

IC 大未來 1：探索生命起源

「生醫電子」的憧憬與現實

■文：任苙萍

當半導體和生醫兩強共舞，能發揮多少綜效？美好憧憬 vs. 現實境遇，是否存在意外落差？日前由國際半導體產業協會 (SEMI) 與生醫產業創新推動方案執行中心 (BioMed Taiwan) 共同舉辦、交通大學生醫電子轉譯研究中心協辦的第一屆「數位醫療論壇」，對此有深入檢視與探討。

植入式生醫電子，解析生物電訊號傳遞

晶祈生技 (Iridium Medical Technology) 執行長范龍生指出，生物細胞帶電、與電子工程擁有類似傳送電訊號的結構，兩者的首次相會早在八個世紀之前就開始。



照片人物：晶祈生技執行長范龍生

台灣歷經多年發展，在電子資訊和生醫已有厚實根基，可借鏡人口僅 2,500 萬的澳洲經驗，在生醫電子一展長才；惟在元件、技術強項之外，還須加強與產品概念與領域知識 (Domain Know-how) 的結合，例如：須遷就於生物組織的不規則形狀、理解生物神經網路的語言、植入式生醫電子產品的生命週期長達數十年等；尤其，「眼睛是大腦的延伸」，可解析訊號鏈傳遞以偵測某些疾病。

然而，如何將內建無線收發器的電子偵測裝置植入眼睛，又不傷害視網膜及附近的血管、神經，還能精確做球面影像辨識和訊號處理是成敗所在。交通大學生醫電子轉譯研究中心講座教授暨創辦人吳重雨亦傾力將電訊號連結生醫應用，且已在「癲癇」研究取得成果。他解釋，這是一種因腦部異常放電所導致的反覆疾病，全球約有 1% 人口罹患此症；當神經電流擴散到知覺區會引發昏厥、至運動區則會造成顫抖，為個人生活與社會活動帶來極大不便，多數以藥物控制，頑固型的重症者須開刀切除部分腦組織，但恐有喪失記憶或肢體失能的後遺症。

封裝技術成生醫電子瓶頸

於是，醫界嘗試利用「電流」刺激迷走神經或做腦深層電刺激 (Deep Brain Stimulation) 以達抑制效果；但此法不宜全天候實施、以免過猶不及。現今更先進的方法是：建立「閉迴路式腦部電刺激系統」，當偵測到癲癇即將發作才施予適當刺激，這當然就與半導體脫不了關係，須留意三大面向：1. 由於更換電池須回醫院手術，系統須以超低功耗運作且自行供電；2. 精準刺激，避免副作用；3. 智慧化操作，根據發作頻率及程度釋放不同大小的電流。交大生醫電子研究



照片人物：交通大學生醫電子轉譯研究中心講座教授暨創辦人吳重雨

團隊已成功開發偵測癲癇的單晶片 (SoC)，參數設置完成即可植入大腦表層。

若演算法判定癲癇將襲，裝置能在一秒內給予 3mA 電流刺激，且能避免電流累積在腦部形成傷害；經實證，它能在 0.76 秒內完成偵測，正確率為 97.8%、敏感度達 96%。不過，在商品化途中，礙於學校無法進行人體試驗，因而成立「晶神醫創公司」專責相關業務。除了植入式產品，也可做成外用醫療儀器、供醫師觸控腦細胞定位 (Brain Mapping) 並啟動電刺激；未來，該團隊還擬進軍放置於胸口的體外「脈衝波產生器」(Impulse Generator, IPG)。但吳重雨卻不禁深感遺憾：台灣半導體產業並無完全密封、符合導電需求且與生醫材料相容的封裝技術。

邊緣節點推論，便於臨床即時獲知檢測結果

雲端伺服器代工大廠廣達電腦 (Quanta) 近年亦積極投入生醫，正致力於將個人醫護系統部署到家庭及行動裝置，並把所有資料聚合到雲端；副總暨技術長張嘉淵坦承，對他們而言，從 Box Maker 轉型成「以使用者為中心」是極大挑戰。他認為，人體是生醫最直接的大數據來源，將可觸發不同物聯網 (IoT) 需求，但這些數據量將大到無法以人力判斷，須透過人工智慧 (AI) 運算；張嘉淵強調，有些時效性及私密性高的作業只能在邊緣設備 (Edge) 進行推論



照片人物：廣達電腦副總暨技術長張嘉淵

(inference)，而將 AI 演算法導入終端裝置、與將它放到雲端部署服務截然不同。

張嘉淵指出，在去中心化的 5G 時代來臨後，整個通訊架構將更趨分散；而終端資源不如雲端充裕，更需半導體技術奧援。此外，並非所有情境皆有在人體放置感測器的必要，例如，欲偵測嬰兒睡覺時的呼吸頻率？孕胎生長狀況？糖尿病患的肢體末梢血液循環？脈搏跳動表徵？只要將攝影的細微變動重點放大即可洞悉，不需冒著被感測器干擾的風險。十分推崇基因定序 (Gene Sequencing) 的體學生技 (Personal Genomics) 董事長李鍾熙，亦認同即時檢測的迫切性——臨床要求「即時」獲知結果，與半導體合作開發更小、更便於攜帶的裝置勢在必行。

DNA，編寫生命演化劇本

李鍾熙闡述，人從受精卵發

展至成人約有 37 億個細胞，每個細胞會按照「既定劇本」演化，而最初受精卵所命定的整套 DNA (去氧核糖核酸)，就是這個劇本的來源，主宰著人們整個生命系統。科學家自 1952 年發現 DNA 結構以來，1970 年便著手研究如何剪接某些 DNA 並應用於藥物，直至 1989～2003 年間才開啓對整體系統的關注，近幾年更擴展至「精準醫療」的臨床實驗階段，對於精準度、時效和成本的要求更高；而現行收集大量 DNA 資訊、再集中於實驗室做定序的方式雖可降低成本，但需時 2～3 天、甚至一週以上，明顯緩不濟急。



照片人物：體學生技董事長暨台灣生物產業發展協會理事長李鍾熙

同時身兼台灣生物產業發展協會理事長的李鍾熙進一步介紹，DNA 是穩定的化學結構，將對稱的雙股螺旋拿掉單股，就能看出不同生物個體 (包括動物、植物、細菌等) 的基因序列；DNA 因為具備以下特性，可與科技聯手做廣泛

應用：

1. 由 A、T、C、G 四個單元排列組合而成，可將它們做 0、1 二元數位化，並將整個序列視為一個功能性架構；
2. 可高度壓縮、記錄大量生物資訊，對照當下高密度的 microSD，容量足足多出 10 的 7 次方；
3. 持續性佳，若無遭受過度破壞，四億年前的 DNA 迄今仍可精確偵測；

他表示，生物科技其實就是一個數位網路，任何身、心病痛皆會「寫入」DNA；經由基因偵測、讀取，可據以診斷和治療。為求效率，目前的次世代基因定序 (NGS) 多採用短序列的拼湊定序，但若片段過短會耗費很多時間、且錯失突變過程中的重要資訊，不利於診斷；反之，讀取長度越長，越容易看出結構變化，同樣需要借助半導體與光學技術，可惜台灣欠缺跨域整合，設計和封裝能力亦有待改善，似乎不如想像中具有優勢。有鑑於此，體學生技試圖基於化學原理發展檢測產品，可在 300 秒內完成單一 DNA 定序，原型樣品預計明年初問世。

奈米級分子檢測，助攻精準醫療& P4 醫學

李鍾熙透露，體學生技的遠程目標是將這些 DNA 序列彙總成搜尋引擎並以瀏覽器呈現，藉由類似關鍵字比對再加快檢測速度。電子工程出身、曾在 IC 設計



照片人物：瀚源生醫副總劉怡劭

業闖蕩且擅長腦波訊號處理的瀚源生醫 (Helios Bioelectronics) 副總劉怡劭幫腔說，無論精準醫療或「P4」醫學—Preventive (預防)、Predictive (預測)、Personalized (個人化)、Participatory (參與) 皆顯示，個人基因變異與發病機率和療效皆高度相關，欲實現預測或預防，受測者必須參與其中，半導體科技就是最好的媒介；惟生醫和電子各自存在許多未知，須設法先固定住一端的變數，儘可能單純化。

劉怡劭指出，舉凡 DNA、蛋白質、細胞或生理系統的源頭，都是奈米級 (nanometer) 以下的「分子」(molecules) 結構。要量測這些小分子的感測器，尺度 (Scale) 也要能匹配才行，只有半導體技術能駕馭奈米級量測；這也是為何有些光學量測廠商轉投電子陣營之故。另生醫感測器須排除本身的交互作用，才有利於確診；瀚源生醫專有的「奈米線場效電晶體」

(nanowire FET) 平台，即是聚焦定點照護 (point-of-care) 應用而來，協助設備商建置小巧、敏銳、快速且低成本的感測器，平台上的 FET 陣列能量測並辨別鎖定之「分子」的既有形態及電子交互效應。

「這是傳統作法無法探測的」，劉怡劭特別點出。片上 IC 可持續、動態收集目標分子和探針之間的律動反應、並比對頻譜，可將每個受測者的健康狀態匯整成個人檔案，且可上傳到雲端做即時分析。他說明，半導體與生醫的結合，從樣品到正式商品化有很多關於工序、法規和材料的議題，有賴專業人士共同研究；例如，某些化學物質用於手機可行，但用在生醫就會對訊號處理造成干擾。在最後座談會環節，科技部次長暨生醫產業創新推動方案 (BIIP) 執行中心執行長謝達斌亦直指，「表面化學」(Surface Chemistry) 是生醫與半導體聯姻的最大隔閡。

生醫&半導體，有機、無機的美麗相遇

所幸，這部分學界能量強大，科技部冀能作為產學橋樑並籌組知識平台。謝達斌並提到，聚醯亞胺 (polyimide, PI) 可解決微型生物感測器／生物晶片連結、封裝問題，是很大的進步；另基因定序工程在 MOSFET 之前的應用處理器 (AP) 須製作函式庫 (Library)，成功大學已建置整合函式庫的 CMOS 相容平台，讓 NGS 開發者不需兩個堆疊、就能在同一個 MOSFET 完成



照片人物：(左起)工研院生醫所所長林啓萬、科技部次長暨生醫產業創新推動方案 (BIIP) 執行中心執行長謝達斌、體學生技董事長李鍾熙、台灣大學醫學院教授楊泮池、力晶半導體總經理王其國

函式庫到基因定序的前處理工作。台灣大學醫學院教授楊泮池期許台灣能善用半導體優勢，做破壞式創新、創造獨特應用，從「人手一機」智能基因定序裝置切入，或許是個好點子。

工研院生醫所所長林啓萬表示，無機矽材是今日半導體技術的推手，而有機材料是生命科學儲存

載體，有機、無機的相遇，將可帶領我們走向美麗新境界。事實上，全球近 80% 的基因定序晶片皆是在台灣製造，與知名 NGS 廠商 Illumina 有合作關係的力晶半導體總經理王其國建議，想要與世界一流大廠爭鋒，須掌握別人無法取代的價值；而台灣用於生醫的 20nm 製程已很成熟，若能創建群聚效

應，將有助於打開市場、擴增產線產能。

主持人李鍾熙總結，要在生醫電子搶佔先機，須克服以下難關：

1. 單有技術未必能獲取市場規模效益，須由具備系統觀的人從制高點驅動；
2. 前期投資驚人，Illumina 開發第一個原型就花費 2、3 百萬美元，亟需資金挹注；
3. 半導體與生醫、光學等相異領域術業有專攻，且平台尺度與良率不一，整合不如想像簡單，比利時微電子研究中心 (IMEC) 是少數佼佼者。

李鍾熙提到，政府計畫已制訂用微陣列 (microarray) 做基因原型晶片的方針，可望帶動經濟發展，呼籲要台灣學界和醫界多捧場 MIT 產品，以擴大使用者基礎；只有先讓產業存活，才有談成長的可能。CTA

Microchip 大中華區技術精英年會開始接受報名

Microchip 舉辦的大中華區技術精英年會 (Greater China MASTERS Conference) 宣佈開始接受報名。Microchip 技術精英年會一直是嵌入式控制工程師最重要的技術培訓活動。今年年會將在 5 個城市舉行，將提供各種講座課程、實作培訓以及與專家交流的機會。會議將於今年 11 月 7-9 日、11 月 14-16 日、11 月 20-21 日、11 月 21-23 日、11 月 29-30 日分別在北京、無錫、臺北、深圳、高雄舉行。

精英年會提供適合各類經驗水準的講座課程，旨在為工程師提供一個交流平臺，並分享 Microchip 各種豐富產品的相關技術及資訊的交流，為在實際應用中使用這些產品提供寶貴的設計資源。今年在中國大陸和臺灣共設有 58 門講座課程，涉及 Microchip 的 8、16 和 32 位 PIC、AVR 和 SAM(基於 ARM) 微控制器、高效能類比和介面解決方案、dsPIC 數位訊號控制器、無線通訊、mTouch 感測器解決方案、記憶體產品以及 MPLAB 整合式開發環境等。開設的課程中，還設有 12 門動手實作課程，與會者在課堂上透過運用開發工具並編寫程式，對具體應用將有更深入的全面瞭解。

Microchip 大中華區銷售總監陳永豐說：「參加技術精英年會的每個人都會滿載而歸，將學會如何使用智慧、連接、安全的半導體和服務來開發全新的創新產品，進而改善全人類的生活品質。工程師將同年會參與者一起努力打造最佳的學習體驗，有效縮短設計週期以加快產品上市速度」。

瞭解此次年會的詳細資訊，並線上報名：臺灣技術精英年會網址：www.microchip.com/tm