

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 μL 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 μL 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。(1,2)

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。(3-5)

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 μL) 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。(6-8)

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。

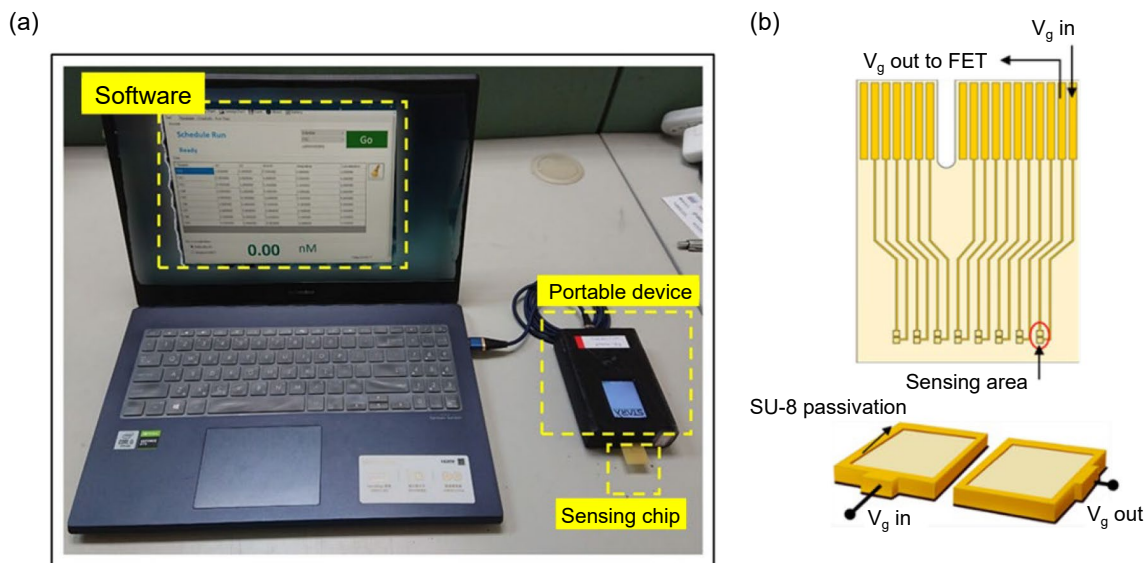


圖 1. (a) 本研究所開發之可攜式 EG-FET 生醫感測平台系統示意圖。(b) 延伸閘極感測晶片示意圖。

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)。⁽⁹⁾

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， ϵ_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 ϵ_r 則代表擴散層 (溶液) 的相對介電常數。電雙層的電荷密度 (σ_{EDL})、表面電位 (ϕ_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， ϕ_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， ε 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 ϕ_{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， ΔV_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。

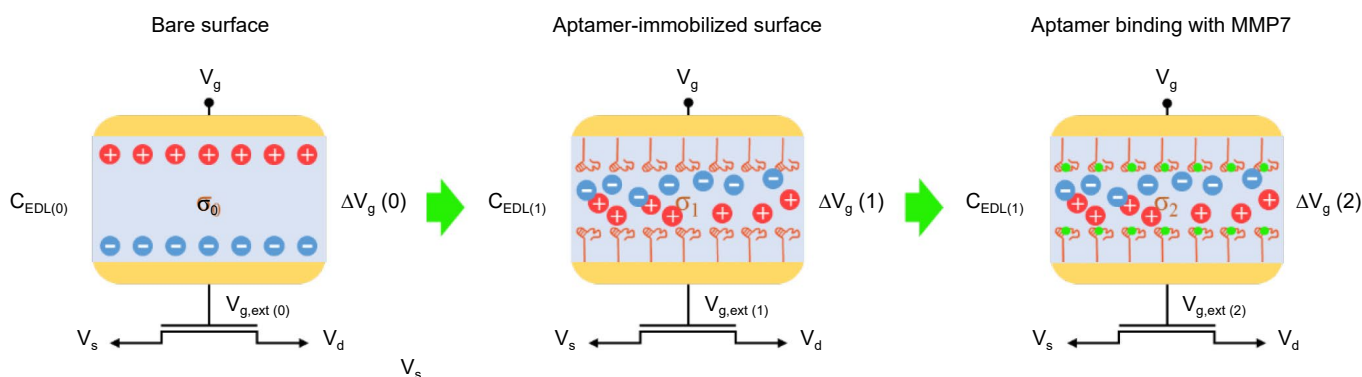


圖 2. 電雙層 (EDL) 感測模型之原理示意圖。

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)。

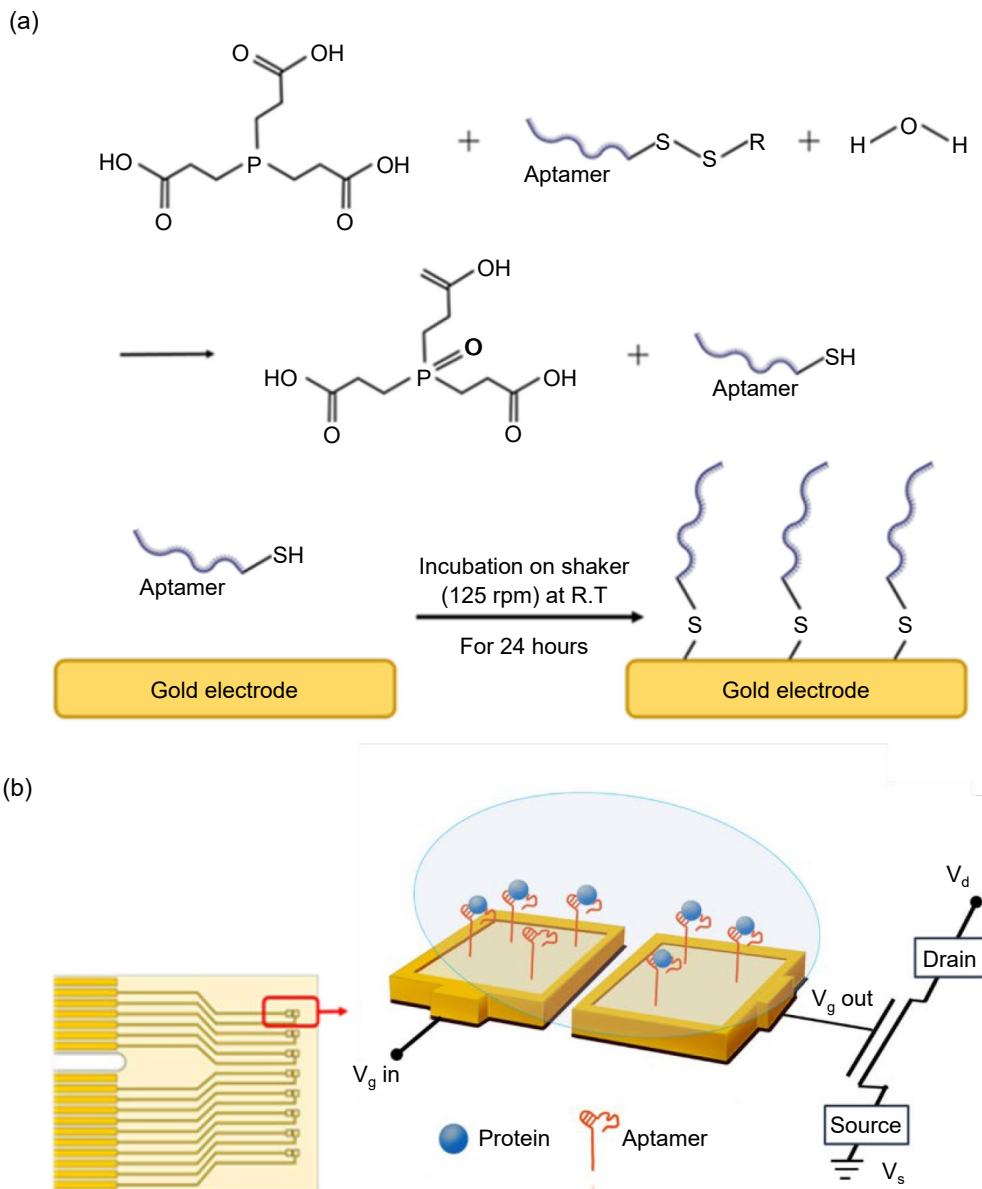
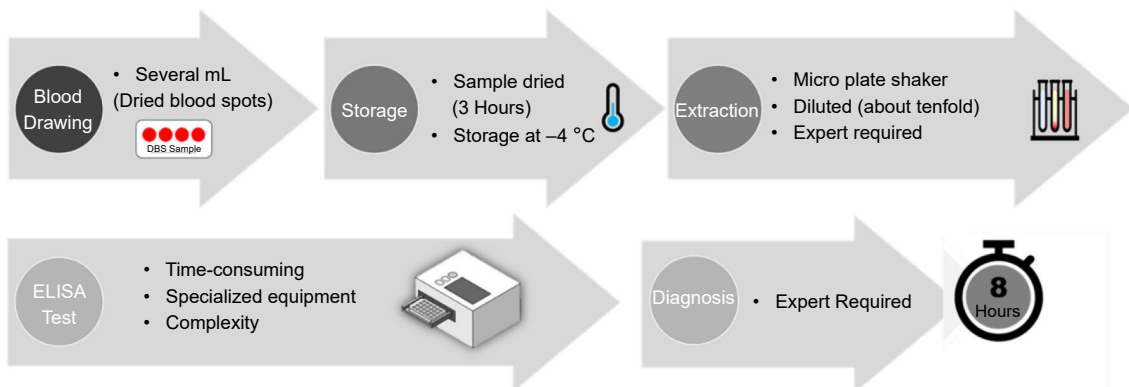


圖 3. (a) 表面固定化之原理示意圖。(b) 完成表面固定化之電極示意圖。

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。⁽¹⁰⁻¹²⁾ 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。⁽¹³⁻¹⁵⁾ 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。

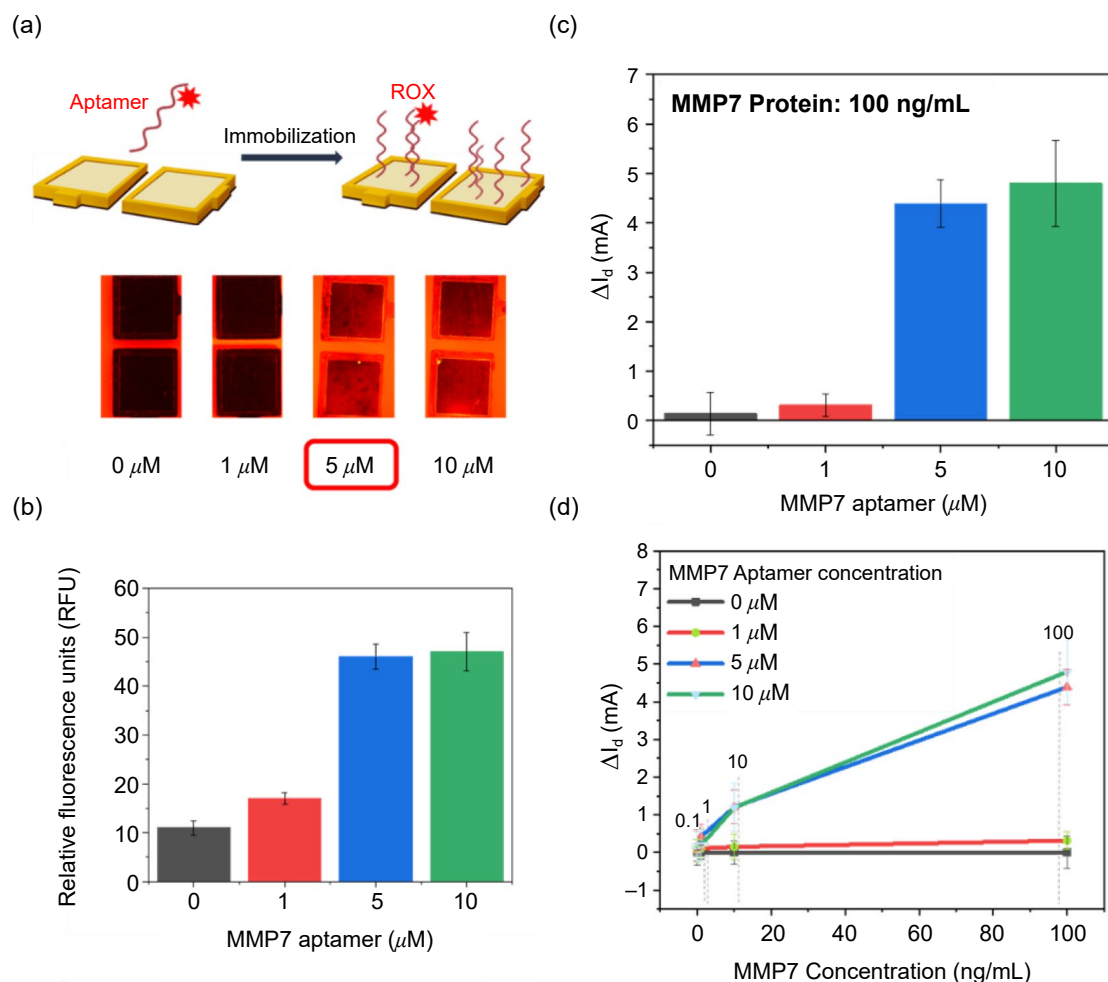


圖 5. (a) 固定化不同適體濃度之感測器的螢光影像。(b) 以相對螢光單位量化之螢光強度分析。(c) 在 100 ng/mL MMP7 條件下，不同適體濃度所對應之電性訊號。(d) 固定不同適體濃度，在不同 MMP7 濃度下量測之電性響應。

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 ng/mL 至 100 ng/mL 濃度範圍內之即時量測結果。在低濃度 1 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。⁽¹⁶⁾ 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。

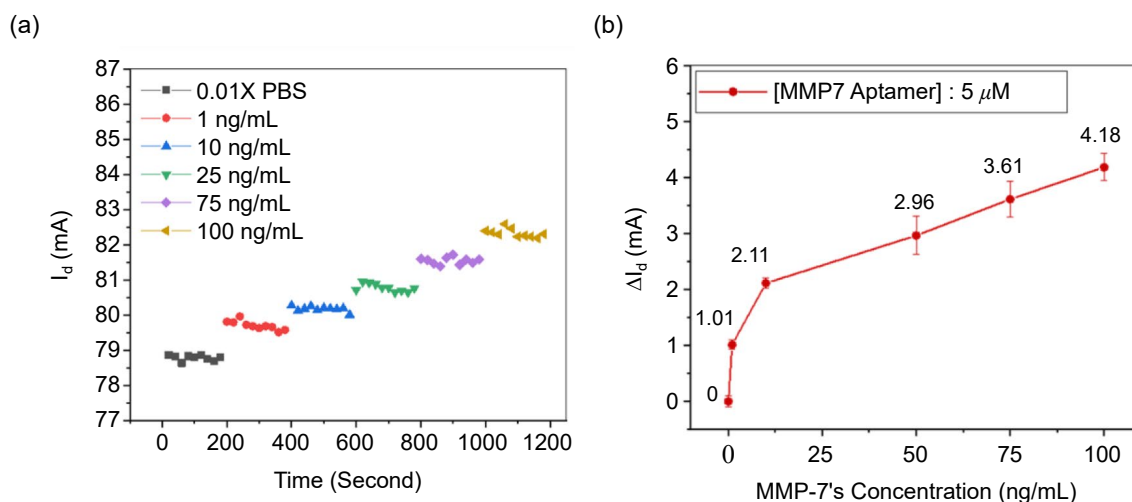


圖 6. (a) 5 μ M 適體之感測器在不同 MMP7 濃度下進行即時 MMP7 偵測。(b) 不同 MMP7 濃度下之電流變化的校正曲線。

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

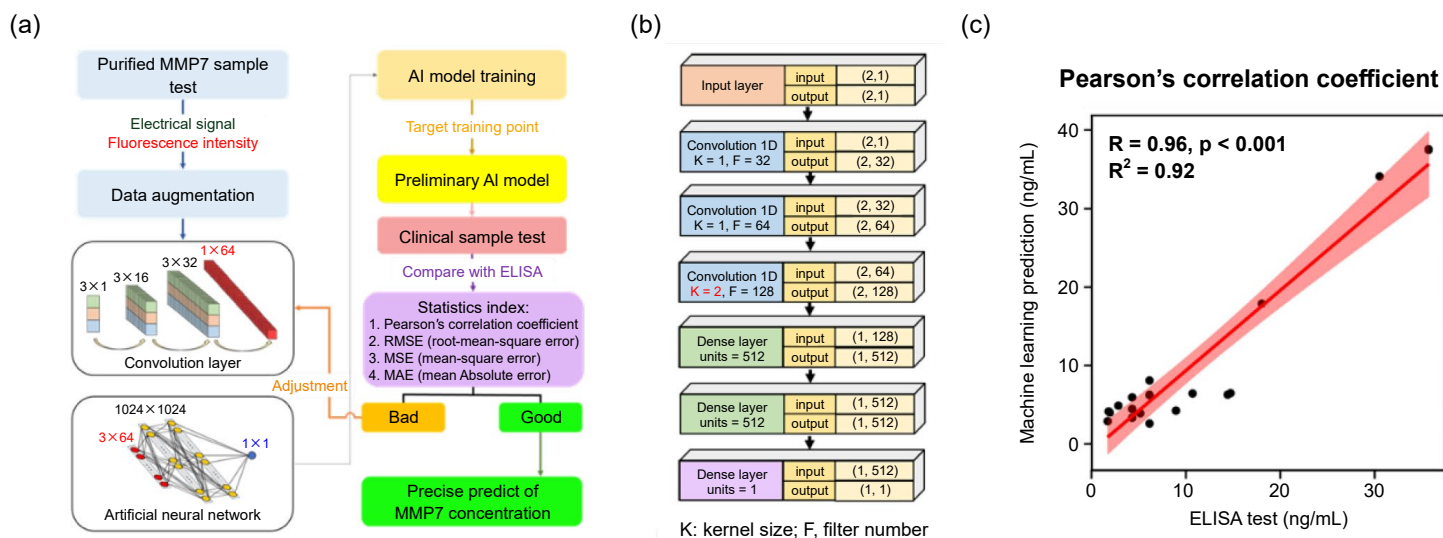


圖 7. (a) AI 模型訓練流程示意圖。(b) AI 模型之最終架構。(c) AI 校正模型測試結果與 ELISA 檢測結果之比較。

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^(17, 18)。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-Hg²⁺-T 配位結構。⁽¹⁹⁻²¹⁾

6.1 Hairpin 結構之 Hg²⁺ 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 Hg²⁺ 專一性 aptamer，利用其在與 Hg²⁺ 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-Hg²⁺-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，⁽²²⁻²⁴⁾ 因此，DNA 彎曲造成螢光與鳥嘌呤間的電子轉移效應，⁽²⁵⁾ 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 10⁻¹⁰ – 10⁻⁵ 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-Hg²⁺-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

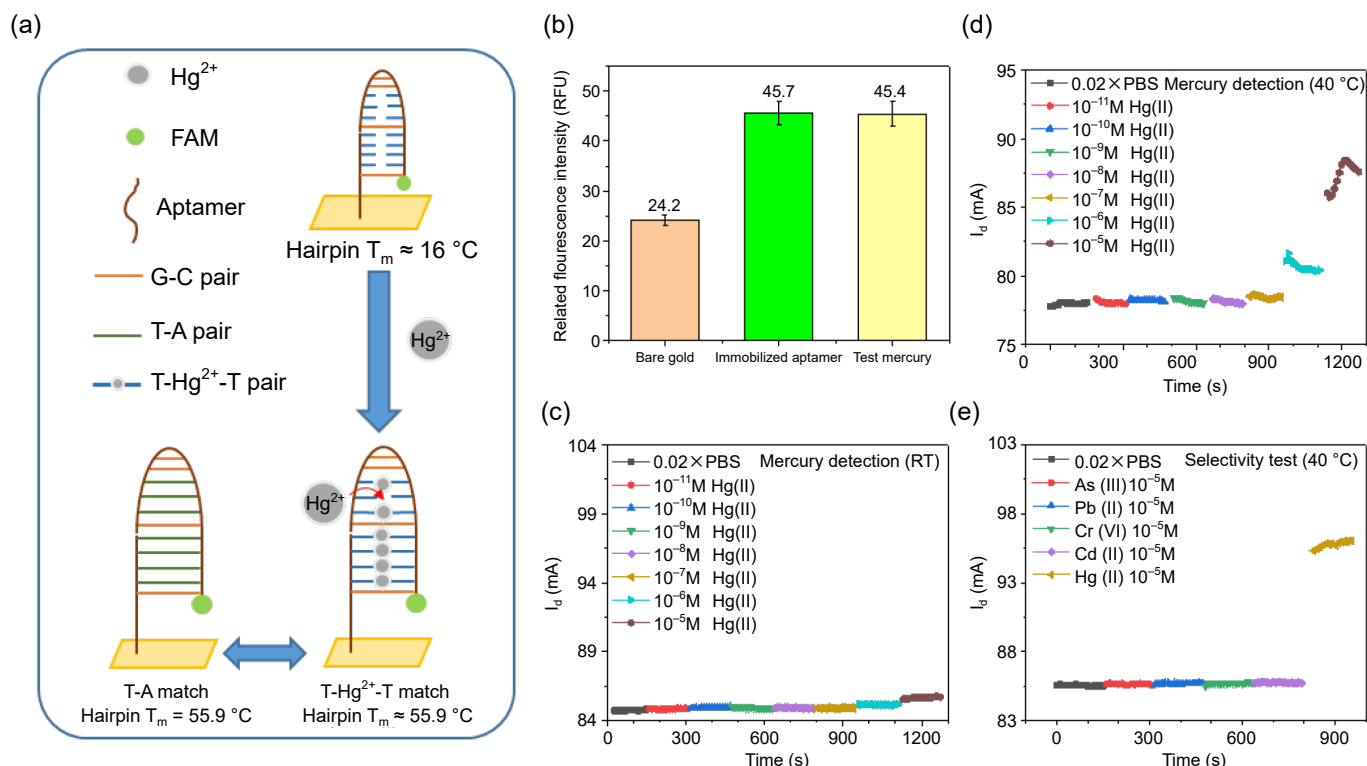


圖 8. (a) 髮夾結構及汞離子存在與否下的熔解溫度。(b) 金電極表面、固定適體的金電極，以及汞離子測試後的螢光強度。(c) 室溫下 $0.02 \times$ PBS 中汞離子的即時檢測。(d) $40^\circ C$ 下 $0.02 \times$ PBS 中汞離子的即時檢測。(e) $40^\circ C$ 下對汞離子的選擇性測試，干擾離子包括砷、鉛、鉻與鎘。

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^(26, 27)；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 $40^\circ C$ 下進行汞離子偵測，其結果如圖 9(c) 與圖 9(d) 所示。在 $40^\circ C$ 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，⁽²⁸⁾ 並成功整合至離子選擇性電極 (ion selective electrodes, ISE)、^(29, 30) 及

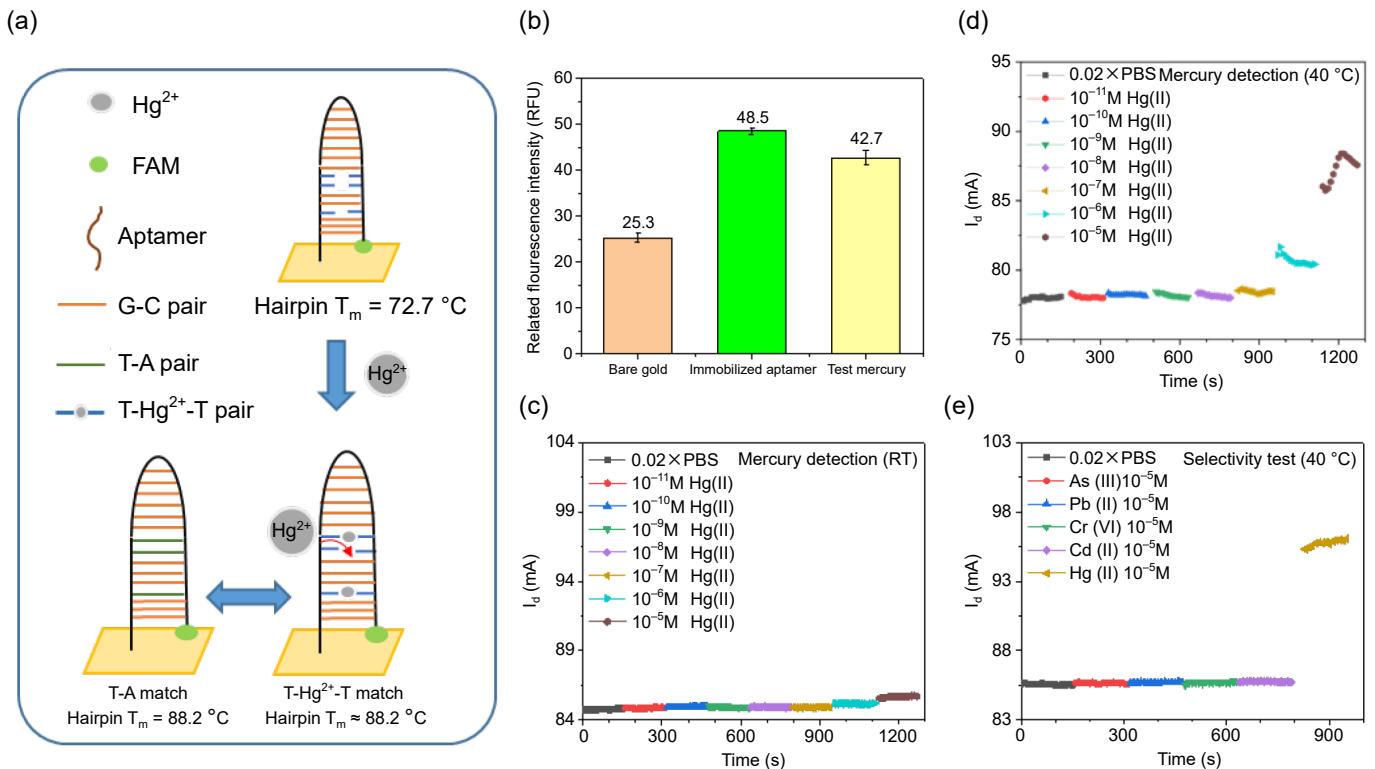


圖 9. (a) 汞離子檢測機制：適體結構隨汞離子的存在與否發生變化，形成髮夾結構。(b) 金表面功能化及髮夾形成時螢光減弱。(c) 室溫下汞離子測試期間的電流變化，顯示電流上升趨勢。(d) 實驗中 40 °C 下觀察到增強的電流訊號。(e) 砷、鉛、鉻、鎘與汞離子的選擇性測試結果。

FET⁽³¹⁻³⁴⁾ 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 Hg²⁺ 的錯合行為及熱力學穩定性已在文獻中獲得充分驗證。⁽³⁵⁻³⁹⁾

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'-SS-ATA-NH₂-3'，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 (NH₂)，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 M MES 緩衝液配製溶液。待 EDC 與 Sulfo-NHS 回溫至室溫後，加入 0.4 mg EDC 與 1.1 mg Sulfo-NHS 至 1 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 μm 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 μS/cm 的 0.02X PBS 作為基準溶液，其電導率與河水樣品的 363.7 μS/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)

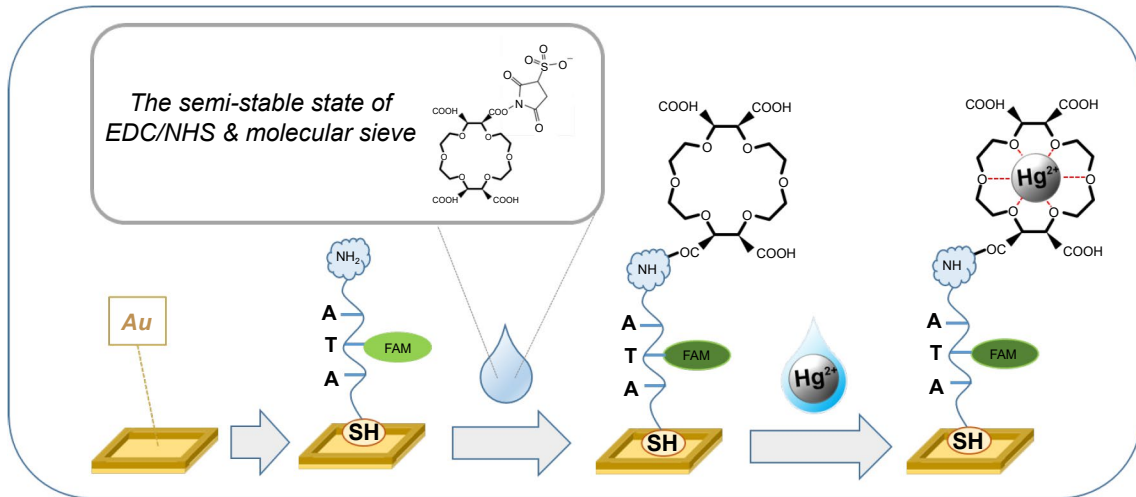


圖 10. 利用 EDC/sulfo-NHS 將分子篩透過 DNA 連接分子固定於金表面。

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。

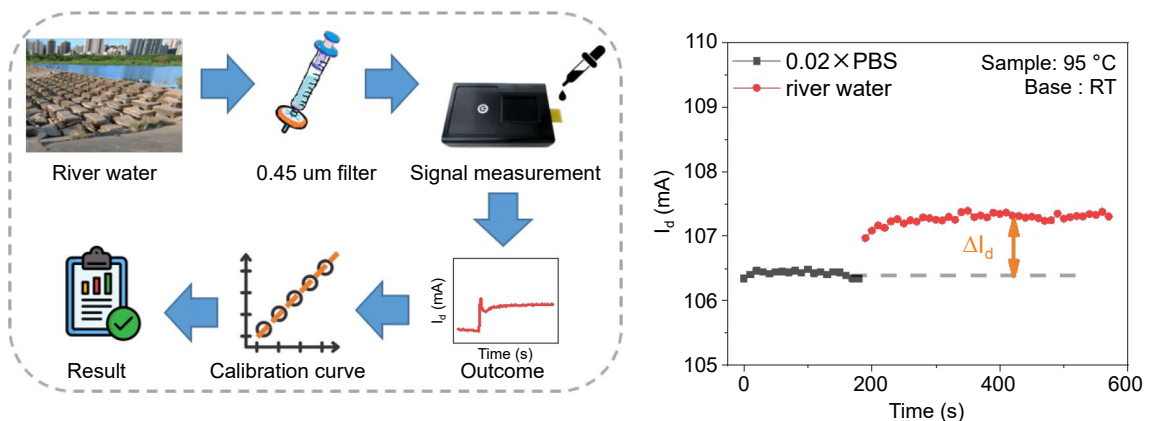


圖 11. (a) 河水樣品處理流程。(b) 河水檢測的即時信號曲線。

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 & Euroensors 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。現亦擔任台灣化學感測科技協會理事長，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.