

生化醫學訊號檢測與控制

興大生機系 陳加忠

1. 自工業感測器至生化醫學感測技術
2. 感測原理與生醫感測的應用
3. 物理量之訊號檢測與控制
4. 化學量之訊號檢測與控制
5. 生物量之訊號檢測與控制
6. 生化醫學量測的系統化與不確定度
7. 自研究室至量產工廠：以血糖計為例

第 1 章 自工業感測器至生化醫學訊號檢測

I. 生化醫學訊號檢測與控制

一、Question

1. 生化醫學訊號檢測與控制是什麼
2. 與工業界感測器的不同
3. 為什麼生物感測器自 1970 至 2006 年，commercialization 能夠商業化
只有血糖計
4. 比較：1. 工業界的定量分析與建立系統化的檢測系統

二、兩種極端的檢測技術

a. 溫度計：以建立完整的量測體系

b. 免疫（抗原）感測器一向內

macro biology medicine
Agriculture
molecular biology

三、工業感測特色

a. 感測系統

元件 + 訊息處理 + 加工 + 表現

b. 元件

物理 電、磁
光
熱
動作，能量
化學
生物

四. 感測器（sensors）與儀器（Instrumentation）

1. 定義
2. 使用範圍
3. 性能比較

五. 校正系統- 以溫度計、天平為例

1. 建立標準環境、標準物質
2. 性能檢定
 - a. 準確性
 - b. 重複性
 - c. 追涉制度
 - ① 七大基準量
 - ② 追涉、交互驗記

六、量測不確定性（度）

1. Type A

2. Type B

七、產業發展的檢討

1. 孤往直前的生物元件
 - a. 自抗原、DNA、核酸
 - b. 微型化、奈米級
2. 結合生物、化學與工程
納入感測系統的範疇

八、How to do

- a. 先有飛機、再有航空動力學、空氣動力學
- b. 先有溫度計、才有儀器學、感測原理
- c. 已有紅血球計、血糖計，如何開創”生化醫學訊號檢測” 此學門

九、醫學檢測之特色

1. 自單一走向複雜
2. 如何解釋量測數據
溫度控制 ←---→ 疾病診斷
Thermometer detecting & control
Heater
Cooler
Actuator
on / off

十、New generation : 21centurey

biological process → bioreactor, environment control of plant tissue culture
sensing → modeling → controlling

II. 人體生理訊號的特性

人體細胞電位：

細胞群電位：電極量測之信息

循環系統生理訊號

心電：心肌細胞綜合反應，心肌細胞群內外電位差。

心音：心臟瓣膜關閉與心肌收縮的搏動，使用心音計。

血壓：1. 直接量測：心導管傳入體外壓力計

2. 間接量測：繃帶式血壓計，±10mmHg

3. 比較式量測：

脈搏：1. 心尖搏動波

2. 動脈波

- 血流：1. 入侵式：配合電磁感應器
2. 非入侵式：超音波都普勒原理

呼吸系統生理訊號

- (一) 對象
1. 外呼吸：外界氣體與血液在肺部交換
 2. 氣體於血液內傳輸
 3. 內呼吸：組織液，細胞之間之交換
- (二) 量測參數
1. 肺活量：
 2. 呼吸氣體成份， P_{O_2} 與 P_{CO_2} 量測
需要連續進行，多參數量測。

神經系統生理訊號

1. 神經纖維
2. 大腦皮質的電波波形
3. 神經訊號傳導速度

特殊器官生理訊號

- (一) 眼部
1. 電學訊號：靜止電位與活動電位
 2. 適應速度：明與暗
- (二) 耳部
1. 聲音強度：聽力測定
 2. 生物電：耳蝸電位

消化系統生理訊號

1. 運動形式：收縮、蠕動、分節運動
2. 電活動：胃部電節律、神經控制、小腸電節律
3. 內部壓力：食道內壓、胃內壓、腸內壓

人體生理訊號之特殊性

- (一) 分類：確定性訊號與隨機性訊號
- (二) 確定性訊號
1. 週期性

$$X(t) = A \sin(\omega_1 t + \phi_1) + B \cos(\omega_2 t + \phi_2)$$

2. 非週期性

$$X(t) = \frac{1}{2\pi} \int G(\omega) e^{j\omega t} d\omega$$

- (三) 隨機性訊號

處理方式：平均值、均方和、標準差、相關函數

以分子層次進行生理檢測

1. 細胞：細胞核、細胞膜
2. 基因：
 核酸：RNA、DNA
3. 受體
4. 酶

第二章 感測原理與生醫感測的應用

一、生醫感測器分類

(一)、依作用原理

A.物理性質感測

電阻式、電感式、壓電式、磁電式、電熱式、電容式、聲波式、光電式、頻率、放射線、熱量式

B.化學性質感測

- 1.氣體吸附， 2.離子選擇電極，3.電化學
4. 光化學，5. 多重分析式：電子鼻

C.生物性質感測

酶、微生物、免疫、分子、細胞、組織
多重量測式

(二)、以作業對象分類

- a.物理：血壓、呼吸、體溫、心音、呼吸頻率、血液濃度
- b.化學：體液pH、CO₂、O₂、Na⁺、K⁺、Ca⁺⁺、Cl⁻
- c.生物：生物體中組織、細胞、酶、抗原、抗體、RNA、DNA

(三)、生醫量測參數與應用

A.物理量測

1. 位移：血管內外徑，心房尺寸，肢體容積，心臟收縮，腸、胃蠕動
2. 速度：血流、排尿、分泌、泌汗、呼吸氣體
3. 加速度：心音、呼吸音、心尖搏動、心瓣膜振動
4. 壓力：心肌力、骨骼負載力、血液黏滯力
5. 流量：血流量、呼吸量、尿量
6. 溫度：口腔溫、直腸溫、皮膚溫、體內溫、血液溫
7. 生物電：心電、肌電、腦電、神經電

B.化學量測

1. K、Na、Ca、Li 等離子濃度
2. O₂、CO₂等濃度
3. pH 值

C.生物量測

1. 乳酸、血酸、蛋白質、膽固醇
2. 酶、抗原、抗體、受體
3. DNA、RNA

二、生醫感測與工業感測的不同

(一)、特點與性能要求

特點：	性能需求
a.信號弱	→靈敏性高
b.隨機性強	抗干擾強
c.噪音，干擾強	分辨性強
d.動態變化（Time 相關）	動態好
e.個體差異大	數據完整

(二)、其他學術領域的配合

1. 工程領域：信號處理、加工、低噪音、干擾…
2. 生命科學領域：細胞生理、神經生理、生物化學等原理
3. 統計技術：個體差異性、隨機性…

三、生醫感測技術之基礎

(一) 量測性能

1. 誤差表示
2. 誤差分類 a.固定、隨機
b.靜態、動態

(二) 隨機分析

(三) 量測方法

1. 直接量測
2. 間接量測
3. 組合量測
a.多參數
b.以聯立方程式求解

(四) 靜態性能

1. 線性、準確性
2. 重覆性
3. 遲滯性
4. 持久性

(五) 動態特性

1. 時間、頻率、振幅、相位

四、生醫量測的特殊性

(一)、生醫量測的特質

1. 目的：**a.獲得人體的各種信息**
包括消化系統、神經系統、循環系統等。
b.提供醫學的資訊：研究、診斷、治療、監護等。
2. 組成：與感測器 (Sensor)、儀器 (Instrumentation) 相同。感測元件、訊號處理、訊號加工 (數據處理)、訊號顯示。
3. 特質：**A.量測性能：準確性、重要性**
B.訊號的解釋與應用
 - a.單一數據、單一控制
體溫太高、退燒藥
 - b.多重數據、病源確定
 - c. 數據的留存、輸送與應用
4. 系統分類：
 - A.開放系統：提供資訊、醫生診斷
 - B.密閉系統：控制裝置取代醫生與護士
 - a.心臟起搏器 (商業化)
 - b.胰島素注射器 (研究中)

B.生物相容性要求

(一) 物理性質反應

1. 影響源：大小、形狀、硬度、彈性、導電、熱傳導
2. 影響性：**a.急性反應：過敏、毒性、溶血、麻痺**
b.慢性反應：毒性、畸形、功能障礙

(二) 化學性質反應

1. 影響源：pH 值、吸附性、溶出性、滲透性
2. 影響性：**a.急性反應：發炎、血栓、壞死、排斥**
b.慢性反應：致癌、鈣化、潰傷

(三) 生物性質反應

A.血液反應

1. 血小板血栓
2. 凝血系統動作
3. 纖溶系統
4. 溶血反應
5. 白血球反應

B.免疫反應

1. 抗原、抗體反應

2. 免疫細胞反應

C.組織反應

1. 發炎反應
2. 細胞黏附
3. 細胞異常增殖
4. 假內膜形成
5. 細胞質誘變

五、物理與化學反應的因素

(一)、相互影響

1. 生物活動中骨骼、關節等活動影響
2. 細胞生物電性、磁性、氧化、電解作用
3. 新陳代謝中生化與酶反應
4. 細胞黏附與吞噬
5. 體液各分子（酶、氨基酸、自由基等）降解作用

(二)、生物反應因素

1. 材料中殘毒成分
2. 材料於製作、滅菌等過程之吸附
3. 材料之化性

(三)、感測器的相應要求

- 1.不損害組織
- 2.堅固性、體內不損壞
- 3.電絕緣性
- 4.不干擾生理功能
- 5.可徹底殺菌

六、體外檢測系統：應用於儀器設備

1. *in vivo* 與 *in vitro*
2. 組織切片、血液與氣體樣本
3. 要求：準確度高、快速、多工
4. 目前研究的領域
 - a.微量元素
 - b.分子層次、細胞層次之檢測
 - c.癌細胞識別系統
 - d. DNA 自助分析
 - e. PCR 技術
 - f.嗅覺與味覺感測：電子舌、電子鼻

七、生醫感測性能改善方法

(一) 量測性能改善

1. 感測元件的合理性
以 pH 計的作用電極為例
2. 感測作業的穩定性
3. 感測訊號的校正技術
4. 數據的統計處理

(二) 量測作業抗干擾能力

1. 電磁干擾的屏障
2. 隔離技術
3. 接地技術

(三) 多參數量測技術

以離子濃度感測為例

八、人體量測訊號的干擾

(一)、生醫檢測的干擾源

1. 機械干擾：震動與衝擊
2. 聲音干擾
3. 熱能干擾
4. 電磁干擾
 - (1) 靜電干擾
 - (2) 電磁干擾

(二)、電性干擾引入

1. 干擾源：外界的電磁能量，對於量測造成影響繼電器的電弧，電容器瞬間轉變，各種電視、雷達、基地台的電磁能量。
2. 偶合性：電場與磁場相互效應
 - a. 電場與磁場
 - b. 電容與電容
 - c. 電感偶合性

(三)、抑制干擾

1. 接地技術
2. 電磁場屏蔽
3. 隔離
4. 濾波

九、人體量測訊號的噪音

- (一) 噪音來源：量測系統內部因材料、器材等物理因素產生的不穩定擾動，包

括電壓與電流。

(二) 噪音特定：a.自內部產生，無法用屏蔽、接地等方式消除。

b.隨機信號，無法用確定函數以描述。

(三) 生醫感測特質：前置放大器，雜訊與噪音容易傳送至後端系統。

十、生醫檢測的負荷 (Loading)

1. Loading：感測器影響量測對象，量測對象的活動干擾感測性能。
2. 溫度量測的 Loading
動物肝溫量測
3. 人體負回饋反應

十一、生醫檢測設備的發展

A. Micro or Macro

B. Biosensor paper 與商業化感測器

C. 儀器與感測器的發展

- 1.由已有設備觀察其作業原理，再重新改善。
- 2.例如由溫度計製作發展校正系統、儀器學、感測等原理。

D. 物理感測器之後的發展趨向

1. 發展化學感測器與生物感測器
2. 發展多功能感測器
3. 發展圖像多維感測器
4. 發展智慧型感測器
5. 發展軟體感測

十二、兩型量測設備為例

I. Automatic Cell Counter

A 基本原理

1. 1947 年 Counter Wallace 開發
2. 在一導電溶液中以隔離槽區隔兩邊
3. 兩端各別通上正負極
4. 隔離槽中間開一小孔以通過含懸浮顆粒的液體
5. 液體流過有導電現象，懸浮粒通過則阻斷電流
6. 懸浮粒造成電流阻斷，脈衝現象
7. 由脈衝大小、次數以分析顆粒體積與數量

B.利用方式

1. 體積：
利用阻抗大小以分析紅血球、白血球細胞大小與體積。

C. 延伸產品

1. 導電度量測

以高頻電磁波作用細胞，電磁波因細胞內部物質而變化，可用以檢測細胞內部特質。

2. 散射量測

以雷射作用於細胞，以 10-70° 散射光的產生激光量測細胞表面結構與細胞內部顆粒。可進行白血球分析。

II. 流式細胞儀 (Flow Cytometer)

A. 技術背景

1. 淋巴球表面抗原以單克隆抗體與螢光劑作用，再以螢光顯微鏡判讀結果與計算數目。
2. 以人工判讀，敏感度差、不一致、時間長、過低濃度無法測定。

B. 新型設備之特質

1. 快速量測
2. 敏感度高
3. 多參數量測

C. 作用原理

1. 以單克隆抗體（已結合螢光染料）與單一細胞作用
2. 單一細胞包括：白血球、紅血球、染色體、病毒等
3. 已染上螢光染料之細胞通過液體通道（fluid stream）
4. 以 Laser 照射這些細胞，因螢光不同而放射不同波長的光線
5. 以濾光鏡篩選測定波長，以接受器接收訊號，放大，貯存。

十三、生醫感測器新近發展與限制

(一) 新近發展

1. 集成多工化：在同一感測器具有信號處理、傳輸、紀錄等功能。藉由半導體技術，厚膜與薄膜製作技術。
2. 小型化：
3. 參數化：同時量測多種參數
4. 數字化與智能化：訊號成數字形式處理，自我校正、自我學習，與其他機構連結，適應網路傳輸。

(二) 限制因子

1. 製程標準化：定性、定量、時間
2. 標準物質（環境）與校正
3. 校正公式與多組數據分析
 - a. 多參數量測時，數據組的重合性
 - b. 量測參數的交互效應

(三) 化學感測的新領域

化學計量學 (Chemometrics)

十四、21 世紀生醫感測技術

(一) 生醫檢測感測器 (biomedical sensor)

1. 專一性
2. 敏感性 (Lower concentration)
3. 準確性
4. 時間反應快
5. 生物相容性
6. 使用時間久
7. 小尺寸
8. 強韌
9. 低成本
10. 與其他轉換器相容

(二) 新的製作技術

1. 微電子產業
2. 微製造技術
3. 信號處理技術--IC 應用

(三) 新的市場

1. 自 diabetics 至 HIV detection
2. More personal

十五、生醫傳感器未來發展

(A) 傳統研究群

1. 微型元件
2. 微型系統：感測、計算、執行
3. 多參數：

1980 年代，英國開發的感測器：可同時量測 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Cl^- 、pH

4. 智能化：自我校正、自我補償

(B) 現代與未來

1. 標準化：製程管理
2. 信號處理的統計技術
3. 建立追涉制度
4. 確立量測不確定度
5. 感測器與儀器之區隔

第三章. 物理訊號檢測與控制

一、力學感測

(一)、感測元件

1、位移感測

a. 電阻溫度應變元件

b. 電容元件

c. 電感元件

2、力、速度、加速度感測

a. 壓電式：石英元件

(二) 生醫感測之應用

1、無創傷式血壓量測

2、血管中有創式血壓量測

光纖壓力傳感器

3、呼吸率測定

流體壓力變化

4、脈搏感測

壓電元件之應用，振動或運動

5、眼壓感測

6、超音波掃描

二、溫度感測

(一)、接觸性感測元件

1、金屬熱電阻 (Resistive type)

2、半導體熱電敏 (thermositor)

(二)、非接觸式：近紅外線輻射法

特點：a、非接觸性

b、不必與感測物成熱平衡狀態，反應時間快

c、容易進行多點量測

(三)、生醫感測的應用

1、體內溫度量測

顏溫、腔溫、肛溫、耳溫

2、表面溫度量測

三、流量感測

(一) 感測元件

1、電磁式流量計

2、超音波型流量計

(二) 生醫感測的應用

1、血流速度量測

2、毛細管血流量量測

四、容積感測

- 1、充氣容積量測
 - 2、應變計量測
 - 3、電學物性量測
- II、生醫物理感測應用實例
- 一、電阻血壓感測器

血壓作用膜片、壓力集中連桿、彈簧片變形、彈簧片上方四只應變規電阻改變。
 - 二、電阻脈搏感測器

脈搏作用感應膜片，經由導桿與彈簧片使得應變規產生變形，訊號由導體送出。
 - 三、呼吸量感測器

呼吸氣流尚未作用的情形下，兩個固定極片與膜片的距離相同，電容值也相同。氣流流入後推動膜片，膜片運動改變電容大小。電容差壓電導線傳送至電橋。
 - 四、電容電壓感測器

血壓作用膜片，膜片彎曲變形，電容值 C_s 改變
 - 五、血流感測器

以兩塊平行並列的壓電晶體，一為發射極片，另一為接收極片。發射極片因高頻電壓信號而作用，產生高頻電壓信號，發出超音波。超音波入射到血管內運動顆粒，散射後使接收極片接收。超音波作用極片成高頻電壓訊號，因都普勒效應，發射及接收信號頻率不同，用以計算血流。
 - 六、光學脈搏感測器

光源為發光二極體，光敏晶體為檢測器。被測血管中血液流動有改變，組織透光率與反射率也為之變化。因此引起光線變化成為電學變化。
 - 七、人體內窺鏡

以雙層光纖組成，外層為發射光源，內層為接收光源。內窺鏡末端加設物鏡，目鏡與聚焦裝置。

特點：靈敏、自由度大、體積小、抗干擾、無電極困擾與量測對象無接觸。
 - 八、近紅外線耳溫量測

第四章. 化學訊號檢測與控制

- 一、電化學感測

量測原理：作用電極、參考電極
- 二、生醫檢測應用
 - 1.血液、尿液、體液等 pH 值
 - 2.氣體分量測
- 三、離子選擇電極

(一).量測原理 $E=E_0+\frac{RT}{ZF}\ln(a_w)$

(二)生醫檢測應用

- 1.細胞內部檢測：
 - a.微型電極
 - b.場效應晶體(ISFET)

四、光學感測

(一).量測原理

光源、光纖、接受器

(二).生醫檢測應用

- 1.化學發光
- 2.生物發光

(三) 綜合應用

- 1.電極與皮膚接觸面：42~44°C。
- 2.皮下小動脈擴張、血流加快，真皮上層血液接近動脈血液狀況。
- 3.氧氣消耗量大，利用氧氣經擴散至皮膚表面。
- 4.測得氧氣量代表健康狀態。

五、樣本檢測

(一).種類

- 1.離子檢測
 - a. pH
 - b.鉀、鈉等離子
- 2.血液分析
pH、Pco₂、Po₂、血紅蛋白
- 3.氣體分析

(二).生化參數量測的特點

- 1.樣本數量有限。
- 2.樣本性質隨時間變化。
- 3.以一組樣本得到許多分析結果。
- 4.生物性樣本的多重成分，每成分濃度相差極大。

六、現有的量測技術

(一).儀器：靈敏性高、選擇性好、自動化作業

- 1.分光光度計：比色法與光度法
- 2.色譜分析技術

(二).感測器

- 1.電化學電極法：技術簡單、造價性廉
單一選擇性的方法：
 - a.膜
 - b.電解液

七、多電極、多工的應用

(一).The Nicolskii - Eisenman equation

$$E = E_0 + \frac{RT}{nF} \ln (a_i + K_{ij} a_j^{n/z})$$

n_i : the charges on the primary ion of activity a_i

Z : the interfering ion of a_j

K_{ij} : the selectivity coefficient

(二).3 個離子， $i = 1、2、3$

$$E_1 = E_{01} + \frac{RT}{n_1 F} \ln (a_1 + K_{12} a_2^{n_1/z_2} + K_{13} a_3^{n_1/z_3})$$

$$E_2 = E_{02} + \frac{RT}{n_2 F} \ln (a_2 + K_{21} a_1^{n_2/z_1} + K_{23} a_3^{n_2/z_3})$$

$$E_3 = E_{03} + \frac{RT}{n_3 F} \ln (a_3 + K_{31} a_1^{n_3/z_1} + K_{32} a_2^{n_3/z_2})$$

(三).三個量測值 E_1 、 E_2 與 E_3 ，以計算三個未知數， a_1 、 a_2 與 a_3

八、生醫檢測血氣分析儀

(一).目的：1.量測血液中 O_2 、 CO_2 與pH

2.用以計算其他參數：a.真實碳酸根濃度

b.標準碳酸根濃度

c.血漿二氧化碳總量

d.血液氧飽和濃度

(二).氧氣測定

1.溶氧計：clark 電極，量測氧氣分壓

2.電解質電池：量測氧含量

(三).二氧化碳測定

1. CO_2 分壓:

血液中 CO_2 通過半透膜，進入與電解質產生 H^+ ， H^+ 以pH電極量測

(四).pH 量測

1.集體化量測電極

(1) P_{O_2}

(2) P_{CO_2}

(3)pH 值：ISFET 電極

九、經皮血氣監測儀

(一).作用原理：1.檢測氣體自真皮擴散，經表皮與一層耦和液滲透至感測器。

2.對皮膚加熱至 43~44°C，使皮膚血管舒張，增加氣體的擴散作用。

3.分離 O_2 與 CO_2 的擴散程度。

4.血液動力穩定者，動脈血氣與經皮血氣的數據高度相關。

(二).使用限制

1.量測的 P_{O_2} 、 P_{CO_2} 為電極下方氣體，不等於真實氣體。

2.其他因子加以影響：血管的血流，皮膚的代謝。

3.穩定時間：20min 以上。

(三).使用設備:電化學電極

A.經皮氧電極

1.先進行零點(0%)點與高點(10%)校正

2.檢查大氣壓力

B.經皮二氧化碳電極

1.以兩點進行校正

2.以緩沖放大器屏障噪音

C.組合式電極

(四).質譜式經皮血氣儀

(五).醫療應用

1.無創傷方式檢測動脈血中氣體

2.呼吸治療

3.皮膚創傷醫療監測

4.皮膚灌注治療評估

5.藥物治療評估

十、電解質分析儀

(一).量測對象：a. Na^+ ， Ca^+ ， K^+ ， Pb^{+2} ， Cl^- ， HCO_3^- ， SO_4^{-2}

b. 氨基酸，蛋白質

c. 葡萄糖，尿素

(二).離子選擇電極

1. Na^+ 電極

2. K^+

3. Ca^+

4. Cl^-

5. HCO_3^-

十一、未來發展方向

(一).性能需求

1.快速、自動、連續、精準、高重複性。

2.快速、超微濃度:高靈敏性。

3.多功能、多參數。

4.集成化:運算、統計、自我校正。

(二).無創傷或微創傷

第五章. 生物訊號檢測與控制

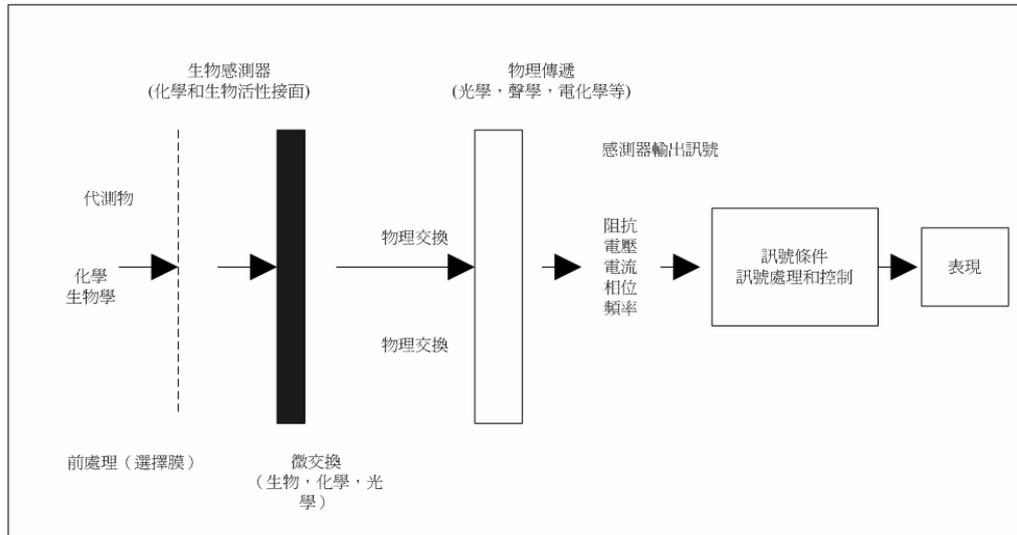
生物感測器的沿革

1956 年，Leland C. Clark Jr. 教授發表了隔離式氧電極的論文。採用合成膜將電極反應與主體容液 (bulk solution) 隔離，而且此合成膜僅可讓氧分子以擴散作用的方式通過，避免的開放式原電池型氧電極所面臨的外界干擾物質影響的問題。Clark 教授又於 1962 年發表一場演講，在此演講中首次描述了酶轉換器 (enzyme transducer)。而且 Clark 本人和 Lyons 更以實驗來描述這個構想，他們以透析膜將葡萄糖氧化酶 (glucose oxidase) 以夾心法 (sandwich) 將酶固定在在氧電極表面，隨著氧濃度的下降與溶液中的葡萄糖濃度相關，並且輸出相對應大小的電流，而且他們也創造了酶電極 (enzyme electrode)。

1975 年美國的 YSI (Yellow Spring Instrument) 公司推出第一台以酶電極為基礎的葡萄糖測定儀，這也是將 Clark 的構想商品化實體商品，但是使用環境仍然只能侷限在實驗室內。然而，由於大部分的酶純化的程序十分困難而且代價高昂，所以這也限制了酶電極的研究發展。所以，開始有人提出以細胞、細胞器、組織、微生物...等生物體來做成感測元件。例如：1975 年，C. Divis 提出用完整的活細胞取代純酶來製作感測元件；日本東京大學的 Iso Karube 和美國 Georgia 技術學院的 J. Janata 分別提出了量測生物化學需氧量(BOD)的微生物感測器和量測抗原的免疫感測器。

20 世紀 70 年代中期至 80 年代，隨著生物技術、生物電學以及微電子學不斷地發展與應用，使得生物感測器不再侷限於生物電化學反應，而開始有人針對生物反應中的其他物理量輸出 (如熱、光、質量變化和場效應)，來設計其轉換器。其中，由於場效應電晶體 (FET) 以及離子選擇場效應電晶體 (ISFET) 的應用，使得生物感測器的體積可大幅縮小，進而發展到便於攜帶的感測器，而不再只是侷限於固定的地點。其中，在 1984 年 A. E. G. Cass 等建立了介體 (mediator) 酶電極方法，此方法乃是利用戊二醛(ferrocene)為介體，取代氧分子作為氧化還原酶促反應的電子受體，這個方法也促使 MediSene 公司在 1987 年成功地開發出印刷酶電極，因此介體酶電極法也被視為生物感測器的第二代 (second generation)。

生物感測器可根據其氧化反應的方式分為三代 (three generations)。第一代 (First Generation)：又可稱為經典酶電極。其反應主要是藉由固定化的膜和基礎電極來完成，Clark 教授所用的即為第一代生物感測器。第二代 (Second Generation)：其反應主要是藉由化學介體 (mediator) 分子介導。應用此方法的電極可以解決第一代的氧氣供應，以及氧化還原電位過高造成其他物質也反應的問題。A. E. G. Cass 等所建立的介體酶電極即為第二代生物感測器。第三代 (Third Generation)：此種電極的特點是酶分子直接固定在修飾過的電極上，可以增加反應速率。此種電極亦被稱為直接電化學生物感測器 (direct electrochemical biosensor)。



一、生物感測元件

(一).特點

單一性，選擇性

(二).需求

1. 穩定的底物分子，可重複使用
2. 分析操作簡單
3. 樣本數量小
4. 可連續自動測定

二、生物感測限制條件

1. 元件的保存與標準化。
2. 元件的再生，再利用。
3. 感測元件與訊號元件的固定方式。
4. 標準物質，標準環境的建立。
5. 校正公式的建立。
6. 量測不確定度。

三、各種生物感測元件

1. 酶
2. 抗體與抗原
3. 微生物
4. 受體
5. 組織
6. 基因
7. 蛋白質

四、訊號轉換處理(Transducer)

(一).電化學

1. Potentiometry
2. Voltammetry
3. Conductimetry
4. FET-based

(二).光學

(三).壓電

(四).熱能

五、固定法:連結元件與轉換器

1. Adsorption
2. Microencapsulation
3. Entrapment
4. Covalent attachment
5. Cross-linking

六、性能特性

1. Selectivity
2. Range
3. Accuracy
4. Response time
5. Recovery time
6. Working lifetime

七、應用範圍

1.健康檢查

量測對象：blood，gas，ion，metabolite

2.工業生產控制：

尤其bioprocess，pH，CO₂，O₂。

3.環境：

BOD，酸，鹼

4.國防：

安全，生化武器的偵測與偵防。

八、biosensor 使用特殊電極

(一).Field-Effect Transistor

(二).修飾電極

1. Thick Film-Screen-printed Electrodes
2. Microelectrodes
3. Thin-film electrodes

九、光學原理的應用

1. Extrinsic
2. Intrinsic
3. Reflectance methods
4. Attenuated Total Reflectance
5. Surface plasmon Resonance

十、質量量測原理

1. Quartz Crystal Micro balance
2. Surface acoustic wave sensor
3. Lamb mode

十一、熱能感測

討論:1.樣本與元件反應產生的熱量，Q。

2.準確量測 Q

$$Q = m c_p \Delta T$$

3.性能間接影響因子： ΔT 的大小。

4.溫度量測的準確性是多少?

5. ΔT 限制，只有加大 Q。

6.Q 的限制，樣本增加或元件增加。

十二、生物感測器研發的特點

(一).一往直前，微型化發展，奈米級。

(二).系統化考量：

A.商業化：成本，市場需求。

B.量化生產，標準化：定性、定量，時效的考慮。

十三、為何實用化的 biosensor 只有血糖計:

(一).第一個成功的 biosensor，也是唯一成功的 biosensor

(二).如何自過去的發展歷程得到教訓：

問題一： 哪些科系可以從事生醫檢測設備的研究?

問題二：研究生醫檢測設備需要哪些學術基礎?

第六章 生醫檢測與不確定度

I. 生醫檢測不確定度概念

一、量測不確定度 (Uncertainty)

一般量測大都依照儀器上面標明之準確度與解析度來判別此儀器之準確性。在理想情況下，假設此儀器能達到標示的效能。但在量測過程中尚有許多變異，例如環境因素、人為操作或儀器老化等之影響。種種影響因素對儀器之準確度造成不可忽略之誤差。

二、量測誤差

量測的過程中會發生隨機效應與系統效應，由隨機效應產生之誤差稱為隨機誤差，而由系統

效應產生之誤差則稱為系統誤差。

隨機效應為在重複量測過程中，某些影響因素以無法預知的方式，影響量測結果而導致變異。

三、系統誤差

系統效應為某些影響因素以可預知的方式影響量測結果。

系統誤差可以數值處理補正(correction)或以物理上之補償(compensation)改善。以標準環境或標準物質進行校正(calibration)可以適當地使用來消除系統效應。但是標準環境或標準物質之不確定度仍應考量。無法預知之隨機誤差則無法以系統誤差之方式加以改善。兩者皆為考慮不確定度之來源。

不確定度為對整個量測過程之可能產生之誤差做全面性的考量，在信心水準內，使量測結果皆在考慮之誤差內。

四、造成不確定度之因素

可分為兩類：

A 類不確定度：由一連串的量測結果之統計分布，可量化之實驗標準差

B 類不確定度：以經驗或其他資訊所假設之機率分布量化之標準差。

五、量測不確定度表示方式

分為標準不確定度 (Standard uncertainty) 與擴充不確定度

(Expanded uncertainty)。

1. 標準不確定度為以一倍標準差表示之量測不確定度

2. 擴充不確定度為以信賴區間表示之量測不確定度，其通常被期望

能包括大部分受測量之數值分佈。

六、不確定度分類

A 類是利用統計方進行分析其不確定度之分量

B 類為利用其他方法（非統計方法）進行不確定分量之計算。

七、組合標準不確定度 (Combined standard uncertainty)

組合標準不確定度是用來組合各種不同分量之標準不確定度，等於將其他量之變異數或共變數，乘以該量對量測結果之加權值，再相加所得總和之正平方根。

八、量測過程造成不確定度之來源

1. 對受測量定義不完整。

2. 對受測量定義之實現不理想。

3. 對被測物取樣之物品，未能代表受測量。
4. 未充分了解環境條件對量測過程的影響或環境條件量測不完善。
5. 讀取類比儀器時個人的視差。
6. 對儀器解析度與臨界點之判定。
7. 對量測標準器與參考物質賦予不確切之值。
8. 對常數值與其他來源得到之參數及數據簡化演算中，所使用之值未充分反應實際情況。
9. 對量測方法與步驟中近似（值）與假設的加入。
10. 在幾乎相同之條件下，受測量之重複觀察值的變異－重覆性。

九、生醫不確定度的特殊性

1. 量測對象為複雜的人體
2. 量測數據交由複雜的醫者判別
3. 進行決策判斷
 - a. 量測訊號：不確定性（儀器、環境、操作者、…）
 - b. 判斷訊號：不確定性（醫師的學識）

十、為何需要量測不確定度

1. 最大的不確定性是什麼？
2. 以 SARS 為例，37.6°C 以上為有可能感染者，需要隔離觀察
3. 溫度計不確定性 0.5°C
 - a. 甲之體溫為 37.0°C
 - b. 乙之體溫為 37.3°C
4. 量測結果如前，溫度計不確定性為 1.0°C

十一、IEEE Instrumentation & Measurement

“Everyone working in the medical field has to estimate the Uncertainties, and we are all committed to reducing these uncertainties.”

十二、醫療器材分類：

- A. 直接量測：blood cell counters，血液中Na⁺離子
- B. 影像顯示：X-ray
- C. 多工量測：量測數個參數，結合這些參數成為一至多個資訊，愈加複雜，功能愈強。

十三、多工量測的基礎：Model

- A. 經驗公式：來自統計
- B. 來自生理學理與數學、物理理論

十四、不確定度的理論基礎

$$1. O_{out} = f(V_1, V_2, \dots, V_n)$$

不確定度 ΔO_{out}

$$2. \Delta O_{out} = \sum W_i \Delta V_i$$

W_i : 加權係數

$$3. W_i = \left| \frac{\partial f}{\partial V_i} \right|$$

II.Examples A 耳溫感測

一、耳溫量測的意義

下視丘主宰人體核心溫度(core temperature)，俗稱的體溫。下視丘含有感溫細胞。當血液由血管流經下視丘，血液溫度不在正常範圍時，散熱與產熱中樞便發揮調解作用，使核心溫度維持恆定。所以下視丘是人體核心溫度的部位。

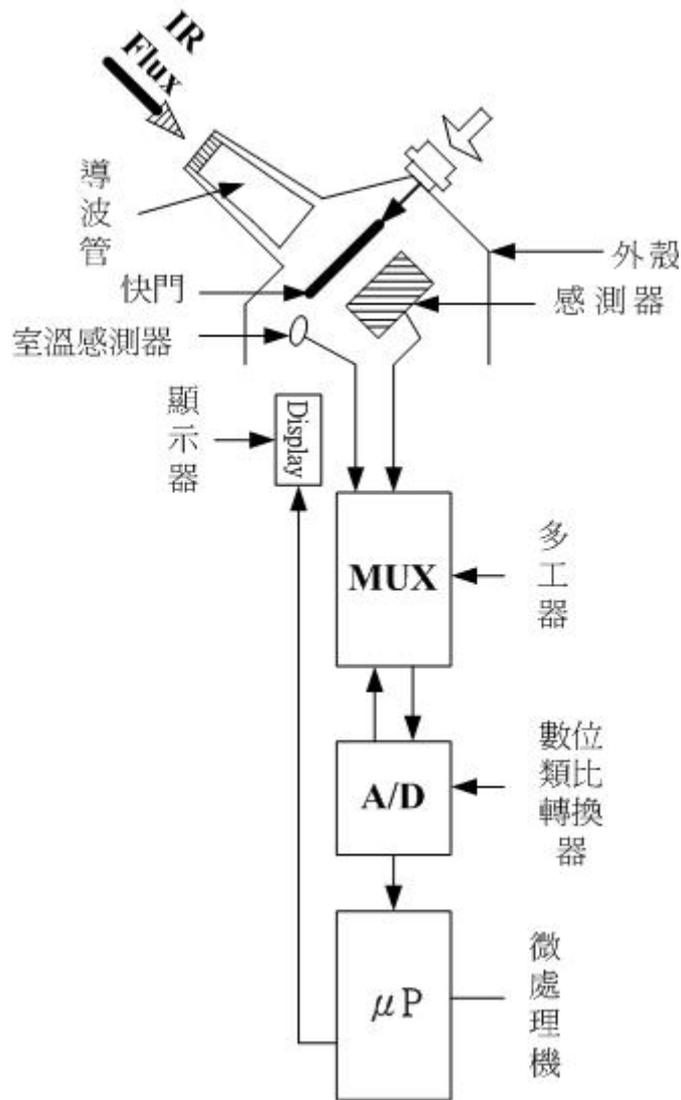
耳膜 (tympanic membrane) 是人體外最接近下視丘的部位，且充分得到頸動脈血流的供應。以非侵入人體的方式即可量測其溫度，其因周圍佈滿微血管，最接近人體核心溫度的部位，故其足以代表人體體溫。

量測體溫部位以肛溫與耳溫較高，口溫與腋溫其次，額溫則是最低。各部位有其代表的溫度，在正常情況下，會有一正常溫度範圍值。因此當判定體溫過高或發燒時，每個量測部位定義發燒溫度也不同。

二、紅外線耳溫計量測原理

利用量測紅外線熱輻射(IR flux)的變化，再以參考溫度－室溫作補償，經過一連串的处理得一溫度，即為量測溫度。

紅外線耳溫計的結構



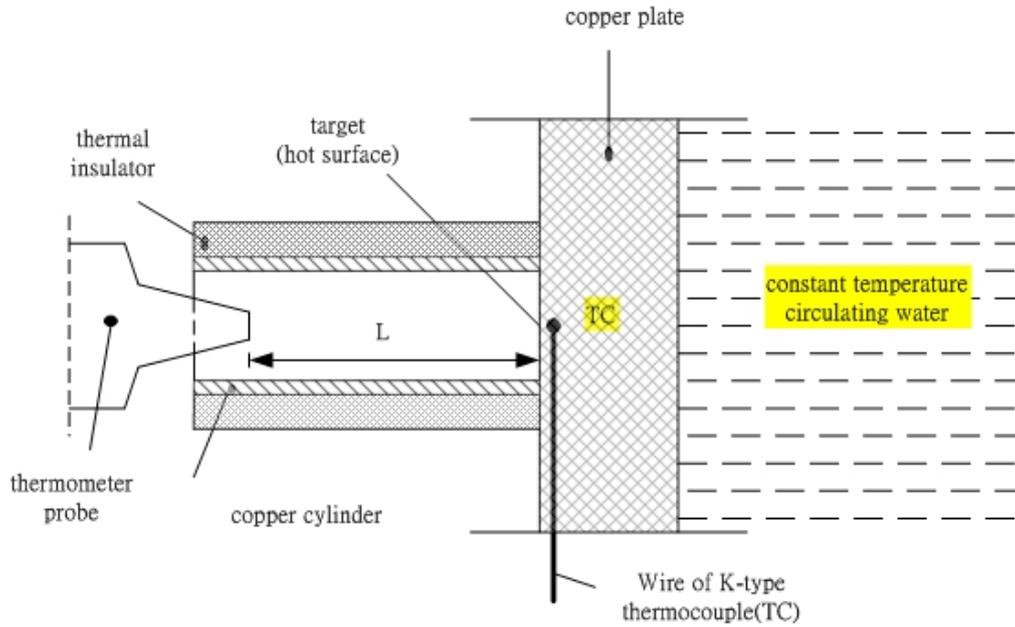
紅外線耳溫計結構圖 (Cascetta, 1995)

三、使用方式

紅外線熱源由導波管導入，快門一打開，熱源隨即被感測器吸收，此時感測器內會產生一訊號，經轉換成電壓輸出至多工器 (MUX)。而室溫感測器同時量測一室溫，輸出至多工器。由多工器處理完的訊號，經數位類比轉換器轉換後，再由微處理機處理。最後由顯示器顯示最後量測結果，結果可為°C或°F。

四、耳溫計校正系統

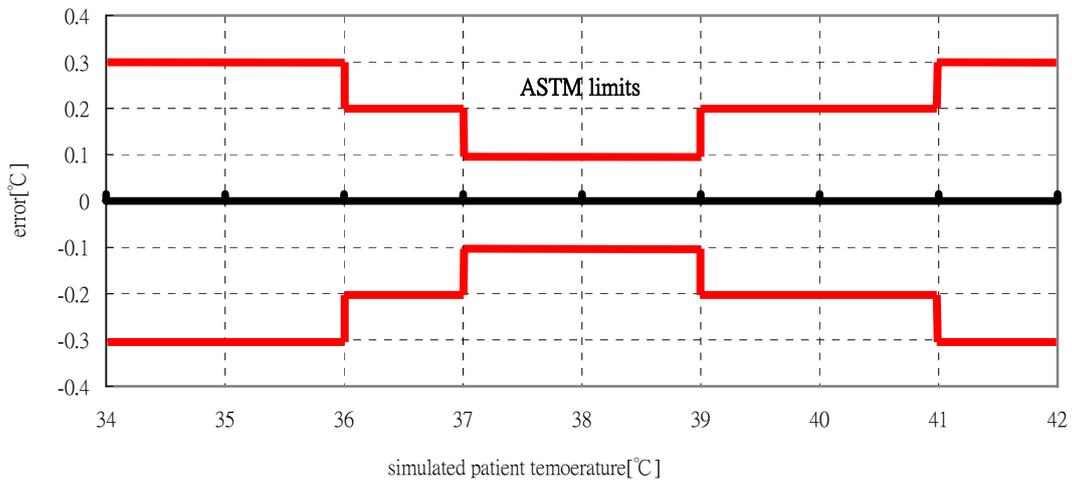
以銅管(copper cylinder)用以模擬耳道，內徑為 8.0mm，長度 L 範圍為 25~40mm 之間。管壁塗上黑色染料，染料為事先檢測，放射率接近 1.0($\epsilon = 0.99$)。經測試 L 長度並不影響測試性能。



耳溫計測試與校正系統結構

五. 美國材料與測試協會(American Society for Testing and Materials)

臨床溫度標準



六、紅外線耳溫計量測不確定度的因子：

1. 溫度計本身之重複性之不確定度
2. 參考溫度之不確定度(溫度漂移問題)
3. 產生理想標準環境之黑體之不確定度(溫度之穩定與均質問題)
4. 溫度計本身讀出值之不確定度(解析度問題)
5. 黑體輻射傳遞其真實溫度之不確定度

6.上述之不確定度之來源之間有可能互相影響

七、校正前耳溫計之量測不確定度

$$T = D + B$$

T：溫度真實值，D：耳溫計量測值，B：耳溫計之修正值

耳溫計的量測不確定度 u_T 為：

$$u_T = \sqrt{\left(\frac{\partial T}{\partial D} u_D\right)^2 + \left(\frac{\partial T}{\partial B} u_B\right)^2}$$

$$= \sqrt{(u_D)^2 + (u_B)^2}$$

$$\text{自由度 } \nu_T = \frac{(u_T)^4}{\frac{(u_D)^4}{\nu_D} + \frac{(u_B)^4}{\nu_B}}$$

八、耳溫計量測造成之量測不確定度 (u_D)

耳溫計在 TC-2000 所產生標準溫度環境下所量測之量測值，所得之量測值與參考溫度之差值求標準差 (s)。採用量測不確定度 A 類評估方法，先計算標準差為：

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{m=1}^m (T_m - \bar{T})^2}{m-1}}$$

\bar{T} ：差值平均溫值 (°C)

m：量測點數

九、B 廠牌差值之標準差

室溫(B)	標準差(s)	自由度(m-1)
混合室溫下	0.0746	74

十、耳溫計修正產生之量測不確定度 (u_B)

1.耳溫計本身量測過程之限制產生之量測不確定度 (u_{B_1})

2. TC-2000 校正器產生標準環境之不確定度 (u_{B_2})

$$u_B = \sqrt{(u_{B_1})^2 + (u_{B_2})^2}$$

自由度：

$$v_B = \frac{(u_B)^4}{\frac{(u_{B_1})^4}{v_{B_1}} + \frac{(u_{B_2})^4}{v_{B_2}}}$$

十、量測限制產生之量測不確定度(u_{B_1})

量測限制不確定度有準確度(u_{Ba})與解析度(u_{Br})，採用 B 類評估法，

$$u_{B_1} = \sqrt{(u_{Ba})^2 + (u_{Br})^2}$$

假設耳溫計之準確性與解析度之機率分佈為矩形對稱分布，故兩者之標準不確定度可表示為：

$$u_{Ba} = \frac{a}{\sqrt{3}}$$

$$u_{Br} = \frac{r}{2\sqrt{3}}$$

$$v_B = \infty$$

十一、B 廠牌之準確度與解析度

B 廠牌	溫度量測範圍	準確度(a)		解析度(r)
		37.0~39.0°C	± 0.1°C	0.1°C
34.0°C~37.0°C; 39.0~42.2°C	± 0.2°C			

十二、校正器產生標準環境之不確定度(u_{B_2})

$$u_{B_2} = \frac{0.05}{1.96} = 0.0255$$

十三、B 廠牌耳溫計不確定度分量

B 廠牌不確定度分量			
u_D	室溫	不確定度	自由度
	混合室溫下	0.0746	74
u_B	溫度量測範圍	不確定度	自由度
	37.0~39.0°C	0.0694	∞
	34.0°C~37.0°C;	0.1217	∞

	39.0~42.2°C		
--	-------------	--	--

十四、B 牌耳溫計之組合不確定度

B 牌	量測溫度範圍	組合不確定度	自由度
混合室溫	37.0~39.0°C	0.1019	257
	37.0~39.0°C以外	0.1427	990

十五、校正前後耳溫計誤差與量測不確定度之探討

B 廠牌耳溫計之誤差以解析度 0.1°C，校正後誤差可降低 0.2~0.3°C。其量測不確定度在校正前後並無太大變化，表示校正對其量測不確定度改善不大。

十六、B 廠牌耳溫計最大誤差與不確定度

B 牌	最大誤差		最大不確定度
	校正前	校正後	
混合室溫	校正前	0.4°C	0.2797°C
	校正後	0.13°C	0.2648°C

II.Examples B Expired Gas Traces Measurement

一、Expired Gas Traces

用途：肺功能量測

量測參數：1.一次呼吸中二氧化碳平均值，CO₂ (Ave)

2.最後的CO₂，CO_{2ET}

二、定義：

BS：breath start

BE：breath end

ET：end-tidal，CO₂停止增加之最高值

三、計算

$$CO_2(Ave) = \frac{1}{BE-BS+1} \sum CO_2(i)$$

$$CO_{2ET} = CO_2(ET)$$

四、使用設備

1. Mass spectrometer：CO₂量測，以純CO₂校正
2. Water-filled spirometer：呼吸量的體積
3. Data logger

五、不確定性

Mass spectrometer : $\Delta\text{CO}_2 = 0.9\%$

1. 量測數據重複性
2. 校正系統非線性
3. 校正氣體的濃度
4. 雜訊
5. 周圍溫度

(一) Spirometer

1. 重複使用性
2. 遲滯性

(二) 操作人員

$\Delta\text{BS}=35\text{ms}$, $\Delta\text{BE}=50\text{ms}$, $\Delta\text{ET}=100\text{ms}$

六、不確定性的加權係數

1. CO_2 concentration

$$W_{\text{CO}_2} = 1.0$$

2. ET position

$$W_{\text{ET}} = 0.5\% / \text{s}$$

七、綜合計算結果

$$\Delta\text{CO}_{2_{\text{ET}}} = W_{\text{ET}} \Delta\text{ET} + W_{\text{CO}_2} \Delta\text{CO}_2 = 0.95\%$$

$$\Delta\text{CO}_2(\text{Ave}) = 2\%$$

第七章 自研究室至量產工廠：以血糖計為例

一、血糖計發展歷程

1. 1971 年 Ames Reflectance Meter

(1962 年 Clark's glucose biosensor 發表, 1966 年 Ames Lab. 開始研製)

2. 1975 年, Yellow Spring Instrument Company

Glucose analyzer based on the amperometric detection of hydrogen peroxide.

Model : 23 A Instruments.

A. 結構

- a. Glucose oxidase 固於兩個膜片 (polycarbonate membrane)
- b. 外膜留駐 enzyme, 只允許 glucose 通過
- c. Glucose 通過後因氧化產生 hydrogen peroxide
- d. 產生物通過 cellulose acetate 膜, 至白金電極

- e. 量測其產生電流
- B. 特點
 - a. 因使用白金電極，成本高。
 - b. 體積小、使用簡單、電流穩定。
- 3. 1984 年，Mediated biosensor
 - 採用 Mediators 之原因
 - (1) 廣範圍的還原電位
 - (2) 還原電位與 pH 無關
 - 4. 製作需要技術：成本低，可量化控制。
 - 工業技術背景：screen-printing
- 二、自醫院設備轉換成家用感測器
 - (一) 發展背景
 - 1. 可攜帶，以隨時進行血液採樣
 - 2. 樣本量減少
 - 3. 不必在手指取血液
 - 4. 自動化操作
 - (二) 成功首例—disposable，screen-printed sensor
 - 1987 年 Medisense 公司：Exac Tech device
 - 樣本：10-50 μ l
 - 反應時間：30sec
 - (三) 持續發展
 - A. Abbott Lab.
 - 1. WalMart Reli On™計：10 片試劑（Medisense公司）
 - 2. Precision QID™計：
 - a. 以血漿校正
 - b. 3.5 μ l，20 sec
 - c. 顯示 10 組 data
 - d. 以 PC 與軟體可下載 125 組數據
 - 3. Sof-Tact™計（Medisense）
 - a. 一次作業完成取樣與測試
 - b. 可自不敏感部位如前臂，以抽取方式取樣減少痛苦
 - c. 取樣 2-3 μ l，作用 20 sec
 - d. 記憶 450 組數據，可顯示時間、日期、7、14、28 平均值
 - e. 血漿校正
 - 4. Precision Xtra™ meter
 - a. 同時量測血糖與酮體（Ketone）
 - Note：通常以尿液量測酮體數量
 - 5. Free Style™ meter（2000）

- a. 樣本 $0.3 \mu\text{l}$
- b. 取樣點增加
- c. 取樣前放入新試片，血液足夠時有聲音通知
- d. 提供軟體下載數據
- e. 經由設定，多人使用，數據分別貯存

B. Bayer diagnostics

1. Ascensia Elite meter

- a. 時間 30 sec，貯有 20 組數據

2. Contore™ meter

- a. $0.6 \mu\text{l}$ 樣本
- b. 作業 15 sec
- c. 貯存 240 組數據
- d. 有軟體進行判別

C. Lifscan

1. One Touch Fast Take™

自動取樣（吸血）， $1 \mu\text{l}$

2. Ultra Smart™ system

三、植入式血糖劑：artificial pancreas

（一）面對問題

1. Sensor stability
2. Calibration
3. Biocompatibility：the greatest hurdle to be overcome
 - a. affecting diffusion
 - b. results in correct

（二）Mini Med™ system

1. refilled every 3 months
2. controlled by patient through the use of a hand-held communicator that use RF telemetry
3. battery 10 years
4. sensor replaced every years

四、入侵最小化系統

1. 取樣時對人體的傷口最小
2. 自皮膚抽取樣本，不損傷組織

（一）Gluco Watch system：collected glucose molecules

（二）Silicon Micro-needle：取樣 $100 \mu\text{l}$

五、非入侵式量測方式

1. NIR
2. Fluorescence
3. Breath analysis by mass spectrometry

4. Impedance methods (Impedance pattern of skin)

5. …..

六、未來發展趨勢

(一) 自 1975 年沿襲至今，量測原理並未改變

(二) 改善或修正

a. 尺寸

b. 樣本量

c. 反應速度

d. 數據貯存與顯示….

A. 取樣技術：減少樣本量，改變取樣位置，減低痛苦

B. 血漿校正：誤差量 8-12%

C. 整合式感測

D. 非侵入式感測

a. 光學法

b. 阻抗法

七、下一個感測器

(一) 血糖計的存在背景

1. 普遍性－市場需求大

2. 病人罹病時間久－長期調養、醫療

3. 病情非緊急－能夠居家治療

4. 感測器的性能可以為醫療系統接受

八、感測器或是醫療儀器？

兩者的差異？