#### 3.1 感測器線圈特性

本研究使用阻抗分析儀 (E4990A, Keysight) 搭配阻抗探棒套件 (16047E, Keysight) 量測感測線圈之電氣特性，量測頻率範圍由 20 Hz 掃描至 120 MHz，共取 1601 個頻率點。線圈於整個頻率範圍內的電感值與電阻值如圖 3(a) 所示。由於線圈繞線所造成的分佈式寄生電容與繞線電阻影響，其電感行為在高頻時會產生不理想的自共振頻率 (self-resonant frequency, SRF)，本研究量測得到之 SRF 為 28.28 MHz。當操作頻率高於 SRF 時，線圈的等效行為將趨近於電容特性，可能導致電感不穩定，進而影響所提出之 LC 共振式感測效能。在本研究的設計中，所提出之 LC 共振電路其操作共振頻率設定為 1.5 MHz，明顯低於線圈的自共振頻率 28.28 MHz。於該設計共振頻率下，量測所得線圈電感值與電阻值分別為 8.06  $\mu\text{H}$  與 0.71  $\Omega$ 。此外，品質因數 (quality factor, Q factor) 常被視為影響感測靈敏度的重要指標之一，可用以評估感測線圈於特定頻率下的能量儲存與損耗特性<sup>(48)</sup>。圖 3(b) 顯示所提出線圈在不同頻率下的 Q 因數變化情形。量測結果顯示，線圈之最大 Q 因數為 134.95，對應之中心頻率約為 0.68 MHz，其 3 dB 頻寬約為 1.5 MHz，涵蓋頻率範圍由 0.3 MHz 至 1.8 MHz。所設計之共振頻率 1.5 MHz 落於該 3 dB 頻寬範圍內，對應之 Q 因數為 106.72。綜合上述結果可知，本研究所設定之操作共振頻率不僅顯著低於線圈之自共振頻率，亦位於線圈高 Q 值之半功率頻寬範圍內，顯示該線圈設計適用於本研究所提出之 LC 共振式感測應用。

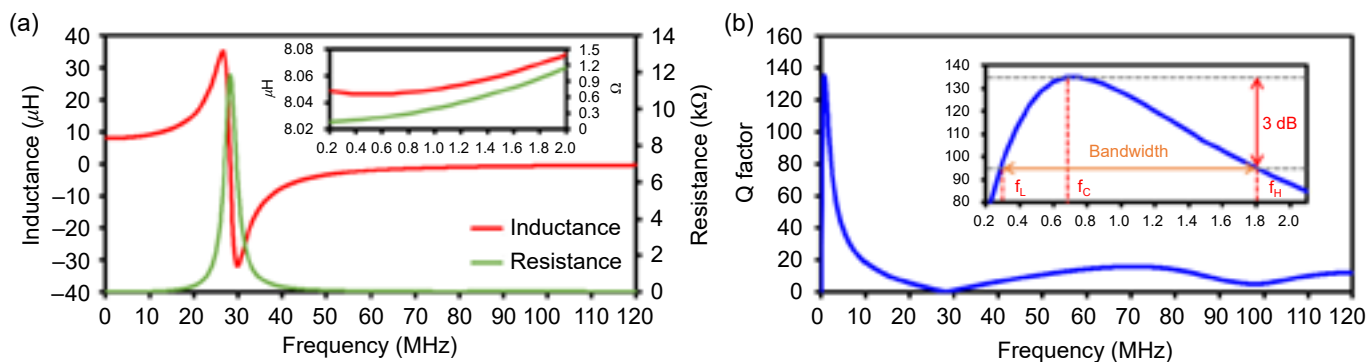


圖 3. 使用阻抗分析儀量測線圈電氣特性<sup>(37)</sup>。

### 3.2 人體量測驗證與心律不整量測之可行性

本研究涉及人體量測實驗，已通過國立清華大學研究倫理審查委員會審核 (核准編號：11112HM120)。為驗證所提出感測器在脈搏訊號量測上的功能效能，本研究以商用心電圖系統 (MP36, BIOPAC Systems Inc.) 作為參考，進行為期 15 秒的同步生理量測。所提出之手錶型感測器配戴於受試者左手腕，以取得原始量測訊號。在後續訊號處理流程中，首先於 MATLAB 環境下利用 PolyFit 函數進行基線漂移校正<sup>(49)</sup>；完成校正後，再以四階巴特沃斯濾波器進行頻帶濾波，設定頻寬為 0.5 Hz 至 3.5 Hz，以涵蓋一般心率範圍，並取得處理後之脈搏訊號<sup>(50)</sup>。在同步量測 ECG 與 BECS 脈搏訊號的結果中可觀察到，經濾波後之 LC 感測器脈搏訊號在節律上與 ECG 訊號具有良好一致性，如圖 4(a) 所示。此外，對即時量測之 BECS 脈搏訊號與 ECG 訊號進行快速傅立葉轉換 (fast Fourier transform, FFT) 之頻域分析，其結果如圖 4(b) 所示。FFT 分析顯示，BECS 脈搏訊號與 ECG 訊號皆呈現 1.5 Hz 的主要頻率峰值，對應之心率為 90 bpm，進一步驗證兩者在心率量測上的一致性。進一步地，在進行 70 秒同步 ECG 與 BECS 脈搏訊號量測的過程中，發現一名受試者呈現不規則心跳現象，其 ECG 訊號與 RR 間期 (RR interval) 分析結果分別如圖 4(d) 與圖 4(c) 所示。對應之 FFT 分析結果顯示，BECS 脈搏訊號與 ECG 訊號在 70 秒量測期間皆呈現 1.18 Hz 的主要頻率峰值，分別如圖 4(h) 與圖 4(j) 所示，對應之心率約為 82 bpm。值得注意的是，在 ECG 訊號中於時間點 2 s [圖 4(e)]、27 s [圖 4(f)] 與 62 s [圖 4(g)] 觀察到一種心律不整型態，即心室早期收縮 (premature ventricular contraction, PVC)。該型心律不整之特徵包括 ECG 訊號中 P 波與 T 波缺失，以及 QRS 波群時間延長<sup>(51)</sup>。在這些 PVC 發生的時間點，BECS 所量測之脈搏訊號亦未出現對應的壓力波形，顯示心室於心房尚未完全充盈前即提前收縮，導致有效血液射出量不足。除時間域分析外，本研究亦對 BECS 脈搏訊號 [圖 4(i)] 與 ECG 訊號 [圖 4(k)] 進行連續小波轉換 (continuous wavelet transform, CWT) 之時頻分析。CWT 結果清楚顯示，在 2 s、27 s 與 62 s 等時間點，ECG 與 BECS 訊號皆呈現明顯的心律不整特徵，進一步證實所提出之 BECS 感測器具備偵測不規則心跳事件的能力。

### 3.3 不透明手錶外殼與長袖衣物條件下之脈搏訊號量測

為驗證所提出之 BECS 技術可在無需於手錶底殼設置類似 PPG 所需透明視窗的情況下，仍能透過電磁感應原理進行脈搏量測，本研究分別於手錶外殼為透明與不透明兩種條件下進行脈搏訊號量測與比較。不透明條件係以黑色電工膠帶完整包覆手錶外殼側面所形成。

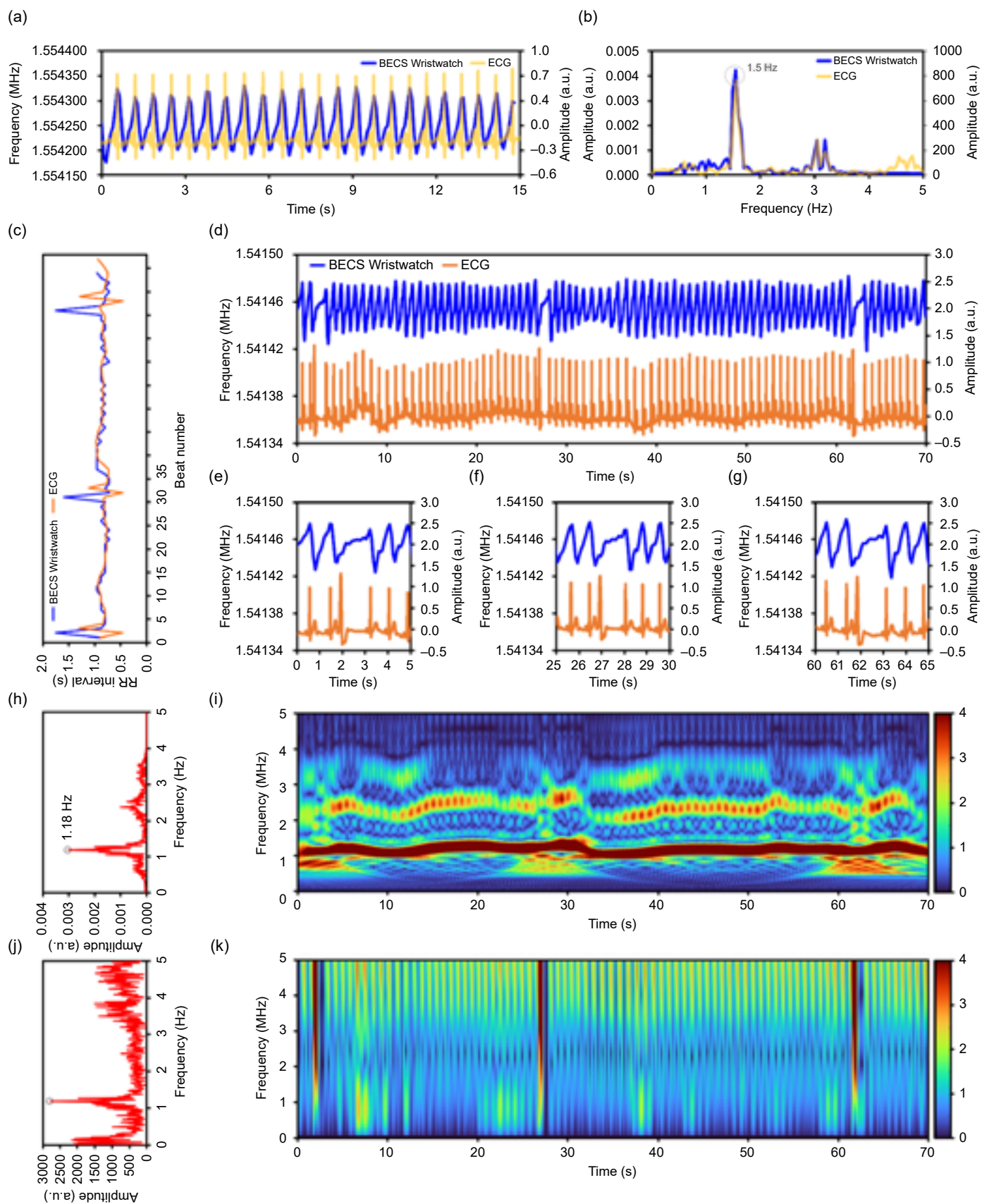


圖 4. 所提出的 BECS 感測器與 ECG 感測器進行同步量測<sup>(37)</sup>。

圖 5(a) 與圖 5(b) 分別顯示在透明與不透明外殼條件下，所量測之平均脈搏振幅，其數值分別為 35.54 Hz 與 28.67 Hz。對應之快速傅立葉轉換 (FFT) 分析結果如圖 5(d) 與圖 5(e) 所示，在兩種外殼條件下皆量測得到相同的心率值，約為 63 bpm。為進一步突顯所提出 BECS 手錶在完全非接觸式量測上的能力，實驗過程中安排受試者穿著厚度為 0.38 mm 的長袖衣物進行驗證。在手腕被衣物覆蓋的情況下，量測結果仍顯示該感測器可透過非接觸式電磁感應方式量測手腕動脈訊號，其時間域分析結果可清楚辨識心臟節律，脈搏振幅約為 26.25 Hz，如圖 5(c) 所示；而 FFT 分析結果則顯示心率同樣為 63 bpm，如圖 5(f) 所示。綜合上述結果可觀察到，在透明外殼、不透明外殼，以及不透明外殼搭配長袖衣物等三種實驗條件下，雖然量測並非同步進行，但於測試時間區間內所量測之平均脈搏振幅與感測靈敏度皆呈現相近的表現，如圖 5(g) 所示。值得注意的是，透過 FFT 分析所得到的心率結果在所有測試條件下皆保持一致。上述實驗結果進一步驗證，即使在不透明手錶外殼以及手腕外覆衣物的情況下，仍可透過電磁感應原理穩定量測脈搏訊號，顯示 BECS 技術於實際穿戴情境中的高度可行性。此外，將 LC 共振電路完整整合於手錶外殼內部，無需額外設置透明開孔，不僅可維持手錶外殼的結構完整性，亦有助於簡化製造流程，提升實際產品化的可行性。

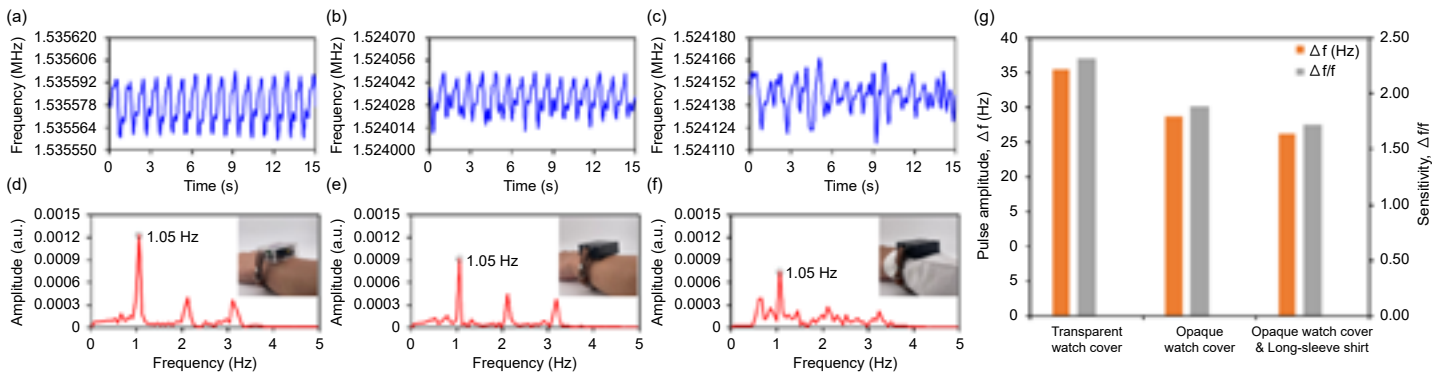


圖 5. 比較不同量測條件包含錶殼透明、錶殼非透明、錶殼非透明且受測者著長袖狀態下量測脈搏訊號<sup>(37)</sup>。

### 3.4 不同操作共振頻率基值對脈搏量測之影響

由 LC 共振電路所產生之操作共振頻率，會同時影響線圈所發射交流磁場所誘發之渦流能量與其在組織中的穿透深度。理論上，根據集膚效應，較低的共振頻率可使電磁場穿透至較深層的血管組織<sup>(52)</sup>。然而，線圈於低頻操作時，在目標區域內所誘發之渦流能量相對較低。相對地，提高共振頻率雖可增加渦流能量，但若操作頻率過高，將在理論上限制磁場穿透深度，並加劇感測線圈之寄生電容效應，使操作共振頻率逐漸接近線圈的自共振頻率，進而導致量測不穩定。為展示具個人化與最佳化潛力之感測方案，本研究針對單一受試者評估可調式操作共振頻率對脈搏量測之影響。依據線圈特性分析結果 (圖 3)，所選擇之測試頻率皆設定為顯著低於線圈自共振頻率 28.28 MHz，並落於其 3 dB 頻寬範圍內 (0.3 MHz 至 1.8 MHz)。實驗中於 PCB 轉接板上整合五顆不同電容值，分別為 14.98 nF、5.91 nF、3.85 nF、2.38 nF 與 1.34 nF，並與電感值為 8.06  $\mu$ H 之線圈形成並聯電容陣列，對應產生約 0.4 MHz、0.7 MHz、0.9 MHz、1.1 MHz 與 1.5 MHz 之操作共振頻率，如圖 6(a) 所示。在上述五種不同操作共振頻率設定下，於同一受試者身上所量測之脈搏訊號結果分別呈現於圖 6(b)

至圖 6(f)。由圖 6(g) 之彙整結果可知，當操作共振頻率為 1.5 MHz 時，其脈搏活動所引起之頻率振幅變化  $\Delta f$  與相對靈敏度  $\Delta f/f$  為五種條件中最大，分別為 21.94 Hz 與  $1.43 \times 10^{-6}$ 。相較之下，其餘操作頻率之量測結果分別為 0.4 MHz (3.83 Hz 與  $8.37 \times 10^{-6}$ )、0.7 MHz (3.55 Hz 與  $4.87 \times 10^{-6}$ )、0.9 MHz (6.03 Hz 與  $6.67 \times 10^{-6}$ ) 以及 1.1 MHz (8.73 Hz 與  $7.61 \times 10^{-6}$ )。此外，對應之快速傅立葉轉換分析結果如圖 6(h) 至圖 6(l) 所示，亦顯示在五種操作共振頻率條件中，1.5 MHz 所獲得之基頻成分最為顯著。綜合上述結果可知，透過切換電容以調整操作共振頻率，能有效最佳化感測條件，並依個別受試者需求進行感測參數之調適。

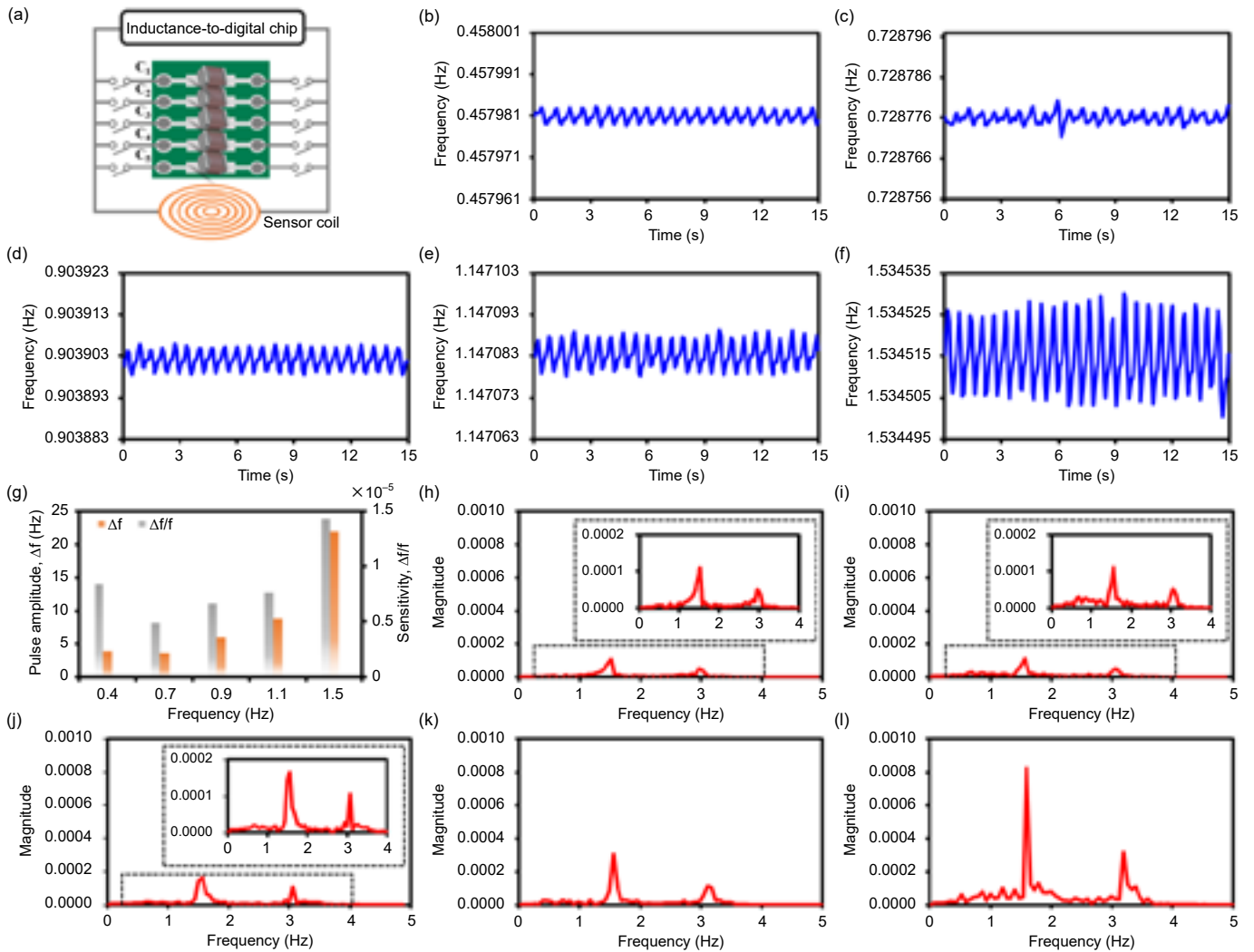


圖 6. 不同操作共振頻率基值對脈搏量測之影響<sup>(37)</sup>。

### 3.5 不同手勢下對脈搏量測之影響

為評估所提出之 BECS 手錶型穿戴裝置在手指活動情況下對脈搏訊號量測之影響，本研究請受試者依序執行六種不同的手指動作進行訊號測試，如圖 7(a) 所示。圖 7(b) 呈現各手指動作切換期間所量測之連續 BECS 訊號，其中每一動作轉換約持續 20 秒。儘管在手指瞬間施力時，量測訊號的振幅會出現輕微變化，但整體訊號仍可作為可靠的冗餘訊號用於心率

偵測，如圖 7(c) 所示。六種手指動作下所對應之平均脈搏振幅與感測靈敏度彙整如圖 7(d) 所示。除可於不同手指動作下穩定量測脈搏訊號外，不同動作所對應之平均脈搏振幅差異亦顯示該感測系統於未來具備應用於手勢辨識之潛力。

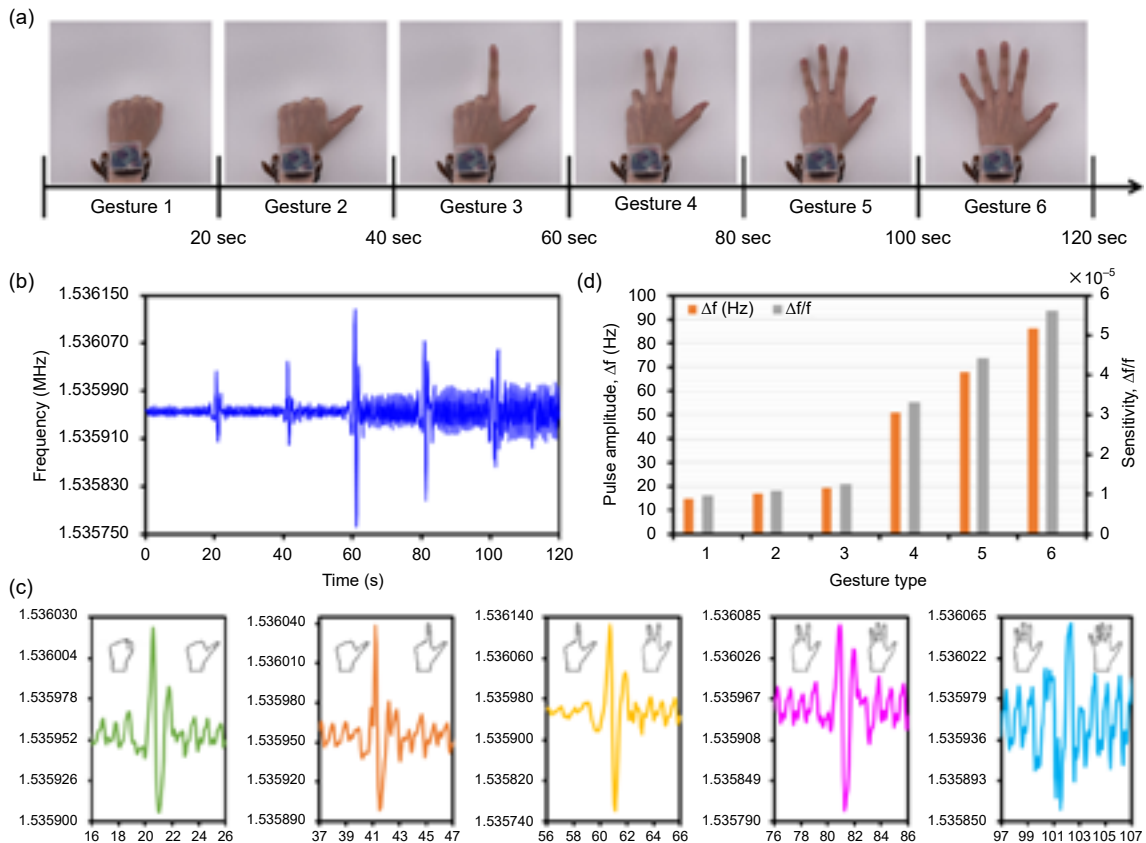


圖 7. 不同手勢下對脈搏量測之影響<sup>(37)</sup>。

### 3.6 不同膚色族群之 BECS 與 PPG 波形比較

目前市售之穿戴式手錶多採用以 PPG 為基礎之感測器進行心率監測。然而，相關研究指出，PPG 訊號品質可能會受到膚色差異影響，其主要原因在於不同黑色素含量對光吸收程度的差異。此種對膚色變化高度敏感的特性，可能導致血液容積變化之量測準確度降低，特別是對於深色膚色族群。為評估不同膚色對訊號量測之影響，本研究比較兩種 PPG 模組 (SEN203, DFROBOT) 與本研究所提出之基於電磁感應原理的血液容積估測技術 (BECS)，並於三位具不同膚色之受試者身上進行脈搏訊號量測。受試者膚色依據 Fitzpatrick 膚色分級系統分類為第 2 型 (白皙)、第 3 型 (淺棕色) 與第 5 型 (深棕色)<sup>(16)</sup>。為確保感測器配置一致性，所有 PPG 與 BECS 感測器皆安裝於透明壓克力手錶外殼中，並分別配戴於左右手腕進行同步量測，如圖 8(a) 所示。如圖 8(b) 所示，為公平比較不同心率條件下之波形形態差異，本研究依據公式 (9)<sup>(53)</sup>，利用各心跳之心搏間期 (inter-beat interval, IBI)，對 PPG 與 BECS 量測之脈搏訊號進行時間與振幅正規化處理。其中，Signal0 與 Signaln 分別代表原始脈搏訊號與經正規化後之脈搏訊號。圖 8(c) 顯示，隨著膚色加深，PPG 手錶型感測器之波形一致性明顯下降，其正規化平均波形形態之標準差由第 2 型膚色的 0.0823 增加至第 5 型

膚色的 0.1946；相較之下，BECS 量測之訊號僅由 0.0541 增加至 0.0820，且未呈現與膚色相關之顯著變化趨勢。上述結果顯示，相較於 PPG 感測器，所提出之 BECS 手錶型感測系統因採用電磁感應量測原理，在脈搏訊號量測上具備對膚色不敏感之顯著優勢，進而擴展其在多元族群中的適用性。

$$\text{Signal}_n = \frac{\text{Signal}_0 - \text{Minimum}(\text{Signal}_0)}{\text{Maximum}(\text{Signal}_0) - \text{Minimum}(\text{Signal}_0)} \quad (9)$$

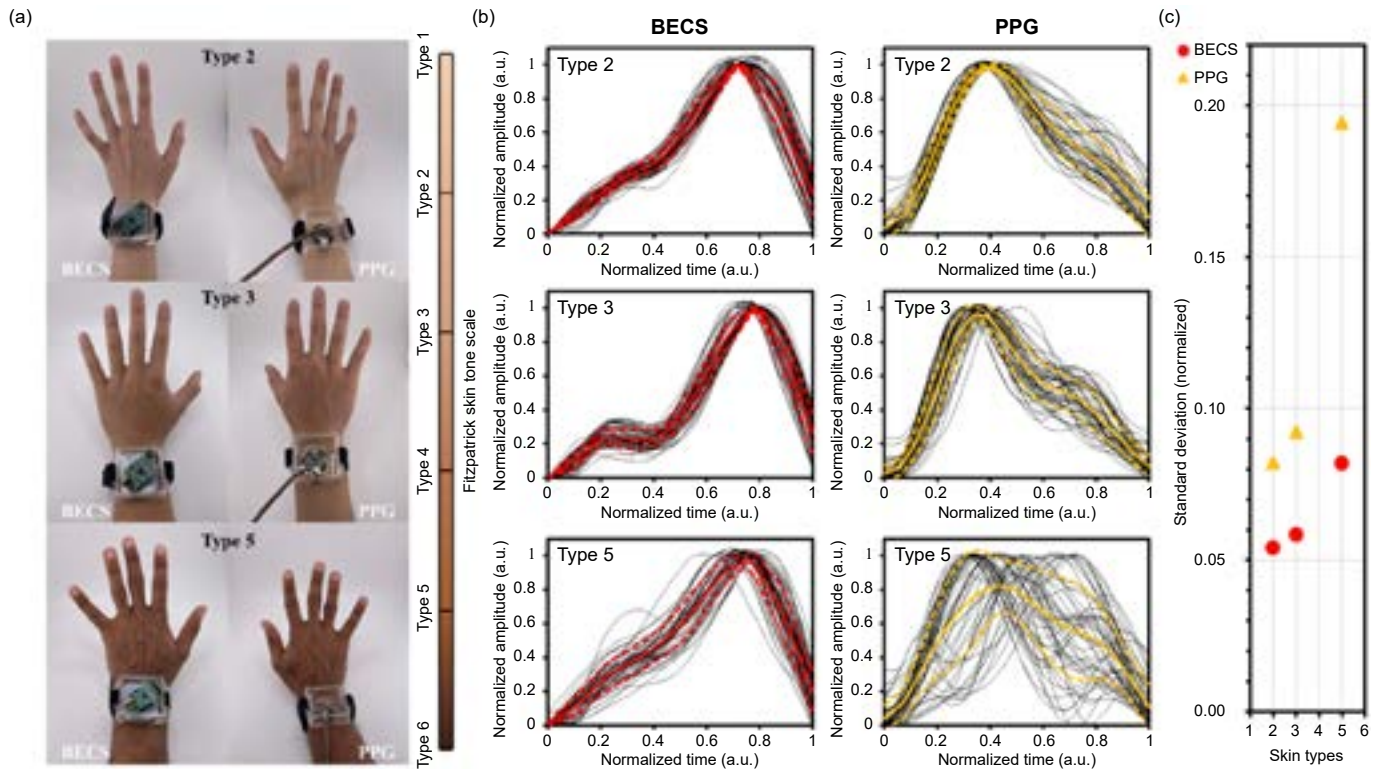


圖 8. BECS 與 PPG 感測器於不同膚色族群之脈搏波形比較<sup>(37)</sup>。

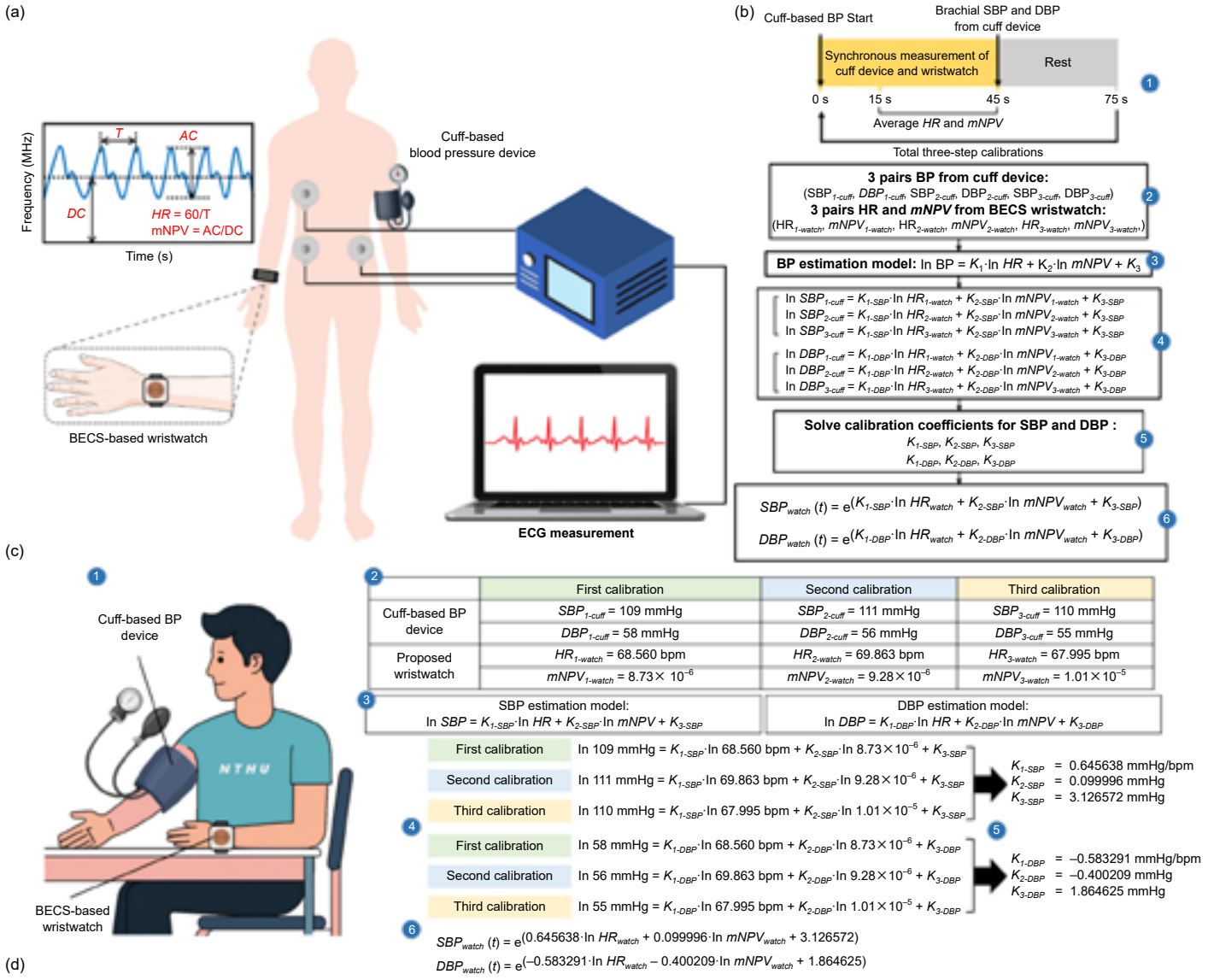
### 3.7 血壓準確度評估

為評估所開發之基於 BECS 技術的手錶型心血管感測器在血壓量測上的表現，本研究採用袖帶式血壓量測系統 (JPN616T, OMRON) 進行同步量測，如圖 9(a) 所示。血壓估測模型係建立於血液動力學歐姆定律之基礎上，其中血壓可表示為心輸出量與總周邊阻力之乘積，亦即  $BP = CO \times TPR$ 。對等式兩側取自然對數後，可改寫為  $\ln BP = \ln CO + \ln TPR$ 。其中，心輸出量與心率具有高度相關性，而總周邊阻力則與修正後正規化脈搏容積 (modified normalized pulse volume, mNPV) 相關。mNPV 定義為量測訊號之峰對峰振幅 (交流成分) 與其基線直流成分之比值<sup>(54-56)</sup>。透過線性回歸分析，血壓模型可表示為公式 (10)<sup>(57, 58)</sup>，其中  $K_1$ 、 $K_2$  與  $K_3$  為個人化校正係數，其單位分別為 mmHg/bpm、mmHg 與 mmHg。上述校正係數係透過所提出之感測器與電子式血壓計進行三步驟校正流程取得。於每次袖帶式血壓量測前，先將手錶型裝置所量測之心率與 mNPV 取前 30 秒之平均值，再利用三組同步量測資料建立三元聯立方程式以求得  $K_1$ 、 $K_2$  與  $K_3$ 。完成校正後，即可將所得係數代入公式 (11)，

建立個人化血壓估測模型。受試者 4 之校正流程與血壓估測模型建立之流程圖分別如圖 9(b) 與圖 9(c) 所示。

$$\ln BP = K_1 \times \ln HR(t) + K_2 \times \ln mNPV(t) + K_3 \quad (10)$$

$$BP(t) = e^{K_1 \times \ln HR(t) + K_2 \times \ln mNPV(t) + K_3} \quad (11)$$



	First calibration	Second calibration	Third calibration
Cuff-based BP device	$SBP_{1-cuff} = 109$ mmHg $DBP_{1-cuff} = 58$ mmHg	$SBP_{2-cuff} = 111$ mmHg $DBP_{2-cuff} = 56$ mmHg	$SBP_{3-cuff} = 110$ mmHg $DBP_{3-cuff} = 55$ mmHg
Proposed wristwatch	$HR_{1-watch} = 68.560$ bpm $mNPV_{1-watch} = 8.73 \times 10^{-6}$	$HR_{2-watch} = 69.863$ bpm $mNPV_{2-watch} = 9.28 \times 10^{-6}$	$HR_{3-watch} = 67.995$ bpm $mNPV_{3-watch} = 1.01 \times 10^{-5}$

	SBP estimation model: $\ln SBP = K_{1-SBP} \cdot \ln HR + K_{2-SBP} \cdot \ln mNPV + K_{3-SBP}$	DBP estimation model: $\ln DBP = K_{1-DBP} \cdot \ln HR + K_{2-DBP} \cdot \ln mNPV + K_{3-DBP}$
First calibration	$\ln 109$ mmHg = $K_{1-SBP} \cdot \ln 68.560$ bpm + $K_{2-SBP} \cdot \ln 8.73 \times 10^{-6}$ + $K_{3-SBP}$	$\ln 58$ mmHg = $K_{1-DBP} \cdot \ln 68.560$ bpm + $K_{2-DBP} \cdot \ln 8.73 \times 10^{-6}$ + $K_{3-DBP}$
Second calibration	$\ln 111$ mmHg = $K_{1-SBP} \cdot \ln 69.863$ bpm + $K_{2-SBP} \cdot \ln 9.28 \times 10^{-6}$ + $K_{3-SBP}$	$\ln 56$ mmHg = $K_{1-DBP} \cdot \ln 69.863$ bpm + $K_{2-DBP} \cdot \ln 9.28 \times 10^{-6}$ + $K_{3-DBP}$
Third calibration	$\ln 110$ mmHg = $K_{1-SBP} \cdot \ln 67.995$ bpm + $K_{2-SBP} \cdot \ln 1.01 \times 10^{-5}$ + $K_{3-SBP}$	$\ln 55$ mmHg = $K_{1-DBP} \cdot \ln 67.995$ bpm + $K_{2-DBP} \cdot \ln 1.01 \times 10^{-5}$ + $K_{3-DBP}$

$K_{1-SBP} = 0.645638$  mmHg/bpm  
 $K_{2-SBP} = 0.099996$  mmHg  
 $K_{3-SBP} = 3.126572$  mmHg  
 $K_{1-DBP} = -0.583291$  mmHg/bpm  
 $K_{2-DBP} = -0.400209$  mmHg  
 $K_{3-DBP} = 1.864625$  mmHg

$$SBP_{watch}(t) = e^{(0.645638 \cdot \ln HR_{watch} + 0.099996 \cdot \ln mNPV_{watch} + 3.126572)}$$

$$DBP_{watch}(t) = e^{(-0.583291 \cdot \ln HR_{watch} - 0.400209 \cdot \ln mNPV_{watch} + 1.864625)}$$

Measurement sequence	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
SBP reading from cuff-based device (mmHg)	109	108	108	111	108	107	104	107	107	107	107	105	106	106	108	104	109	104	103	107	104	107	104	109	107	109	107	106	104	105
SBP estimation from wristwatch (mmHg)	110	108	108	107	108	108	111	108	110	109	109	108	109	109	111	109	108	107	112	110	110	113	109	112	109	111	109	109	114	112
DBP reading from cuff-based device (mmHg)	57	50	52	53	52	49	52	55	53	51	50	52	51	54	52	54	52	51	56	55	52	53	54	55	54	52	52	52	56	51
DBP estimation from wristwatch (mmHg)	55	55	56	57	57	54	56	59	56	54	54	55	56	57	56	58	58	56	55	56	57	53	56	57	56	54	56	54	53	57

圖 9. 基於 BECS 感測器所開發的連續血壓量測演算法<sup>(37)</sup>。

為評估所提出 BECS 血壓估測方法之準確度，本研究以所提出之感測器與袖帶式血壓計進行 30 次同步量測，作為測試資料集。手錶型血壓估測係依據個人化校正係數  $K_1$ 、 $K_2$  與  $K_3$ ，並使用每次袖帶式血壓量測前 30 秒之平均心率與 mNPV 進行估算。圖 9(d) 呈現受試者 4 之血壓準確度評估結果，比較袖帶式血壓計與所提出手錶型裝置之量測結果。整體實驗共蒐集 1200 筆資料，包含 10 位受試者之 300 筆袖帶式收縮壓、300 筆手錶型收縮壓、300 筆袖帶式舒張壓與 300 筆手錶型舒張壓。血壓估測誤差係以平均絕對誤差 (Mean absolute error, MAE) 進行評估，其定義如公式 (12) 所示。

$$MAE_{BP} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |BP_{BECS_{wristwatch}} - BP_{cuff}| \quad (12)$$

盒狀圖分析呈現 BECS 手錶型裝置與袖帶式血壓量測系統於十位受試者所量測之收縮壓與舒張壓分布情形，如圖 10(a) 與圖 10(b) 所示。由袖帶式血壓計量測之平均收縮壓為  $97.99 \pm 6.38$  mmHg (範圍為 82 至 111 mmHg)，而所提出之 BECS 手錶型裝置所估測之平均收縮壓為  $99.21 \pm 6.17$  mmHg (範圍為 88.22 至 113.93 mmHg)。相對應地，袖帶式血壓計之平均舒張壓為  $51.03 \pm 4.92$  mmHg (範圍為 40 至 68 mmHg)，而 BECS 手錶型裝置之平均舒張壓為  $53.28 \pm 5.54$  mmHg (範圍為 39.32 至 65.90 mmHg)。散佈圖如圖 10(c) 與圖 10(d) 所示，用以呈現 BECS 手錶型裝置與袖帶式血壓計之血壓量測相關性，其中收縮壓與舒張壓之皮爾森相關係數 (Pearson's correlation coefficients) 分別為 0.80 與 0.74。

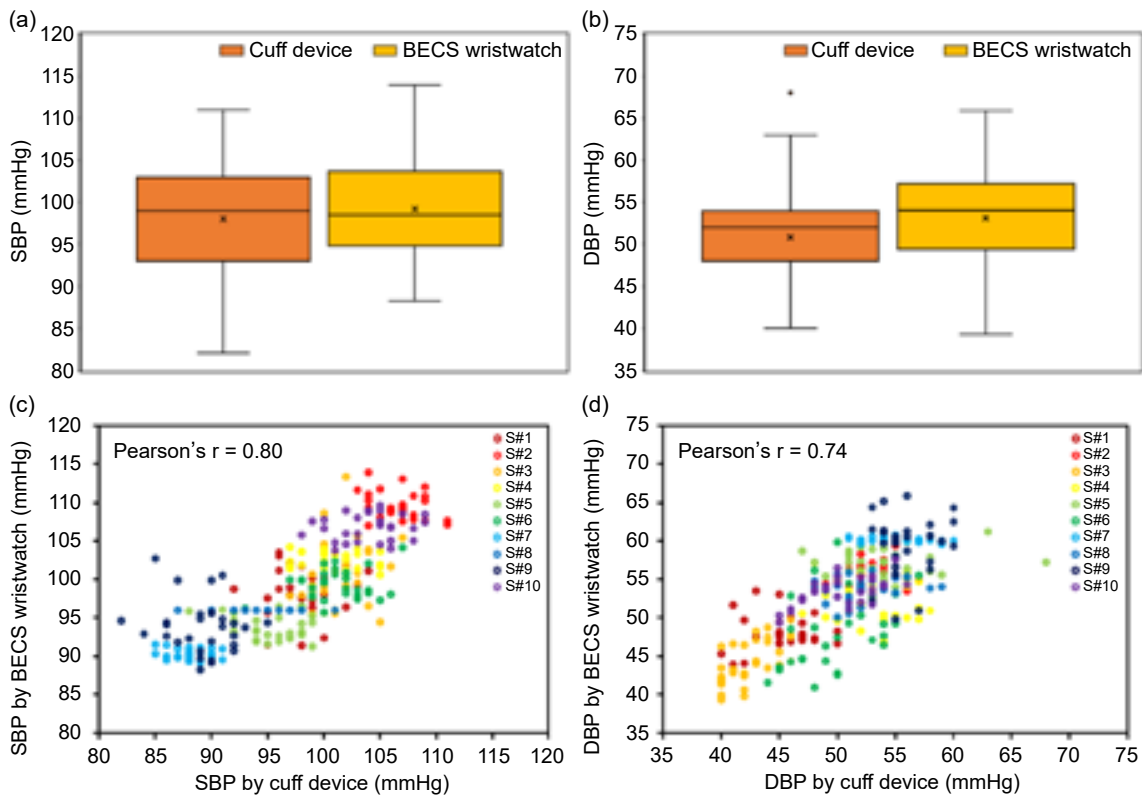


圖 10. 袖帶式血壓計與所提出 BECS 手錶型裝置於十位受試者之收縮壓與舒張壓量測範圍與相關性分析，包含兩種裝置之 SBP 與 DBP 分布盒狀圖以及兩者量測結果之散佈相關圖<sup>(37)</sup>。

圖 11(a) 與圖 11(b) 顯示 BECS 手錶型裝置於收縮壓與舒張壓估測之誤差直方圖及其對應之累積百分比分布曲線。BECS 手錶型裝置於誤差  $\leq 5$  mmHg、 $\leq 10$  mmHg 及  $\leq 15$  mmHg 之累積比例，分別為收縮壓 84.33%、98.67%、99.67%，以及舒張壓 77.33%、98.33%、100%，如表 1 所示。依據英國高血壓學會準則，本研究所提出之感測系統於收縮壓與舒張壓估測皆達到 A 級準確度。此外，本研究亦透過 Bland-Altman 分析評估 BECS 手錶型裝置之平均絕對誤差，其結果如圖 11(c) 與圖 11(d) 所示。其一致性界限定義為  $[\mu - 1.96\sigma, \mu + 1.96\sigma]$ ，其中  $\mu$  為 BECS 估測血壓與袖帶式血壓計之平均差值， $\sigma$  為其標準差。收縮壓與舒張壓之一致性界限分別為  $[-1.94, 8.30]$  mmHg 與  $[-1.39, 8.67]$  mmHg。相較於袖帶式血壓計，BECS 手錶型裝置於收縮壓與舒張壓之估測誤差分別為  $3.18 \pm 2.61$  mmHg 與  $3.64 \pm 2.57$  mmHg，且皆符合美國醫療儀器促進協會所制定之  $5 \pm 8$  mmHg 標準規範。

表 1. 本研究結果與英國高血壓學會 (BHS) 標準之比較。

Comparison		Cumulative error percentage		
		$\leq 5$ mmHg	$\leq 10$ mmHg	$\leq 15$ mmHg
Our result	SBP	84.33 %	98.67%	99.67%
	DBP	77.33%	98.33%	100 %
BHS standard	Grade A	60 %	85%	95%
	Grade B	50%	75%	90%
	Grade C	40%	65%	85%

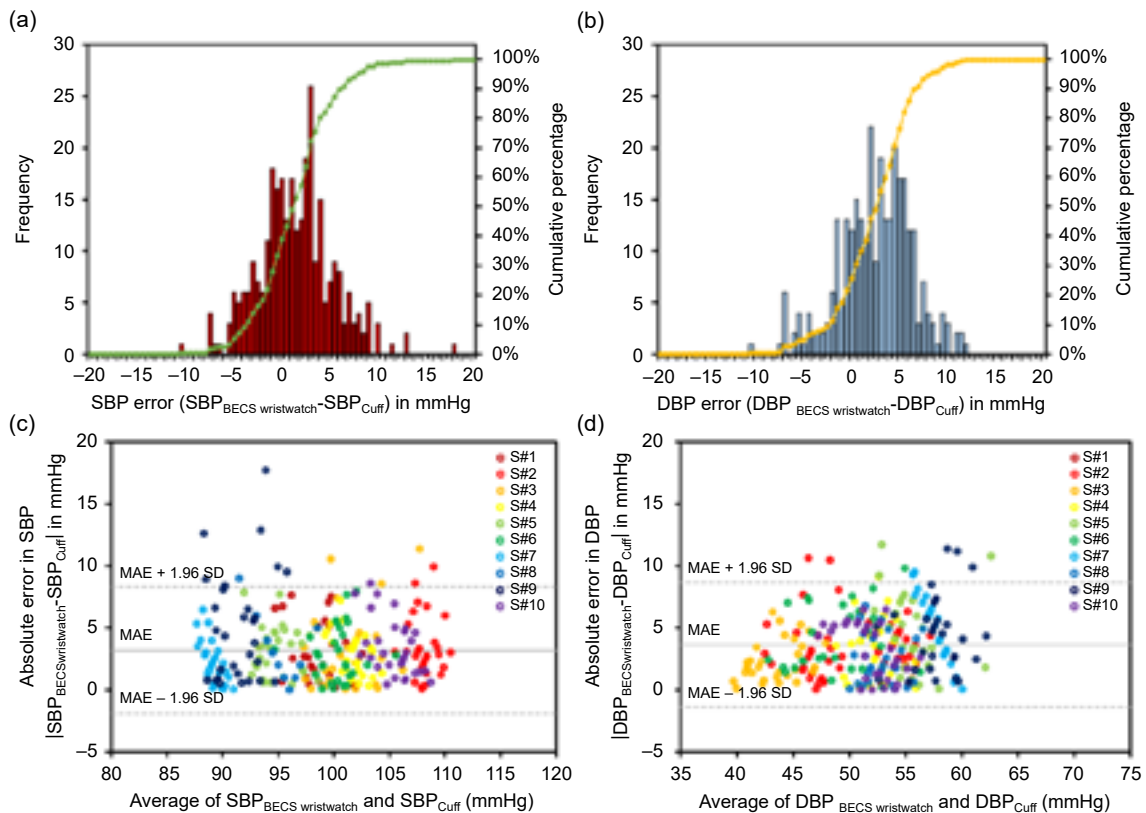


圖 11. 所提出 BECS 手錶型裝置之血壓量測準確度評估，包含收縮壓與舒張壓誤差分布直方圖及與袖帶式血壓計比較之 Bland-Altman 分析結果<sup>(37)</sup>。

為進一步評估個人化血壓估測模型之泛化能力，本研究採用訓練與測試驗證方式進行分析。每位受試者之完整量測資料包含 33 組袖帶式血壓計所量測之收縮壓與舒張壓，以及對應之心率與 mNPV 資料。本研究將其中 70% 資料 (約 24 組) 作為訓練資料集，其餘 30% 資料 (約 9 組) 作為測試資料集，並採用 10 種不同資料分割策略，如圖 12(a) 所示。以分割策略一為例，訓練資料集中之 24 組收縮壓、舒張壓、心率與 mNPV 代入公式 (10) 所示之血壓估測模型，其計算流程可表示為矩陣形式，如公式 (13) 所示，並透過最小平方方法求得校正係數  $K_1$ 、 $K_2$  與  $K_3$ 。所得模型參數再代入公式 (11)，建立以心率與 mNPV 為基礎之個人化血壓估測模型。其餘 30% 資料則用於測試，並計算各分割策略下之平均絕對誤差與標準差。圖 12(b) 與圖 12(c) 分別呈現十位受試者於十種分割策略下之收縮壓與舒張壓測試結果統計分析，所有測試結果之平均絕對誤差與標準差皆低於 5 mmHg 與  $\pm 8$  mmHg，驗證本研究提出血壓估測模型具備良好之泛化能力。

$$\begin{bmatrix} \ln(\text{BP}_1) \\ \ln(\text{BP}_2) \\ \vdots \\ \ln(\text{BP}_{24}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \ln(\text{HR}_1) & \ln(\text{mNPV}_1) & 1 \\ \ln(\text{HR}_2) & \ln(\text{mNPV}_2) & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \ln(\text{HR}_{24}) & \ln(\text{mNPV}_{24}) & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} K_1 \\ K_2 \\ K_3 \end{bmatrix} \quad (13)$$

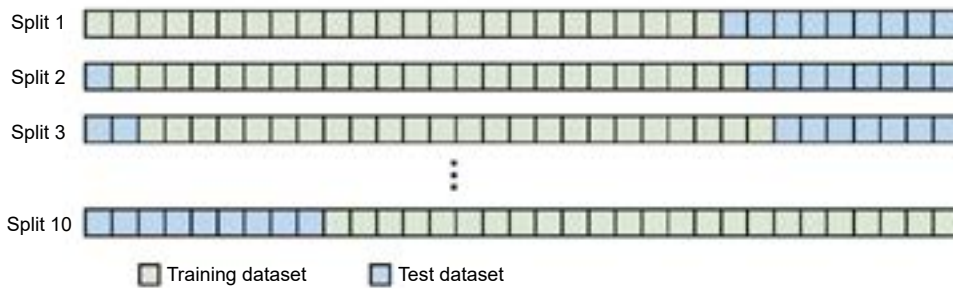
#### 四、結論

本研究展示可穿戴式非接觸生醫渦流感測技術，將 LC 共振電路整合於手錶背殼中，透過向手腕動脈發射交流磁場，並同步量測即時動脈活動所引起之連續共振頻率變化。所提出之 BECS 感測器利用電磁感應原理，可穿透皮膚與不透明手錶外殼以擷取心血管訊號，無需於手錶背殼設計特定透明區域即可完成動脈脈搏量測。實驗結果驗證，嵌入於不透明手錶外殼中的 LC 感測器，即使在穿著長袖衣物之情況下，仍可穩定量測脈搏訊號，兼顧手錶結構完整性並簡化製造流程。此外，所提出之 BECS 手錶型裝置在脈搏量測上對膚色變化具高度不敏感性，顯著優於傳統以光電容積脈搏波描記法為基礎之手錶型感測器。為提升脈搏量測品質，本研究亦系統性探討不同操作共振頻率對訊號品質之影響，並透過結合單一線圈與電容陣列，在線圈 Q 值之 3 dB 頻寬內進行人體實驗，確立個人化最佳操作共振頻率為 1.5 MHz。在實際應用層面，本研究凸顯所提出 BECS 手錶型裝置於心血管監測上之高度彈性，不僅可於心律不整發生時即時反映心臟節律變化，亦展現良好的血壓估測準確度，其收縮壓與舒張壓之平均絕對誤差分別為  $3.18 \pm 2.61$  mmHg 與  $3.64 \pm 2.57$  mmHg，皆符合 AAMI 所制定之標準規範。整體而言，本研究提出一種嵌入於手錶背殼之創新感測技術，具備高度產品整合潛力，未來可望結合既有穿戴式手錶產品，推動新一代感測解決方案之發展，並為穿戴式感測技術帶來嶄新視角。

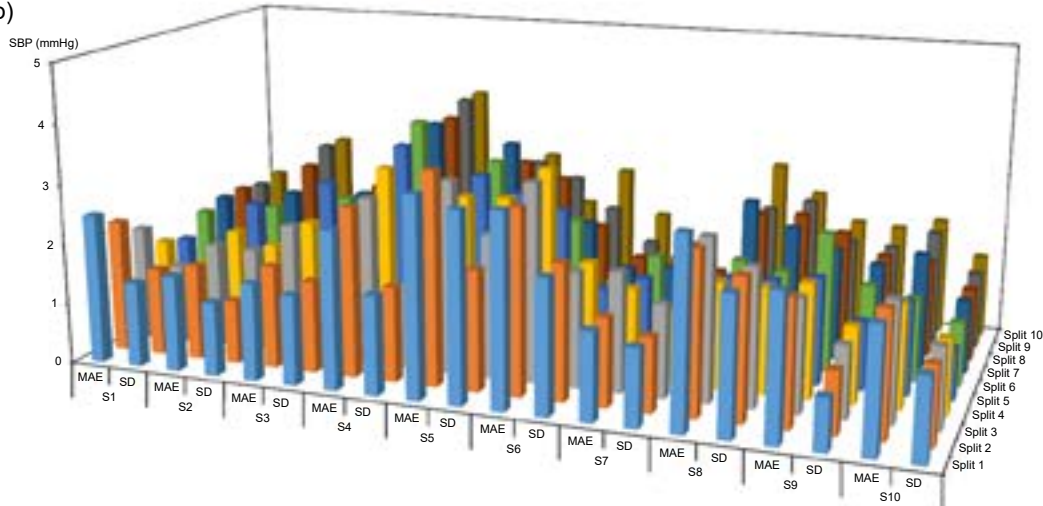
#### 參考文獻

1. X. Ding, D. Clifton, N. Ji, N. H. Lovell, P. Bonato, W. Chen, X. Yu, Z. Xue, T. Xiang, X. Long, K. Xu, X. Jiang, Q. Wang, B. Yin, G. Feng and Y. T. Zhang, *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, **14**, 48 (2021).
2. J. R. Walter, S. Xu and J. A. Rogers, *Nature Communications*, **15** (1), 123 (2024).
3. A. Alavi, G. K. Bogu, M. Wang, E. S. Rangan, A. W. Brooks, Q. Wang, E. Higgs, A. Celli, T. Mishra, A. A. Metwally, K. Cha, P. Knowles, A. A. Alavi, R. Bhasin, S. Panchamukhi, D. Celis, T. Aditya, A. Honkala, B. Rolnik, E. Hunting,

(a)

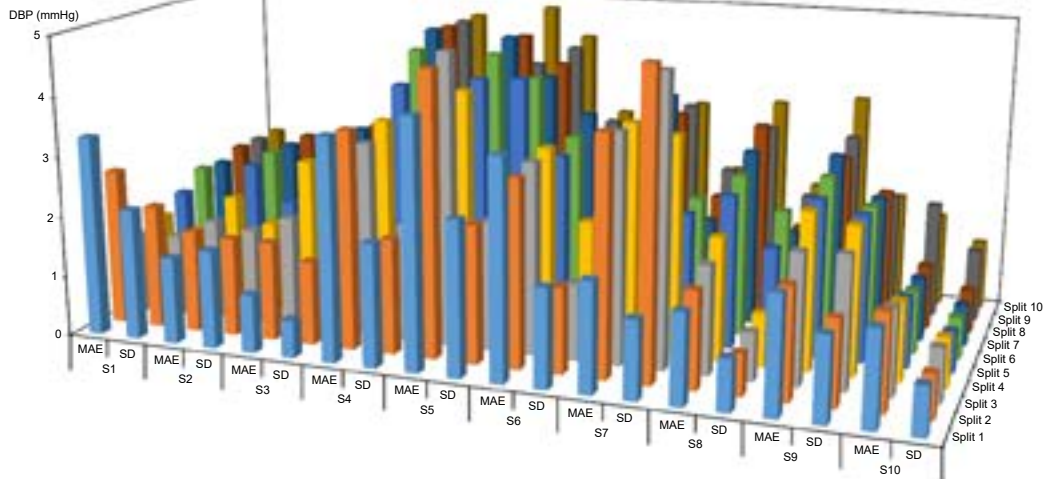


(b)



	S1		S2		S3		S4		S5		S6		S7		S8		S9		S10	
	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD
Split 1	2.48	1.41	1.59	1.23	1.61	1.49	2.61	1.64	3.30	3.13	3.18	2.21	1.45	1.27	3.09	2.26	2.37	0.85	2.03	1.35
Split 2	2.20	1.45	1.58	1.05	1.71	1.53	2.81	1.57	3.52	1.99	3.06	2.24	1.45	1.23	2.68	2.32	2.08	1.03	2.05	1.29
Split 3	1.90	1.32	1.75	1.73	2.21	1.52	2.80	1.42	3.20	2.38	3.29	1.91	1.98	1.53	2.68	2.27	1.86	1.20	1.98	1.34
Split 4	1.51	1.18	1.81	1.64	2.10	1.49	3.14	1.35	2.78	2.81	3.36	1.88	1.52	1.20	1.77	1.76	1.89	1.28	1.71	1.24
Split 5	1.38	0.74	2.13	1.67	2.62	1.47	3.37	1.35	2.98	2.72	2.51	1.24	1.49	1.20	1.63	1.67	1.78	1.14	1.54	0.85
Split 6	1.70	0.82	1.92	1.45	2.19	1.57	3.64	1.25	3.06	2.70	2.16	1.19	1.67	1.23	1.74	1.61	2.31	1.52	1.38	1.06
Split 7	1.81	0.88	2.01	1.37	2.11	1.54	3.48	1.57	3.22	2.63	1.95	1.20	1.29	1.11	2.56	2.17	1.86	1.68	1.91	1.21
Split 8	1.82	0.88	2.37	1.31	2.10	1.55	3.44	1.57	2.76	2.51	1.72	1.21	1.30	1.10	2.18	2.22	1.97	1.64	1.62	1.20
Split 9	1.75	0.95	2.59	1.35	2.03	1.59	3.65	1.78	2.60	2.36	1.87	1.31	1.03	0.79	2.10	2.29	1.66	1.60	1.92	1.28
Split 10	1.81	0.89	2.57	1.48	2.02	1.63	3.65	1.78	2.58	1.76	2.40	1.64	1.17	0.70	2.72	2.26	1.82	1.78	1.96	1.39

(c)



	S1		S2		S3		S4		S5		S6		S7		S8		S9		S10	
	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD	MAE	SD
Split 1	3.33	2.17	1.43	1.63	0.97	0.62	3.68	2.03	4.10	2.55	3.61	1.63	1.81	1.28	1.49	0.85	1.83	1.38	1.57	0.80
Split 2	2.59	2.05	1.69	1.64	1.84	1.39	3.62	1.91	4.89	2.28	3.09	1.42	3.92	5.54	1.61	0.89	1.93	1.41	1.59	0.73
Split 3	1.32	1.35	1.68	1.60	1.87	1.58	3.25	1.96	4.84	2.15	3.17	1.27	3.78	4.77	1.80	0.80	2.15	2.18	1.44	0.89
Split 4	1.48	1.31	1.92	1.53	2.67	2.28	3.48	1.99	4.08	2.64	3.24	2.09	3.76	3.62	2.05	0.88	2.59	2.44	1.31	0.82
Split 5	1.72	1.23	2.33	1.73	2.68	2.48	3.94	2.04	4.13	4.18	2.95	2.06	3.63	2.18	2.53	1.74	2.60	2.42	1.15	0.69
Split 6	2.00	1.19	2.41	1.58	2.62	2.35	4.42	1.86	4.43	4.07	3.12	2.21	3.70	2.25	2.69	2.17	2.80	2.38	1.06	0.69
Split 7	1.94	1.28	2.39	1.63	2.79	2.42	4.66	1.67	4.61	3.96	3.37	2.28	3.78	1.70	2.94	1.63	2.99	2.33	1.05	0.68
Split 8	2.08	1.27	2.41	1.59	2.71	2.41	4.60	1.85	4.51	4.06	2.78	1.96	3.33	1.94	3.23	1.53	2.78	2.26	1.06	0.72
Split 9	2.10	1.33	2.22	1.73	2.68	2.37	4.59	1.75	3.80	4.22	2.95	1.82	3.33	2.25	3.04	1.90	2.98	2.02	1.93	1.20
Split 10	2.10	1.34	2.14	1.60	2.87	2.55	4.59	1.75	4.80	4.32	2.98	1.81	3.23	2.10	3.35	1.91	3.52	1.85	1.57	1.15

圖 12. 個人化血壓估測模型之泛化能力評估<sup>(37)</sup>。

- O. Dagan-Rosenfeld, A. Chauhan, J. W. Li, C. Bejikian, V. Krishnan, L. McGuire, X. Li, A. Bahmani and M. P. Snyder, *Nature Medicine*, **28** (1), 175 (2022).
4. H. S. Kang and M. Exworthy, *JMIR Mhealth Uhealth*, **10** (7), e35684 (2022).
  5. J. V. Vaghasiya, C. C. Mayorga-Martinez and M. Pumera, *npj Flexible Electronics*, **7** (1), 26 (2023).
  6. H. C. Ates, P. Q. Nguyen, L. Gonzalez-Macia, E. Morales-Narvaez, F. Guder, J. J. Collins and C. Dincer, *Nature Reviews Materials*, **7** (11), 907 (2022).
  7. D. Pan, J. Hu, B. Wang, X. Xia, Y. Cheng, C.-H. Wang and Y. Lu, *Advanced Science*, **11** (5), 2303264 (2024).
  8. V. Galli, S. K. Sailapu, T. J. Cuthbert, C. Ahmadizadeh, B. C. Hannigan and C. Menon, *Advanced Science*, **10** (22), 2206665 (2023).
  9. D. Mannhart, M. Lischer, S. Knecht, J. du Fay de Lavallaz, I. Strebel, T. Serban, D. Vogeli, B. Schaer, S. Osswald, C. Mueller, M. Kühne, C. Sticherling and P. Badertscher, *JACC: Clinical Electrophysiology*, **9** (2), 232-242 (2023).
  10. K. Bayoumy, M. Gaber, A. Elshafeey, O. Mhaimeed, E. H. Dineen, F. A. Marvel, S. S. Martin, E. D. Muse, M. P. Turakhia, K. G. Tarakji and M. B. Elshazly, *Nature Reviews Cardiology*, **18** (8), 581 (2021).
  11. H.-Y. Pan, C.-K. Lee, T.-Y. Liu, G.-W. Lee, C.-W. Chen and T.-D. Wang, *Hypertension Research*, **47** (4), 1033 (2024).
  12. J. Li, H. Jia, J. Zhou, X. Huang, L. Xu, S. Jia, Z. Gao, K. Yao, D. Li, B. Zhang, Y. Liu, Y. Huang, Y. Hu, G. Zhao, Z. Xu, J. Li, C. K. Yiu, Y. Gao, M. Wu, Y. Jiao, Q. Zhang, X. Tai, R. H. Chan, Y. Zhang, X. Ma and X. Yu, *Nature Communications*, **14** (1), 5009 (2023).
  13. S. Hosseini, R. Gottumukkala, S. Katragadda, R. T. Bhupatiraju, Z. Ashkar, C. W. Borst and K. Cochran, *Scientific Data*, **9** (1), 255 (2022).
  14. Y. L. Zheng, X. R. Ding, C. C. Y. Poon, B. P. L. Lo, H. Zhang, X. L. Zhou, G. Z. Yang, N. Zhao and Y. T. Zhang, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **61** (5), 1538 (2014).
  15. S. M. A. Iqbal, I. Mahgoub, E. Du, M. A. Leavitt and W. Asghar, *npj Flexible Electronics*, **5** (1), 9 (2021).
  16. K. Sel, D. Osman, N. Huerta, A. Edgar, R. I. Pettigrew and R. Jafari, *npj Digital Medicine*, **6** (1), 59 (2023).
  17. S. Mahmud, M. E. H. Chowdhury, S. Kiranyaz, M. Islam Tapotee, P. Saha, A. M. Tahir, A. Khandakar and A. Alqahtani, *Expert Systems with Applications*, **246**, 123167 (2024).
  18. R. E. Arif and T. S. Horng, *IEEE Microwave and Wireless Technology Letters*, **33** (4), 483 (2023).
  19. A. Ferlini, A. Montanari, C. Min, H. Li, U. Sassi and F. Kawsar, *IEEE Pervasive Computing*, **21** (1), 65 (2022).
  20. C. Wang, X. Li, H. Hu, L. Zhang, Z. Huang, M. Lin, Z. Zhang, Z. Yin, B. Huang, H. Gong, S. Bhaskaran, Y. Gu, M. Makihata, Y. Guo, Y. Lei, Y. Chen, C. Wang, Y. Li, T. Zhang, Z. Chen, A. P. Pisano, L. Zhang, Q. Zhou and S. Xu, *Nature Biomedical Engineering*, **2** (9), 687 (2018).
  21. K. Vijayalakshmi, S. Uma, R. Bhuvanya and A. Suresh, *International Journal of Engineering & Technology*, **7** (1.7), 1 (2018).
  22. L. Wang, S. Tian and R. Zhu, *Microsystems & Nanoengineering*, **9** (1), 117 (2023).
  23. Y. Wang, F. Miao, Q. An, Z. Liu, C. Chen and Y. Li, *IEEE Sensors Journal*, **22** (13), 13462 (2022).
  24. T. W. Wang, W. X. Chen, H. W. Chu and S. F. Lin, *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, **70**, 1 (2021).
  25. D. Kireev, K. Sel, B. Ibrahim, N. Kumar, A. Akbari, R. Jafari and D. Akinwande, *Nature Nanotechnology*, **17** (8), 864 (2022).
  26. C. Zhao, W. Zeng, D. Hu and H. Liu, *IEEE Sensors Journal*, **21** (14), 15962 (2021).
  27. S. M. Ali, S. P. Arjunan, J. Peter, L. Perju-Dumbrava, C. Ding, M. Eller, S. Raghav, P. Kempster, M. A. Motin, P. J. Radcliffe and D. K. Kumar, *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, **12**, 194 (2024).
  28. J. He, J. Ou, A. He, L. Shu, T. Liu, R. Qu, X. Xu, Z. Chen and Y. Yan, *Biomedical Signal Processing and Control*, **75**, 103616 (2022).
  29. M. Han *et al.*, *Hypertension Research*, **46** (4), 922 (2023).
  30. S. S. Chowdhury, R. Hyder, M. S. B. Hafiz and M. A. Haque, *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, **22** (2), 450 (2018).
  31. B. Bent, B. A. Goldstein, W. A. Kibbe and J. P. Dunn, *npj Digital Medicine*, **3** (1), 18 (2020).
  32. B. W. Nelson, C. A. Low, N. Jacobson, P. Areán, J. Torous and N. B. Allen, *npj Digital Medicine*, **3** (1), 90 (2020).
  33. M. Namkoong, J. McMurray, K. Branan, J. Hernandez, M. Gandhi, S. Ida-Oze, G. Cote and L. Tian, *Advanced Materials Technologies*, **9** (3), 2301407 (2024).
  34. T. H. Huynh, R. Jafari and W. Y. Chung, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **66** (4), 967 (2019).
  35. Y. M. Chi, T. P. Jung and G. Cauwenberghs, *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, **3**, 106 (2010).
  36. L. Yang, L. Gan, Z. Zhang, Z. Zhang, H. Yang, Y. Zhang and J. Wu, *ACS Omega*, **7** (16), 13906 (2022).

37. C. Y. Huang, Y. L. Sung, S. H. Ni and T. W. Wang, *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, **74**, 1 (2025).
38. W. Al-Talalwah, D. Getachew and R. Soames, *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, **3**, 1126 (2015).
39. I. Bhar and N. Mandal, *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, **71**, 1 (2022).
40. S. Roy, Y. J. Chan, N. F. Reuel and N. M. Neihart, *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, **71**, 1 (2022).
41. D. Teichmann, J. Foussier, J. Jia, S. Leonhardt and M. Walter, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **60** (8), 2142 (2013).
42. D. Teichmann, A. Kuhn, S. Leonhardt and M. Walter, *Sensors*, **14**, 1039 (2014).
43. M. G. Pepper, D. J. E. Taylor and M. C. Kwok, *Medical and Biological Engineering and Computing*, **29** (2), 141 (1991).
44. D. Zheng and Y. Dong, *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, **69** (7), 4476 (2020).
45. C. Yang, G. Tian, M. Robinson and E. T. Ibrahim, *IEEE Sensors Journal*, **23** (15), 17470 (2023).
46. A. Byberi, M. Ravan and R. K. Amineh, *IEEE Sensors Journal*, **23** (9), 9210 (2023).
47. M. Tavassolian, T. J. Cuthbert, C. Napier, J. Peng and C. Menon, *Advanced Intelligent Systems*, **2** (4), 1900165 (2020).
48. N. Shah, M. Etemadi, R. Kant, K. Goldman and S. Roy, *IEEE Sensors Journal*, **14** (8), 2452 (2014).
49. S. K. Kim, C. Y. Yeun, E. Damiani and N. W. Lo, *IEEE Access*, **7**, 94858 (2019).
50. V. R. Pamula, J. M. Valero-Sarmiento, L. Yan, A. Bozkurt, C. V. Hoof, N. V. Helleputte, R. F. Yazicioglu and M. Verhelst, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, **11** (3), 487 (2017).
51. O. Sayadi, M. B. Shamsollahi and G. D. Clifford, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **57** (2), 353 (2010).
52. T. W. Wang, Y. L. Sung and S. F. Lin, *IEEE Journal of Electromagnetics, RF and Microwaves in Medicine and Biology*, **4** (4), 279 (2020).
53. A. Nishan, S. M. Taslim Uddin Raju, M. I. Hossain, S. A. Dipto, S. M. Tanvir Uddin, A. Sijan, M. A. S. Chowdhury, A. Ahmad and M. Mahamudul Hasan Khan, *Heliyon*, **10** (6), e27779 (2024).
54. N. Hasanzadeh, M. M. Ahmadi and H. Mohammadzade, *IEEE Sensors Journal*, **20** (8), 4300 (2020).
55. T. Yamakoshi, P. Rolfe and K. I. Yamakoshi, *Peer J*, **9**, e11479 (2021).
56. L. Frey, C. Menon and M. Elgendi, *npj Digital Medicine*, **5** (1), 86 (2022).
57. K. Matsumura, P. Rolfe, S. Toda and T. Yamakoshi, *Scientific Reports*, **8** (1), 7298 (2018).
58. S. Toda and K. Matsumura, *Sensors*, **23** (7), 3689 (2023).

## 作者簡介

王廷璋先生為國立交通大學電機系博士，現為國立清華大學醫工系副教授。

Ting-Wei Wang received his Ph.D. in Electrical Engineering from National Chiao Tung University. He is currently an Associate Professor in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsing Hua University.

# 會自己發電的感測器：自然啟發 科技驅動的智慧醫療感測新平台

## Self-powered Sensors: A Bioinspired Technology Platform for Smart Healthcare Monitoring

吳鶴笙、洪晟淳、林宗宏

Ho-Sheng Wu, Sheng-Chun Hung, Zong-Hong Lin

近年來，智慧醫療與精準健康監測快速發展，但多數穿戴式或臨床感測系統仍仰賴外部電源與複雜電路，不僅限制長期連續量測能力，也增加裝置維護與臨床應用門檻。仿生設計結合摩擦奈米發電機 (triboelectric nanogenerator, TENG) 技術，提供了一種兼具自供電、高靈敏度與柔性結構且材料、設計多樣化的新型生醫感測解決方案。透過模仿自然界中如皮膚、鱗片與組織界面等結構與特性，可有效提升感測穩定性、訊號品質與機械耐用度，同時將環境或人體微小機械能直接轉換為電訊號，實現真正不需額外電池的智慧感測平台。本研究團隊已將此技術拓展至多項與人類生活與健康密切相關的生理活動監測情境，並結合資料分析與智慧化判讀，展現其於智慧健康照護與精準醫療中的潛力。本文將介紹此類自供電仿生感測技術的設計理念、關鍵工程挑戰、系統整合成果與未來發展方向，說明其作為下一代生醫感測與智慧醫療儀器平台的重要性。

In recent years, rapid advances in smart healthcare and precision health monitoring have driven the development of wearable and clinical sensing systems. However, most existing devices still rely on external power supplies and complex circuitry, which limit long-term continuous operation and increase maintenance burden and clinical implementation barriers. The integration of bioinspired design with triboelectric nanogenerator (TENG) technology provides a novel biomedical sensing solution that combines self-powered operation, high sensitivity, structural flexibility, and diverse material and design adaptability. By mimicking natural structures and interfaces such as skin, scales, and biological tissue surfaces, the sensing platform can significantly enhance signal stability, mechanical durability, and output quality. At the same time, small-scale mechanical energy from the human body or surrounding environment can be directly converted into electrical signals, enabling a truly battery-free intelligent sensing system. Our research team has extended this technology to multiple physiological monitoring scenarios closely related to daily life and healthcare, integrating data analysis and intelligent interpretation to demonstrate its potential in smart healthcare and precision medicine applications. This article introduces the design principles, key engineering challenges, system integration strategies, and representative achievements of self-powered bioinspired sensing technologies, highlighting their significance as a next-generation platform for advanced biomedical sensing and intelligent healthcare instrumentation.

## 一、前言

近年來，隨著智慧醫療 (smart healthcare)、精準醫療 (precision medicine) 與數位健康科技的蓬勃發展，醫療照護模式正逐漸由「醫院導向」走向「病患中心」與「連續化監測」的方向。面對人口高齡化與慢性疾病日益增加的趨勢，如何在不增加電力負擔與系統複雜度的前提下，長時間、穩定且高靈敏地取得人體生理訊號，並轉化為具臨床意義的資訊，已成為當代醫學工程與儀器科技的重要課題。傳統生醫感測裝置雖已具備成熟的量測能力，但多仰賴外接電源或電池模組，造成穿戴負擔與維護成本，亦限制了其在長期監測與日常化應用中的可行性。此外，人體生理活動多屬低頻、微位移與弱訊號特性，對感測靈敏度、訊噪比、柔性順應性與耐久性提出更高要求。因此，同時兼具高靈敏度、長期穩定性、柔性結構與能源自主性的新型感測技術，成為推動下一代智慧醫療與健康監測系統發展的關鍵。

然而，若要使此類自供電感測系統真正走入臨床與生活情境，仍面臨多項工程與應用挑戰。首先，在實際生醫情境中，人體活動所產生的機械能往往具有低頻、不規則與幅度有限的特性，如何在不影響佩戴舒適性的條件下，仍能穩定輸出足夠且具辨識度的電訊號，是系統設計的重要課題。其次，感測器需長時間貼附於皮膚或與身體組織互動，裝置必須具備柔性機械順應性、高耐磨性與抗環境干擾能力，以確保長期使用下的性能一致性與可靠性。此外，為使量測結果真正具有實用價值，仍需結合智慧化訊號處理與資料分析，使原始電訊號得以轉化為反映生理狀態與功能變化的有效指標，讓自供電裝置不僅是能源來源，更是一個兼具感測功能與資訊價值的智慧平台。在此脈絡下，結合仿生結構設計與摩擦奈米發電機 (triboelectric nanogenerator, TENG) 的技術逐漸展現其潛力；藉由自然界表面結構與摩擦調控的演化智慧，可有效改善材料接觸行為、提升電荷轉移效率與長期穩定性，使其在貼近真實使用環境的情境下仍能維持優良表現。

在這樣的背景下，本文聚焦於自然啟發設計與 TENG 所構築的自供電生醫感測平台，從材料與結構設計、能量轉換與訊號生成機制、系統整合方法，到應用驗證進行整體性介紹。首先將說明仿生設計在感測材料與界面工程中的角色，如何透過自然啟發的微／奈米尺度特徵改善耐磨性、穩定性與界面接觸行為；其次探討 TENG 在生醫感測中的雙重功能，既能提供能源，又能作為有效訊號來源，以及其在低頻機械刺激條件下的設計策略。此外，亦將討論感測系統從訊號擷取、資料處理到智慧化分析的完整鏈結，使其能對人體功能相關的生理活動提供具有辨識度與應用價值的資訊。透過具代表性的研究案例，本文將展示此技術自材料研究逐步走向功能化與系統化應用的發展成果，同時討論仍待突破的挑戰，包括跨情境穩定性、系統微型化與量產性，以及與智慧健康照護體系整合的可能性。綜合而言，自供電仿生感測技術不僅是材料與能源領域的創新，更是一個具備跨域整合能力、可望支撐未來智慧醫療與精準健康發展的重要平台。此外，相關技術亦已拓展至義肢使用者的人機介面健康監測，透過量測義肢腔體內之壓力分佈，協助提升輔具適配性與長期使用安全性，顯示其在特定醫療族群中的實際應用價值。

## 二、從能源限制到自供電感測：技術需求與發展脈絡

隨著可攜式醫療裝置與穿戴式健康監測系統的普及，如何在不同情境下持續穩定地獲取人體生理訊號，逐漸成為影響智慧醫療發展的關鍵因素之一。傳統感測系統多仰賴外部電源或電池作為主要驅動來源，雖然技術成熟且具一定穩定性，但在長期監測應用中卻暴露出多

重限制，例如電池體積與重量對裝置設計與穿戴舒適性的影響、更換或充電所帶來的維護負擔，以及電池消耗與環境影響等議題。此外，若監測需求從「短時間量測」進一步擴展至「連續性與長時間追蹤」，能源供應的可靠性便成為左右系統可用性、可信度與臨床接受度的重要因素。

另一方面，與許多工業或工程量測不同，生醫情境中的訊號來源具有其特殊性。人體活動所產生的機械能量通常具有低頻、不規律、小幅度與高度個體差異的特徵，這對感測裝置的靈敏度、穩定度與訊噪比提出更嚴苛要求。微小的生理動作或功能活動若能被準確捕捉，將有助於提供更具代表性與臨床意義的健康資訊；反之，若裝置因能源不足、結構衰退或環境干擾而導致訊號失真，則可能削弱其應用價值，甚至影響判讀與決策可靠性。以喉嚨吞嚥動作或微小的肌肉震動為例，感測器必須具備極低的最低力量感測值以捕捉微小形變，其感測下限需可達 2.5 Pa 甚至更低，並且裝置需在特定壓力區間 (如 0–100 kPa) 展現良好的線性靈敏度，使微位移能轉化為具辨識度的電壓訊號。在如此受限情況下，如何兼顧高品質訊號擷取與長期連續運作能力，成為當前生醫感測技術發展面臨的核心挑戰。

基於上述需求，自供電感測 (self-powered sensing) 的概念逐漸受到重視。其設計核心在於不再單純依賴外部供電，而是直接利用人體活動或環境中的可得機械能作為能源來源，甚至進一步將其轉化為具訊息意義的電訊號。在電氣性能方面，優化後的仿生 TENG 結構在開路電壓 (Voc) 可達 100 V 至 400 V，短路電流 (Isc) 則落在  $\mu\text{A}$  等級，足以驅動微型電路或作為高品質訊號源。並且相較易受電磁干擾的電阻式 (piezoresistive) 感測器，TENG 具備高輸入阻抗特性，能有效減少環境雜訊干擾，且無需外加偏壓。基於此概念的設計不僅能減輕對電池的依賴，降低系統維護成本與複雜度，也意味著感測平台有機會在更多開放情境下運作，包括室外活動、長期使用或難以頻繁維護的應用場域。同時，若能讓能源獲取與訊號感測整合於同一結構或材料之中，更有助於裝置微型化、輕量化與柔性化設計，提升與人體互動的順應性，並促進其走向實際醫療與健康照護應用。

在這樣的技術脈絡下，結合自然啟發設計與 TENG 的自供電感測技術，逐漸被視為一個具潛力的解決方案。TENG 能有效將日常活動中的低頻機械刺激轉換為電能，並兼具能源生成與訊號輸出的雙重角色；在仿生材料與結構設計的搭配上，耐用性、穩定性與能源收集效率上都獲得顯著提升，契合生醫感測對長期可靠度與高品質量測的需求。這樣的發展，使得自供電感測不僅是一項能源技術的創新，更逐漸成為推動下一代智慧健康監測與精準醫療的重要基礎。

### 三、自然啟發與摩擦奈米發電機：自供電感測的核心技術

自供電感測平台之所以能在智慧醫療與健康監測中展現潛力，關鍵在於其背後的能源轉換與訊號生成機制是否足以應對實際生醫環境的挑戰。TENG 技術正是此類系統的核心，其兼具低頻適用性、結構簡潔、材料選擇多樣性與易於整合等特性，極為適合用於與人體互動的感測應用。若再結合自然啟發 (bio-inspired) 的材料與結構設計理念，更能有效提升界面接觸效率、電荷生成穩定性與長期耐久度，形成具工程實用性的感測基礎。

#### 1. TENG 的基本原理與特性

摩擦奈米發電機技術的核心源自兩個互相關聯的物理現象：接觸起電 (contact

electrification) 與靜電感應 (electrostatic induction)。當兩種不同材料表面反覆接觸與分離時，因材料本質對電子親和能力不同，會產生帶相反極性的表面電荷分佈；隨著之後的相對位移或分離，兩者之間的電位差變化即可驅動電子於外部電路中流動，形成可量測的電訊號。藉由不同幾何與運動模式設計，TENG 可運作於接觸分離、滑動摩擦、自由層運動與單電極等模式，具高度設計彈性。

相較於其他能量轉換技術，TENG 還具備數項對生醫感測格外關鍵的優勢。首先，其對低頻與不規則機械刺激具高度敏感性，與人體生理活動的動態特徵相當契合；其次，TENG 可利用高分子薄膜、柔性材料或可延展結構製作，便於貼合身體曲面並提升佩戴舒適度。此外，TENG 所產生的輸出不僅可視為能源來源，也可直接視為反映機械行為的訊號載體，意即「能源」與「感測」可同時由同一裝置完成，極大化系統整合效率。這些特徵使 TENG 成為發展自供電生醫感測系統的理想平台。

## 2. 仿生設計在感測材料與結構中的角色

儘管 TENG 本身已具備良好能源轉換潛力，但若將其應用於長期且真實的生醫監測環境，仍必須解決材料磨耗、界面穩定性與輸出一致性等挑戰。此時，源自自然界的仿生設計理念扮演關鍵角色。自然界中諸多生物表面，如皮膚、鱗片或具有功能梯度結構的外層組織，在長時間與環境接觸與摩擦過程中，仍能維持優異耐久性與機械穩定性，並展現良好摩擦調控能力，這些特性正好與 TENG 感測需求高度契合。

透過仿生設計引入微／奈米尺度表面結構與特殊材料組成，可同時改善數個關鍵性能，包括提升界面接觸有效面積、降低磨損與結構疲勞、穩定電荷產生行為及減少環境因素影響。例如，具紋理化或具功能性梯度的仿生表面，可讓接觸行為更可控且更具重複性；同時，仿生材料的韌性與適應性設計，有助於提升長期循環運作下的耐久性與輸出穩定性。當這些設計再進一步與人體貼合友善的柔性結構結合時，便可形成同時兼具高效率能源轉換、可靠感測性能與長期適用性的完整平台。

摩擦奈米發電技術提供了自供電與訊號生成的基礎，而仿生結構設計則進一步補足耐久性、穩定性與工程可信度兩大關鍵，使兩者結合成為一套兼具科學創新與應用潛力的自供電生醫感測核心機制，也為後續從材料層級推進至完整系統整合奠定重要基礎。

## 四、從材料到系統：自供電仿生感測平台的工程實現

自供電仿生感測技術若要真正走入智慧醫療與健康監測應用，必須從單一材料或元件層級，逐步提升至可長期操作且具系統整合能力的工程平台。這一過程不僅涉及材料選擇與界面工程設計，也包含結構設計、訊號擷取策略及與實際使用環境的互動考量。以下將分別從材料與界面工程、感測模組整合，以及訊號與資料層面的處理三個層次，說明自供電仿生感測平台的工程化實現路徑。

### 1. 材料與界面工程設計

在材料層級，仿生設計提供了一個結合結構功能與機械性能的工程框架。透過模仿自然界中具高度耐磨與摩擦調控能力的表面結構，例如具有層狀排列、階層式紋理或具功能梯度的界面，可有效改善傳統 TENG 在長期操作下可能面臨的磨損與性能衰退問題。此類仿生

材料設計常結合高分子基材與具特殊表面特性之功能材料，形成兼具柔性、韌性與穩定電荷生成能力的複合結構。微／奈米尺度的紋理設計則能提升接觸有效面積與摩擦控制能力，不僅將接觸有效面積最大化，更確保了在 20,000 次以上循環操作下輸出電壓的漂移率 (drift rate) 仍維持在 5% 以內，在提高輸出訊號強度的同時仍保持一致性。

除了提升能源轉換效率之外，材料與界面工程亦需考量實際生醫應用情境中的多重環境因素，例如長期機械循環、汗液或濕度影響、溫度波動，以及可能的污染或表面劣化。透過適當的材料組成設計與結構保護策略，可減少外界干擾對感測性能的影響，並確保裝置在長時間使用下仍維持穩定輸出。這些設計不僅提升系統耐久度，也為後續感測功能的可靠性奠定關鍵基礎。

## 2. 感測模組與系統整合

在系統層級，如何將自供電 TENG 元件有效整合為可實際操作的感測模組，是推動其邁向應用的重要一步。首先，裝置必須具備良好的機械順應性與人體貼合性，避免過度限制自然活動或造成佩戴不適；柔性次系統 (flexible subsystem) 設計以及薄膜化與輕量化結構，是提升可用性的重要方向。其次，依不同監測需求，感測器可發展為單點式量測、陣列化佈局或分散式多節點架構，使其能捕捉更完整的生理行為資訊。

在實務設計上，需同時兼顧能源管理與訊號讀取兩項功能。例如，部分 TENG 裝置可將輸出電能透過能量管理電路暫存於能量儲存單元中 (電容或電池)，以支援後端訊號處理或無線傳輸；另一方面，在許多應用場景中，TENG 輸出的即時電訊號本身即具生理意義，因此如何在不額外增加複雜硬體負擔的前提下，原始訊號經由高輸入阻抗電路調理 (進行阻抗匹配與濾波) 後，透過採樣率達 1 kHz 甚至更高的資料擷取系統進行數位化，以確保不會遺漏任何高頻的特徵細節。如此穩定而有效地擷取與轉換訊號，是系統整合設計的重要課題。透過模組化與平台化的設計思維，自供電仿生感測器得以逐步朝向完整智慧感測系統邁進。

## 3. 訊號擷取與智慧分析

當自供電感測平台能穩定輸出電訊號後，下一個關鍵環節在於如何將這些訊號轉化為可解讀且具有應用價值的健康資訊。由於 TENG 輸出同時反映了機械刺激的幅度、頻率與動態模式，適當的訊號處理可從中萃取出具辨識能力的指標，以對應不同生理活動或功能狀態。典型的處理流程可能包含訊號濾波、特徵提取、統計分析與模式辨識等步驟；在更進一步的應用中，亦可結合機器學習與資料驅動方法，提升對複雜行為或個體差異的辨識能力。

智慧化訊號分析不僅提升單一量測的資訊含量，也為長期監測與個人化健康管理提供可能。透過連續數據累積與分析，可望辨識趨勢變化或功能狀態轉移，進而支持早期警示、狀態追蹤或輔助決策等應用方向。一些研究中導入了先進的機器學習演算法，並建立嚴謹的驗證流程以確保模型效能。在模型架構方面，也有採用隨機森林 (random forest, RF) 作為主要分類器，並將其與 K-近鄰演算法 (KNN) 及支持向量機 (SVM) 等基礎模型進行基準比較 (baseline comparison)。以步態辨識為例，資料集規模包含從多名受試者擷取的 60,000 至 80,000 個樣本，並依照 80:20 或 90:10 的比例進行訓練集與測試集的切分。為了提升模型的通用性並減少個體差異干擾，分析流程採用了交叉驗證 (cross-validation) 策略。模型評估指標則涵蓋了整體準確度 (accuracy)、F1-Score 以及混淆矩陣 (confusion matrix)，確保系統在分類多樣化動作 (如 12 種康復訓練或不同坡度的步行環境) 時具備卓越的辨識能力。例如，

優化後的模型在使用者識別與步態異常偵測上的準確度可達 95% 以上。值得注意的是，這一過程的可靠性仍高度依賴前端感測器的穩定輸出與系統整合品質，因此材料、結構與資料處理三者之間，形成了一個相互支持且密不可分的整合架構。

從材料設計、結構工程、系統整合到訊號分析，自供電仿生感測技術逐漸形成一個具完整層級架構的工程平台。其不僅提供能源自主與高度感測能力，更展現出可持續擴展至多元健康監測場域的靈活性，為下一階段的功能展示與應用發展奠定重要基礎。

## 五、代表性成果與應用展示

在前述材料創新、能源轉換與系統整合設計的基礎上，自供電仿生感測平台已不僅止於概念型研究，而是逐步展現出具體且具工程成熟度的應用成果。這些成果顯示，藉由自然啟發的結構設計與摩擦奈米發電技術的結合，確實能在貼近真實場域與人體互動的情境下，完成穩定、具辨識能力且具擴展潛力的智慧感測功能。

### 1. 自供電步態監測與行為分析

如圖 1 所示，透過自供電感測裝置與資料擷取、機器學習分析流程的整合，可建立一個能對人體動態行為進行辨識與分類的智慧健康監測平台。裝置藉由貼近人體活動的佈署方式，於日常動作或功能活動中直接獲取機械刺激並轉換為電訊號，接著由資料擷取系統與智慧分析模型進行判讀，從而萃取出具有生理意義的資訊。此平台展示了從材料—裝置—數據的完整鏈結，顯示自供電感測不僅能提供能源支持，更能作為高價值資訊來源，支援未來智慧健康監測與功能狀態分析。

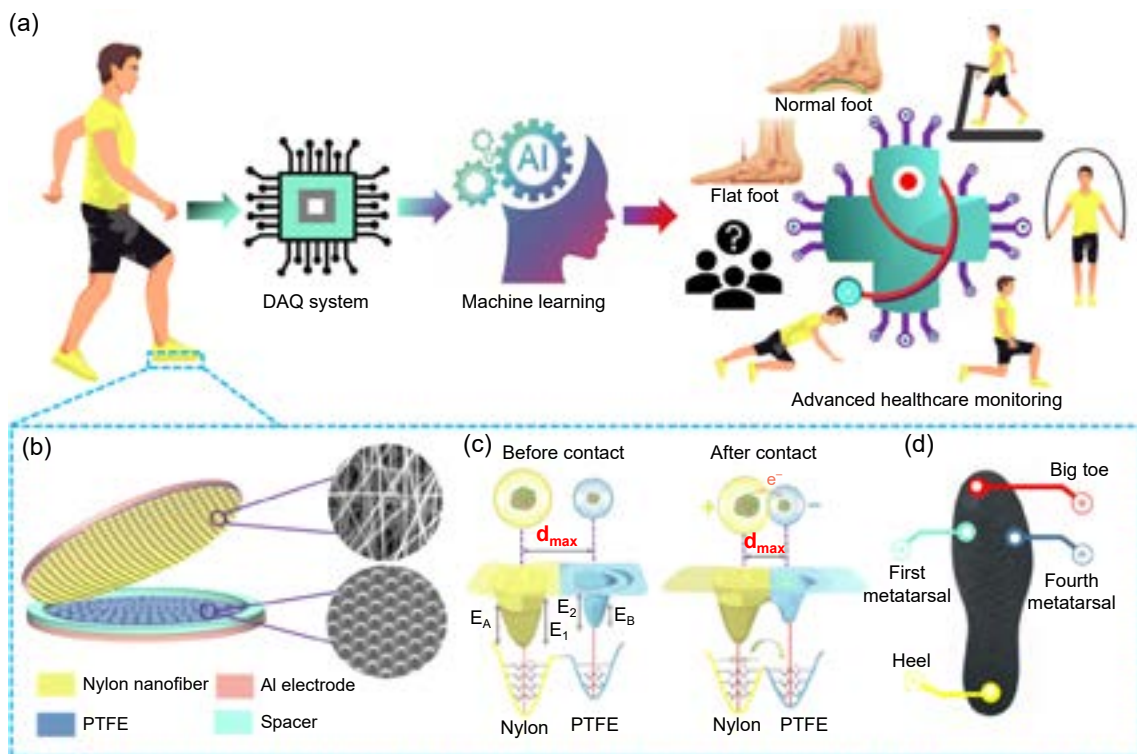


圖 1. 自供電仿生感測平台之整體系統概念與智慧分析流程。

## 2. 仿生微／奈米結構於穩定訊號生成與耐久操作之貢獻

在材料與仿生結構層級，圖 2 展現了以自然生物外表面為啟發，所設計之階層化與結構化表面的工程成果。透過雙重複製與材料轉印策略，可將生物表面的紋理特徵有效轉化至功能材料中，形成具備特殊微／奈米的感測層。掃描式電子顯微鏡影像顯示，經仿生設計後的表面不僅具規則結構，亦兼具立體幾何特徵，有助於提升界面摩擦行為控制能力與接觸效率，經過 30 min (1000 rpm) 旋轉磨耗測試後，商用 nylon 電輸出衰退 75%、PLA 衰退：50%，keratin/PVA 不同結構對照下，drop-like 輸出衰退 57%；flat 輸出衰退 22%；snake scale-like 輸出衰退 5%。配合化學與材料分析結果，證實此類仿生複合材料在結構穩定性與表面特性上皆能滿足長期的耐磨運作需求，為提升能源轉換效率與輸出穩定性提供關鍵支持。

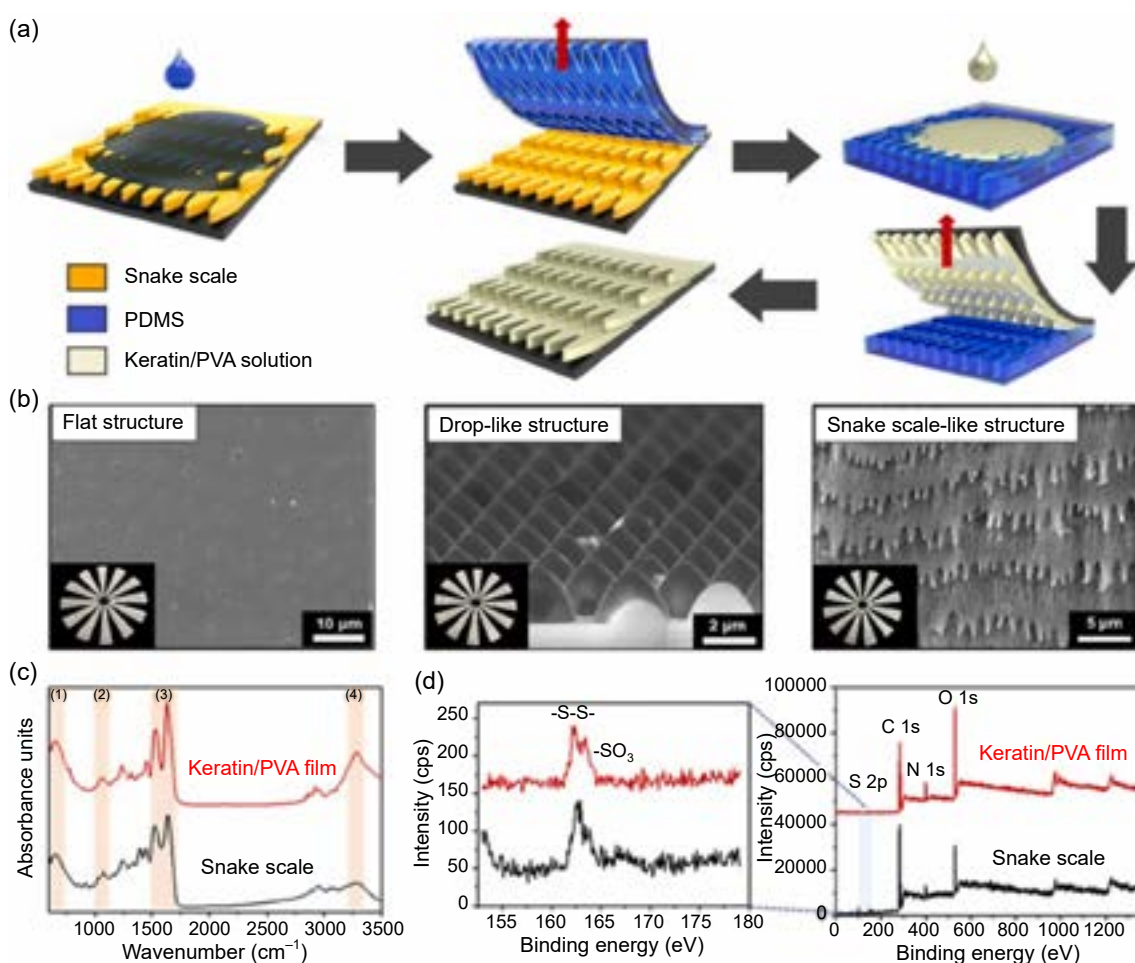


圖 2. 以自然啟發為基礎之仿生微／奈米結構材料設計與製程示意。

## 3. 可穿戴整合與長期使用場景中的可靠度驗證

在系統與人體互動層級，圖 3 進一步展示了自供電仿生感測平台於實際穿戴及真實活動條件下的應用示範。感測元件以多點方式整合於可穿戴結構中，可對人體動態過程中不同階段的受力與動作轉換產生同步響應；在 70 MΩ 下最大功率密度達 2.75 mW/m<sup>2</sup> 其輸出訊號與

動態活動過程間具有良好對應性，並能進行時程分析與事件標定，顯示系統對複雜動作過程具有足夠的追蹤能力。此外，在 10,000 次壓力測試下具備長期穩定性與使用者間一致性分析亦顯示其具備穩健量測特性，意味著此系統已具備從實驗室走向實際應用環境的技術成熟度。

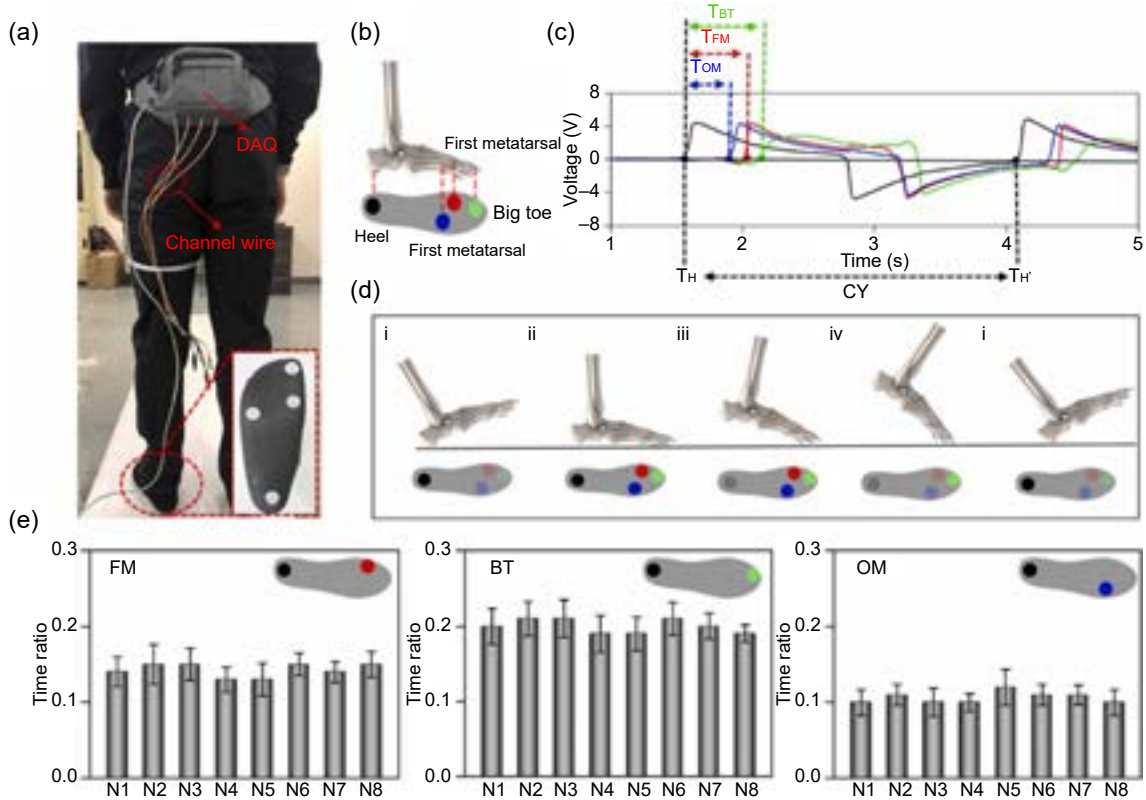


圖 3. 自供電仿生感測系統於可穿戴與實際動態情境中的操作展示。

#### 4. 義肢內介面壓力分佈監測與使用者健康支持

除了於自然步態與一般穿戴監測情境中展現應用潛力之外，自供電仿生感測技術亦成功延伸至義肢使用者的人機介面健康監測。圖 4 顯示透過將摩擦奈米發電感測  $4 \times 4$  單元組構為柔性壓力感測陣列並嵌入義肢腔體內襯，可在無需傳統電池供電的條件下，即時感測殘肢與義肢內壁之壓力分佈情況，量測範圍： $40 - 200$  kPa，靈敏度： $7.78$  mV/kPa。此技術可協助臨床醫療人員與義肢設計者掌握配戴適配度，避免局部壓力集中導致的不適或皮膚傷害，並支持長期復健與使用狀態評估。實驗結果顯示，該平台於不同溫溼度及活動情境與受力條件下，皆能維持穩定訊號輸出與良好空間辨識能力，且經過 1 Hz，10,000 次 (接觸分離 + 彎折) 測試，且不同溫度與濕度變化下的輸出穩定，具備適合長期監測所需之耐久性與可靠性，顯示其於輔具優化與義肢照護領域具有重要應用潛力。

#### 5. 智慧分析與個人化健康資訊提取

在訊號解析與智慧辨識層面，圖 5 顯示自供電仿生感測平台在更精細、甚至涉及細微生理活動的應用中，仍能維持良好的訊號品質與辨識效能。裝置可取得具結構化特徵的時間

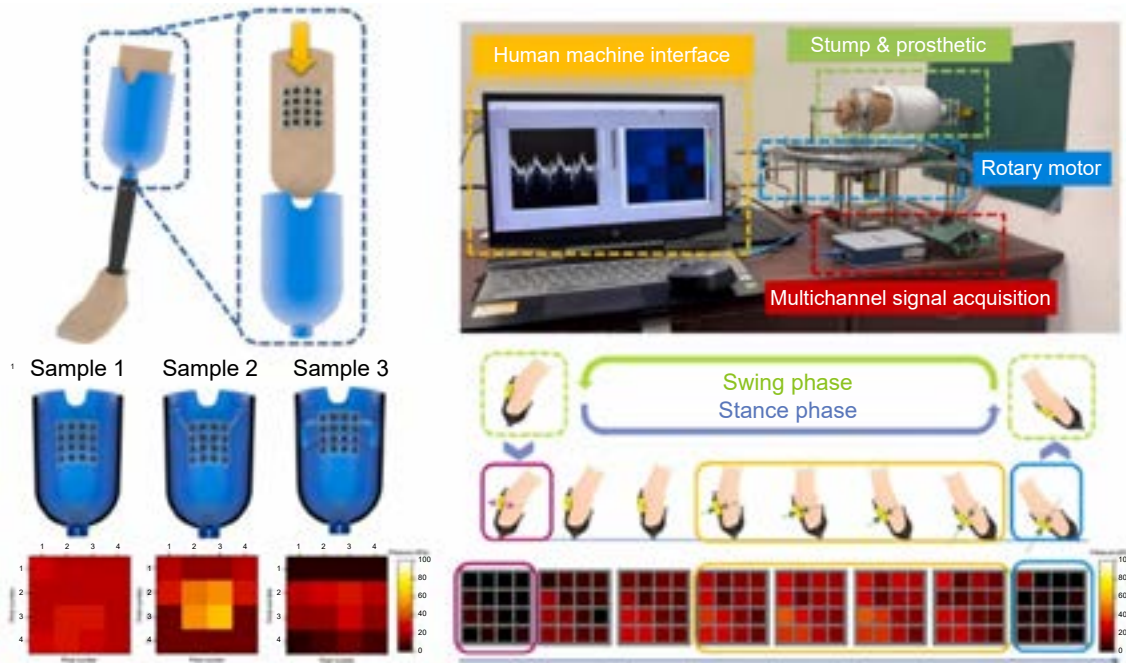


圖 4. 自供電壓力感測陣列於義肢內介面之應用展示。

訊號，並透過時間頻率分析、特徵工程與機器學習方法進行模式識別。結果顯示，不同使用者、不同行為或不同訊號來源通道，皆可在智慧分析模型中展現使用者身分驗證 97.06% 準確度的辨識與 94.70% 詞彙分類能力，同時具備延伸至行動運算、物聯網與遠距應用之潛力。此成果顯示，自供電感測訊號並非僅止於「電壓輸出」，而能進一步成為可支援智慧服務與決策分析的重要資料來源。

這些代表性成果從材料設計、仿生結構工程、系統整合到智慧資料分析，完整呈現了自供電仿生感測平台的技術深度與應用廣度。不僅證明其在能源自主、長期穩定與使用者順應性方面的優勢，更顯示其在複雜行為辨識、個體化健康資訊擷取與智慧化生醫感測應用上的發展潛力，為下一階段朝向智慧健康照護與精準醫療應用邁進奠定重要基礎。

可穿戴之摩擦奈米發電感測裝置於人體活動過程中直接將機械能轉換為電訊號，並透過資料擷取系統與機器學習模型進行訊號處理與特徵辨識，進而萃取與功能狀態相關之資訊。此平台展現了由能源自主、訊號感測到智慧分析之完整架構，顯示自供電仿生感測技術於智慧健康監測與先進生醫感測應用中的發展潛力。

藉由仿生複製策略，將生物表面之特徵有效轉印至功能性材料中，形成具層階化與規則幾何紋理之感測界面。掃描式電子顯微鏡影像顯示結構清晰且具三維深度特性，搭配材料光譜與化學分析結果證實其具備穩定機械與表面特性。此仿生設計有助於提升接觸行為可控性、電荷生成效率與長期操作穩定性，為高性能自供電感測提供關鍵材料基礎。

感測裝置以多點方式整合於可穿戴結構中，於人體活動過程中同步產生對應之電訊號，顯示其對不同動作階段具有良好時間解析度與事件對應能力。量測結果與動態行為模型高度一致，並於不同受測者與長期操作條件下仍維持穩定輸出，驗證其耐用性與工程可靠性。結果顯示，此平台已具備朝向實際應用環境部署的技術成熟度。

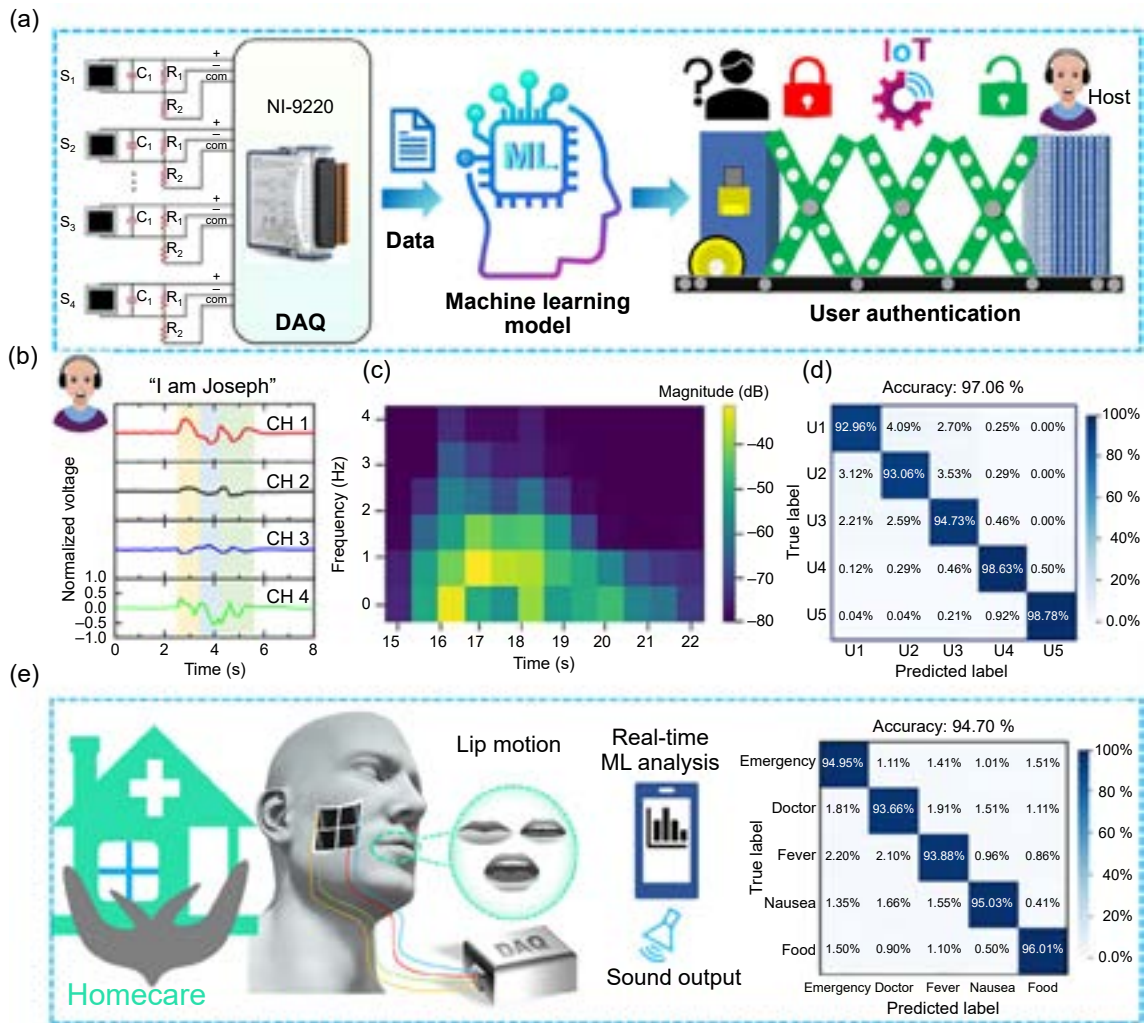


圖 5. 自供電仿生感測平台之代表性電訊號範例與智慧辨識成果。

將摩擦奈米發電元件構成柔性壓力感測陣列並嵌入義肢腔體內，可於無外接電源情形下即時量測殘肢－義肢介面之壓力分佈情況。感測系統可於不同活動階段與受力條件下提供穩定且具空間解析度之訊號輸出，並可進行壓力場重建與趨勢分析，協助評估義肢適配性與長期配戴舒適度。此結果顯示自供電仿生感測技術於輔具健康監測及義肢照護之應用潛力。

裝置可獲取具結構化特徵之時域訊號，並可進一步進行時間－頻率分析 (如 STFT)。在機器學習建模上，文獻常見兩類輸入策略：其一為端到端學習，直接以固定長度波形片段作為 CNN/LSTM 的輸入，或將波形轉為 spectrogram 作為 2D-CNN 輸入；其二為傳統特徵式學習，先對每個事件窗 (window) 萃取峰值 (peak)、均方根 (RMS)、上升/下降時間、面積 (integral/charge proxy) 與頻域能量 (FFT bands) 等統計特徵，再以 Random Forest (RF)、SVM 等分類器進行模式分類。以自供電觸覺陣列於無聲語音/吞嚥動作辨識之研究為例，系統可達身分辨識 accuracy 97.06%，並於五個詞彙之無聲語音分類達 overall accuracy 94.70%，且吞嚥復健動作分類可達 overall accuracy 98.04%，顯示自供電感測訊號具備用於智慧化辨識與居家健康照護之潛力。

## 六、結論：技術評估與前瞻展望

綜觀本文所整理之「自供電仿生感測平台」發展脈絡，自然啟發的微結構／材料設計、摩擦電奈米發電 (TENG) 之能量轉換機制、柔性可穿戴裝置工程，以及訊號處理與機器學習分析策略，已逐步形塑出一條可落地於健康監測的技術路徑。相較傳統需外接供電的感測系統，自供電感測以人體互動為能量來源，具備降低長期供電與維護負擔的優勢；同時，透過仿生結構提升訊號穩定度與耐用性，可在實際接觸、摩擦與長時間動作情境下維持可辨識的輸出型態。進一步結合資料驅動方法，研究已能將自發電訊號轉化為可量化的功能性指標，並在特定任務上達到高辨識效能，例如以觸覺陣列搭配機器學習進行使用者辨識 (accuracy 97.06%)、無聲語音詞彙分類 (overall accuracy 94.70%) 以及吞嚥復健動作分類 (overall accuracy 98.04%)，展現其在居家照護、復健監測與輔助溝通等應用場景的可行性。

然而，若要推進至更廣泛與長期部署，自供電仿生感測仍需面對若干關鍵挑戰：其一，跨使用者、跨場域的訊號變異與泛化能力 (包含佩戴位置、皮膚狀態、動作幅度差異) 可能造成模型性能下降，亟需以更嚴謹之驗證設計 (例如以受試者為單位之 LOSO、跨場域測試) 與資料增強策略建立可靠的泛化能力；其二，仿生微／奈米結構在製程一致性、耐磨耗與規模化製造方面仍是工程瓶頸，需結合材料配方、模具與封裝流程優化，並導入可量產的品質管控指標；其三，若系統要真正達到長期自主運作 (含運算與無線傳輸)，仍需與低功耗電子、能量管理與儲能模組整合，並同步處理資料隱私與資安議題，以符合未來醫療/照護場域的導入需求。

展望未來，自供電仿生感測平台可朝兩個方向深化：在「功能整合」面向，可結合多模態感測 (壓力、拉伸、振動、溫濕度等) 與邊緣運算，形成更完整的生理/動作狀態表徵；在「工程落地」面向，則需透過製程工程化與標準化測試 (耐久、環境穩定、跨族群/跨情境驗證)，逐步建立可比較、可驗證的性能指標體系。隨著長期資料累積與模型更新機制成熟，此類系統亦有機會進一步支援個人化健康分析、復健進度追蹤與早期風險提示等更具臨床與社會影響力的應用。

自供電仿生感測平台不僅提供感測與能量供應模式上的新選項，更是材料科學、感測工程與智慧醫療之間的關鍵橋梁；若能在泛化能力、製程量產、系統整合與合規驗證上持續突破，將有望成為下一代具自主性與可長期部署能力的智慧健康監測解決方案。

## 參考文獻

1. P. Parashar, L.-C. Shen, Y.-H. Lee, M. K. Sharma, B. K. Nahak, K. Kaswan, F.-C. Kao, J.-J. Hu, Z.-H. Lin, *Small*, **21**, 2503969 (2025).
2. P. Parashar, M. K. Sharma, B. K. Nahak, A. Khan, W.-Z. Hsu, Y.-H. Tseng, J. R. Chowdhury, Y.-H. Huang, J.-C. Liao, F.-C. Kao, Z.-H. Lin, *Journal of Materials Chemistry A*, **13**, 13750 (2025).
3. M.-Z. Huang, P. Parashar, A.-R. Chen, S.-C. Shi, Y.-H. Tseng, K. C. Lim, H.-Y. Yeh, A. Pal, D.-Y. Kang, Z.-H. Lin, *Nano Energy*, **122**, 109266 (2024).
4. C. Yeh, F.-C. Kao, P.-H. Wei, A. Pal, K. Kaswan, Y.-T. Huang, P. Parashar, H.-Y. Yeh, T.-W. Wang, N. Tiwari, T.-T. Tsai, Y.-F. Huang, Z.-H. Lin, *Nano Energy*, **104**, 107852 (2022).
5. K.-B. Chang, P. Parashar, L.-C. Shen, A.-R. Chen, Y.-T. Huang, A. Pal, K.-C. Lim, P.-H. Wei, F.-C. Kao, J.-J. Hu, Z.-H. Lin, *Nano Energy*, **111**, 108397 (2023).

## 作者簡介

吳鶴笙先生現為國立臺灣大學醫學工程所碩士生。

Ho-Sheng Wu is currently a M.S. student in the Department of Biomedical Engineering at National Taiwan University.

洪晟淳先生現為國立臺灣大學醫學工程所碩士生。

Sheng-Chun Hung is currently a M.S. student in the Department of Biomedical Engineering at National Taiwan University.

林宗宏先生為國立臺灣大學化學研究所博士，現為國立臺灣大學醫學工程學系教授。

Zong-Hong Lin received his Ph.D. in Chemistry from National Taiwan University. He is currently a Professor in the Department of Biomedical Engineering at National Taiwan University.