



# 晶片檢測技術應用於防疫機制的發展需求

撰文/莊琮亮·林啟萬

## 前言

近年來，各類具有高傳染性之疫病，造成全球各地的生命威脅與經濟恐慌，如何透過早期診斷在第一時間採取防疫措施以有效遏止疫病蔓延對現有的防疫機制是一項重大挑戰。以禽流感為例一旦爆發，由於高致病性的病毒，在極少量的病毒數量下，極短時間內可能來不及銷毀而就會造成大量的損失。因此便有及早發現進行小規模的處理取代過去發病而全部銷毀的做法。目前傳統實驗室的檢測診斷仍為對抗疾病最重要也最可靠的作業工具，在技術上由於各式不同的診斷方法與商業化的檢測模組不斷的開發，使得準確性也不斷提升。但由於檢測樣品從採樣後送至診斷實驗室，其檢測過程除了時間的消耗外，亦需考慮採樣檢體的保存，同時於診斷過程中亦需輔以適當儀器設備之使用，方能作為防疫決策的依據。故如何有效提升診斷效率，於最短的時間內得到準確的診斷結果，並有效降低人力物力的需求以節省成本，以進一步提升現有的檢疫與防疫工作能量，是具有迫切性的議題。為了達到以上訴求，生物晶片 (Biochip) 的使用便是考慮的方法之一。生物晶片是運用各種製程技術製作完成之小型反應裝置，常與生物分子的反應與分析有關，提供生化或酵素等生物分子之定性與定量或分析各項成份等功能之反應平台，可以用於檢測病原體、篩檢藥物、組織或血液等樣品之處理，是生命

科學研究中一項重大的發展。由於進行生物相關的實驗過程中，往往需要複雜且耗時的動作，相當耗費人力與時間，因此晶片的最初設計概念上，是希望可以簡化操作程序以減少人力需求與人為誤差，節省實驗所需時間進而節省成本。近年來生醫晶片之種類繁多，而晶片之使用目的，根據使用場合不同因此而有各式不同的設計，其中一個簡單且有效的概念為提供第一線防疫人員，發展出可直接應用於現場、無需使用貴重精密儀器設備、且其操作簡便、檢測時間短的快速檢測產品，使能於現場即可正確診斷疾病。

## 禽流感感染特性

以雞及火雞為禽流動物感染的宿主為例，依其病原性，可以區分為高病原性 (Highly pathogenic avian influenza, HPAI) 及低病原性禽流感 (Low pathogenic avian influenza, LPAI)。病毒株 H5 或 H7 亞型為高病原性禽流感病毒，此病毒株會造成感染雞隻急性大量死亡，但並非所有的 H5 及 H7 亞型病毒都會造 HPAI。而 LPAI 病毒對養雞場所造成多虧損型態，則起因於病毒持續於雞場循環感染，就會造成雞隻不同程度的呼吸道疾病、緊迫及產蛋率下降等較臨床症狀。雖不會立即造成雞群死亡，但對養殖戶所造成的虧損是持續、長期性的。由於 HPAI 有多個鹼性胺基酸 (如精胺酸)，與一般 LPAI 只有 1~2 鹼性胺基酸不同，因此體內各種蛋白酶

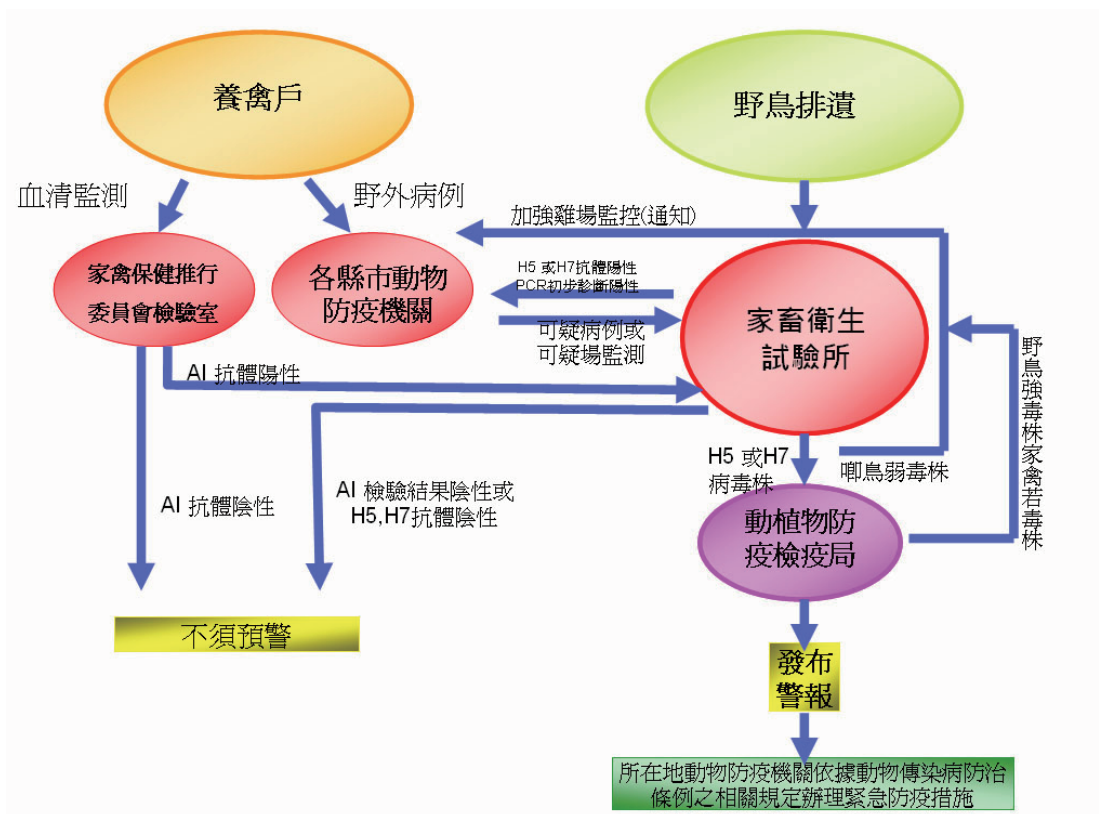
都可辨識它，因此它可遍布全身各臟器與腦部，故感染到死亡時間很短(2~4天)。禽流感一年四季都能發生，但以冬、春季節較多，夏、秋季節則以零星個案發生。

不同禽流感病毒有不同的感染特性，以美國 H7N2 病毒為例，感染後 4 至 7 天，有 90 ~ 100% 的雞隻都會排毒，13 天後尚有 15% 雞隻會排毒。在抗體方面，美國 H7N2 病毒感染後在雞場內散佈甚為快速，因此感染後 7 天就有 90% 雞隻呈抗體陽性。同樣地，臺灣的 H6N1 及 H5N2 病毒傳染也甚快速。雖然從 1997 年的香港案例中發現，需要大量病毒於人接觸才會感染，且人與人間也尚無互相感染的報告。但由於病毒可透過豬或人來進行高治病性與含人源基因的病毒進行基因重組，因此 H5N1 仍然對人有很高的威脅性。因此長期且定時的監控機制便成為國家等級的預防政策。

### 目前監測機制與技術

有鑑於高致病力的病毒株特性，我國目前實施了定期的監測作業、回報系統與因應機制等配套措施。我國目前對於防範禽流感暴發的機制主要在於分為兩大重點工作：候鳥監測和家禽場的監控。候鳥排毒監測、家禽場養禽戶，於監控過程中，有任何相關的疫情發現，為依據行政院農業委員會動植物防疫檢疫局(防檢局)訂定之「高病原性家禽流行性感冒監測、預警及通報流程」辦理，如圖一所示。

根據研究，候鳥具有攜帶高病原性 H5N1 病毒株的能力，所以台灣仍有因候鳥排泄物含有 H5N1 感染家禽場的可能性，家禽場做好自衛防疫之工作實不可輕忽。目前的監測結果，尚無 H5N1 病毒株出現於台灣的候鳥群中，而且由金門監測點之候鳥



圖一 現行通報流程圖

監測結果發現，推測與台灣的候鳥群並不同路線，目前金門的監測結果候鳥帶毒率極低，但相對的因為其地理位置的特殊性，故對台灣的預警功效更顯重要。

家禽場以飼養方式上區分為雞場與水禽場監測，檢測樣本血清抗體。家禽場自 2000 年開始有系統性地每年進行監測，由中央畜產會家禽保健推行委員會 4 區檢驗室執行初步篩檢，進行 H5 或 H7 抗體の確認工作，因為只有 H5 或 H7 亞型的病毒才可能造成 HPAI。若有 HPAI 的案例發生時，則依據防檢局擬定之「爆發高病原性家禽流行性感冒預擬狀況處置表」處理之。水禽則由各縣市動物防疫機關採集泄殖腔拭子，送往中興大學進行反轉錄聚合酶鏈反應 (RT-PCR) 檢測病毒核酸。如反轉錄聚合酶鏈反應呈陽性，則將樣本送往農委會家畜衛生試驗所進行病毒分離及鑑定。自 2001 年的雞場監測統計資料顯示，台灣白肉雞至蛋雞平均有 6~37% 不等的 AI 抗體陽性率，但經 H 亞型抗體確認證實皆屬於 H6N1 的抗體，表示台灣雞場雖沒有 HPAI，但 H6N1 病毒感染的情況普遍，家禽場仍需要監測這些狀況。

從上述「高病原性家禽流行性感冒監測、預警及通報流程」，整體系統的架構基礎為監測與通報兩大工作重點，在監測部分其實質本體為檢驗技術與生物醫學的集合。由於整體防疫系統的規劃，乃基於技術面、執行面等多方考量所制定，所以檢驗的技術將影響整體防疫系統的規劃。因此檢體的採集週期、監測開支、運送時程，亦將會影響到後續行政機關所下達的決策。監測機制的未來走向，將隨著檢驗技術的提升，包含人力資源、物資成本、通報時間的縮短等，而有效提升整體防疫系統的效率與功能，並將更有餘力來應付高變異與高致病力毒株之防疫工作，因此是一項值得重視的議題。

## 監控技術的發展趨勢

有鑑於防疫機制設計的重點在於資訊精確，快速，省時經濟，為達此目標其監測系統分工為可疑病例監測與採樣監測。目前的採樣監測方法，根據「防範家禽流行性感冒 (H5、H7 亞型) 緊急應變措施手冊」與行政規則「動物防疫檢疫法規」，樣本歸納如下：

### 1. 血清檢體

用於養雞場的監測，每區每月由農民送檢的 30 日齡以上雞隻取樣 50 場，每場監測 25 支血清以低溫冷藏輸送至檢測實驗室，假如 2 天內無法送達，則先保存於 -70°C 以下。以乾冰保存時檢體須密封，以防二氧化碳之滲入，使 pH 值降低而造成病毒不活化。至檢驗實驗室後以 ELISA 確認 AI 抗體，再以血球凝集抑制試驗方法檢測有無 H5、H7 或其他亞型抗體。

### 2. 排遺檢體

用於候鳥的監測，每群鳥採集 20 件排遺樣本，或以繫放方式採取肛門拭子。排遺樣本以棉棒採集後，以保存液存放排遺，並冷藏包裝運送至實驗室進行 AI 病毒分離。此外檢體容器須密封、裝容器的袋子須放防漏棉、裝容器的袋子置於封裝盒、檢體容器與封裝盒皆須密封。AI 病毒係以雞胚胎培養法進行分離，最多接種 2 代以分離病毒。病毒鑑定以電子顯微鏡法鑑定型態、以血球凝集抑制試驗 (hemagglutination inhibition test, HI)、神經胺酸酶抑制試驗 (neuraminidase inhibition test, NI) 及聚合酶鏈反應法鑑定 H 及 N 亞型。目前從採檢到發報告工作時間約為 10 天。

### 3. 咽喉或泄殖腔拭子

每月採集 5 群鴨隻之共泄腔拭子及由市場回溯追蹤的養鴨場，每群鴨隻皆逢機採集 20 個拭子監測。採取之拭子放在 2ml 輸送培養液內。同群的每 5 隻禽的拭子可以放在同一輸送培養液試管內。



#### 4. 死禽

採取其全身各組織臟器與 2ml 血清供血清學檢查。其中組織部份，一套供病毒學檢查，一套泡於中性福馬林供組織病理學檢查。

根據目前的檢驗技術可得知，一套成功而有效的監測系統，必須仰賴高素質的人力資源、發達物流業與有效率的檢驗技術。由此，不難窺見下一代的防疫系統，其趨勢與走向。從另一個角度來觀察，生醫晶片技術發展的主軸不外乎包含了幾個重要的思考方向，使用者技術門檻的降低，快速正確的呈現結果，大量檢體的篩選、檢驗成本的降低、檢驗儀器的電腦化等等。而這些技術的走向，正與未來監測系統的需求趨勢不謀而合。

### 晶片開發技術發展

因應各種監測機制上的需求，到底哪些晶片是可以用來節省人物力、時間與應付多變的情況，是研發機構所面臨的棘手問題，目前在晶片技術的研究上，生物晶片 (Biochip) 廣義地定義是指固相玻璃、矽片、塑膠、尼龍膜等材質) 上，利用微影或微量固定樣本等方法製成之反應區，生物樣本將與固相上的分子進行反應，以應用於生物檢測及化學分析的產品，因所需樣品量少、反應速度快、平行化檢測等特性，所以能夠在短時間內檢測大量分子，使人們快速地獲取樣品中的資訊。在所有的生物晶片中，生物微感測器 (Bio Sensor) 由於具備下列諸多的優點，目的在克服傳統分析方法的缺失，因此特別受到矚目，亦深具市場潛力。(1) 簡易型檢測試片的開發，大幅降低檢測成本；(2) 對於檢測目標物具辨識性；(3) 可工業化大量生產；(4) 操作簡易；(5) 靈敏度高，所需樣品量少；(6) 分析時間短；(7) 可用於現場即時偵測。

#### (一) 以功能區分可分為兩類

一是利用微流體 (Microfluidics) 做整合的系統，稱之為實驗室晶片系統 (Lab-on-a-chip)；另一

類則是強調大量平行處理的產品，稱為微陣列晶片 (Microarray)。

#### 1. 實驗室晶片系統

由瑞士學者 Manz 於 90 年代初，提出微小化全自動分析概念 (Micro-total Analysis System,  $\mu$ TAS)，將樣品處理、混合、稀釋、分離和檢測等機制整合至一個微小晶片上，其功能在於對樣品進行所需的檢測處理，然而目前其製造成本仍偏高，若欲設計成重複使用的產品，則應用於具傳染性的檢體，仍有其不便之虞。

#### 2. 微陣列晶片

在微小面積的基質上整齊的固定、排列大量生物探針，透過分子間的特異性結合，進行樣品分析或檢驗，可做為大量篩檢及平行分析的工具。然而由於目前的微陣列晶片，因大量樣品的操作過程與判讀仍須其它儀器的輔助，因此大多數發展的重點，仍屬在實驗室內操作之設計。

#### (二) 分子探針的種類

以分子探針的種類來劃分生醫晶片，可分為基因晶片 (Genechip, DNACHIP or DNA Microarray) 及蛋白質晶片 (Protein chip or Protein array)。

1. 基因晶片應用在疾病的檢測，主要係藉由 PCR 增幅及核酸雜交 (Hybridization) 技術以達到確認病原之目標，由於 DNA 的穩定性很高，所以 DNA 晶片的製備較容易，目前已廣泛應用於人醫及獸醫疾病之檢測診斷。值得注意的是國外研發生物晶片到目前為止重點在 DNA 晶片的應用，針對 DNA 的檢驗需求，進行一系列的技術及產品開發，如 DNA 快速檢驗分析技術及產品、DNA 複製與分段分析技術與產品、整合式的 DNA 分析系統等。
2. 在蛋白質晶片方面全球各國正積極投入，故存有寬廣的研發空間與機會，適合國內生技產業的發展。蛋白質晶片的製備方法與基因晶片方法相似，不同處只是將作用對象改為蛋白質，目前蛋

白質晶片多以抗體或受體蛋白作為固定化的生物辨識平台，而抗體感測器其基本組成可分為抗體固定端和訊號傳導端，然而能有效控制抗體的方向性是一件重要的事，整個裝置的靈敏度和再現性是取決於感測介面能有多少的抗體能有效的抓住病原，因此設計一個免疫感測器，最關鍵的地方就在於選擇一個好的固定化方法。換言之，即是在如何能保存抗體的活性。目前所使用的方法可分為兩大類，分別為物理和化學吸附，物理性吸附雖然操作上簡易，但卻容易破壞蛋白質的三維結構，大大降低了感測時的靈敏度；而化學性固定化技術，由於蛋白質是藉由共價鍵結於基質上，所以具有良好的再現性和覆蓋率。但因蛋白質容易失去活性，各式各樣的蛋白質反應所需的最佳條件不一定相同，晶片與檢體間的反應條件較難控制，故至今尚未有商品化之產品。生物晶片之應用範圍非常廣泛，諸如基因表現分析、新藥開發、雜交定序、臨床檢驗、腫瘤研究、菌種檢測、病原檢測、法學檢定及蛋白質功能研究等皆適用。多功能生物晶片，係指結合傳統單一功能之晶片。因絕大部分生物樣本之檢測常需要經過處理程序始能與感測區產生反應，即晶片本身含有樣本前處理之功能，並將已處理檢體進行輸送，直至感測區以進行反應。

### (三) 電化學檢測晶片與光學式檢測晶片

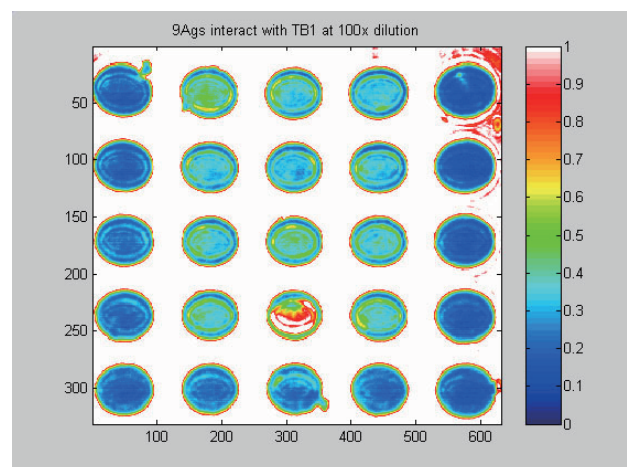
由於化學反應多屬分子層次的極微量反應，無法直接透過人類的感官來得之，因此這些反應的發生須通過物理機制來放大強化這些訊息，使之得以被人所感知，而這物理性放大機制（感測原理），大致分為電化學與光學檢測法。

電化學檢測已行之有年，技術方面較為成熟；樣品於流體驅動下，各個成分移動置固著於管道的薄型電極片上，以電化學方法偵測。其中電化學生物感測器的偵測極限通常落於 mg/L(mg/kg) 等級，是所有訊號傳輸元件中較不靈敏的。其優勢在

於訊號轉換容易、操作簡便、儀器製作與檢測成本低廉。目前，無論國內外均有相當多的研究結果提出。電化學感測器的發展可分為三個世代，第一代始自 1962 年 Clark 和 Lyons 提出酵素電極觀念，主要為葡萄糖氧化酵素與溶氧電極結合，用以檢測該酵素受質的方法。第二代生物感測器使用電子媒介物 (electron mediator) 取代氧氣成為電子接受者。第三代生物感測器則將酵素與電子媒介物共同固定於氧化還原膜或導電聚合膜，披覆在電極表面上，提昇電子傳輸能力。

目前電化學生物微感測器主要的商業化產品則仍以偵測血醣、尿酸、乳酸為大宗，未普遍使用於環境污染物的偵測，主要的原因包括：(1) 環境樣本成分複雜，儀器需具有樣本前處理功能；(2) 操作時電位過高，易氧化樣本中與偵測標的物共存的物質；(3) 偵測時間相對其他訊號傳輸型的生物感測器為長；(4) 檢測敏感度不足。因此，將可加速此類生物感測器商業化的時程，同時擴大其在環境污染偵測上的應用。

光學式檢測法為目前實驗室生化檢測之主流，主要利用螢光偵測或以特殊的波長激發待測分子後以標定物需求與否為分水嶺。標定感測技術技術已



圖二 多樣本於固定角分析之影像強度

行之有年，目前市面上的多數生化檢測儀器與 DNA 生物晶片，經由螢光分子的標定，與光感測器對螢光分子的檢測，來達到辨識目標分子的目的。另外應用於快速檢測試劑，於呈色條 (strip) 上的奈米金抗體，亦是屬於標定感測技術的範疇。此一技術已相當成熟。但因標定之程序，無論是利用人工或自動化方式達成，欲同時達到定量且微小化以方便攜帶之目標，其技術上有期待突破之處。

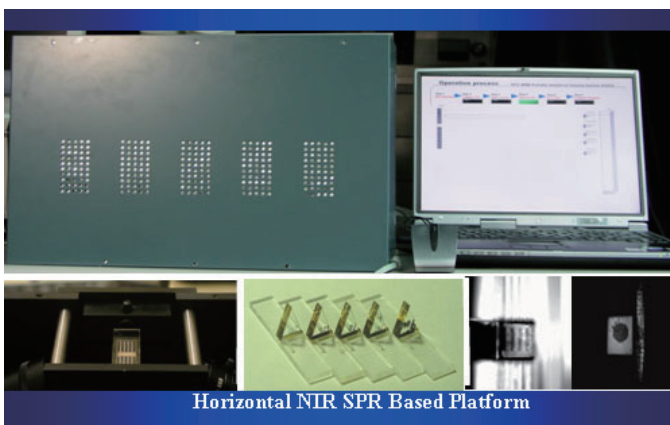
免標定物 (label-free) 的感測技術，近幾年來，國內外較為熱門的為表面電漿共振之感測技術。表面電漿子共振 (surface plasmon resonance, SPR) 現象是一廣泛應用於表面與介面特性量測的光學方法，早先係由物理學家發現並應用於研究金屬與介電薄膜的特性，之後由化學家應用於金屬 / 溶液介面與 LB 薄膜的研究，SPR 感測器可展現即時與高靈敏度的生物分子相互作用量測，因而廣泛應用於生物化學等方面的研究。表面電漿共振是屬於一種出現在金屬薄膜表面的偏極化 (TM-mode) 電磁波，當光子能量為金屬薄膜表面之自由電子所吸收，則在金屬表面會形成一局部非發散性的電漿子 (nonradiated plasmon)。利用表面電漿共振發生時，其反射光會發生明顯之衰減現象，此反射光強度最弱之入射角，即為共振角 (resonance angle)。因此可

利用一影像式 SPR 檢測儀配合陣列式晶片，在 45o 至 55o 之反射角觀測影像並計算各反應區之影像強度以評估共振角之變化。再依得到之 SPR 頻譜分析血清中抗體與抗原分子之作用情形，最後由影像強度之變化分析抗體與抗原間之作用。另外，生物晶片的資訊，大多數皆透過儀器讀取，表面電漿共振生物生物晶片亦是如此，由於其為免標定生物檢測技術，雖然仍有其需克服之處，但儀器上的設計上相對簡單，加上台灣長久以來經營電子產業、開發新的製程技術之立基下，欲將 SPR 量測裝置微小化成手持式商品，是指日可待的。

抗體陣列晶片是為蛋白質體學研究應用上的新穎技術，可以高通量檢測多種蛋白質。由於抗體結構的特殊性，將抗體固定於感測表面已成為構建抗體陣列中的關鍵步驟。因此，目前台大等研究團隊已積極投入抗體微陣列最佳化的開發，以提供高效率、具有成本效益的陣列式表面電漿共振感測器。目前，以家禽白血病亞群病毒為檢測對象，利用化學性固定化技術，已成功的建構一套適用於病毒的最佳化檢測模式。冀望未來這套檢測模式可用於禽流感、口蹄疫、狂犬病等重大動物感染疾病。但目前表面電漿共振的開發上，其物理性質雖靈敏，但欲使用於現場的即時檢測，仍有諸多干擾問題待解決。另外，SPR 晶片，屬於感測型之晶片，仍需要做檢體前處理之工作，始能進行檢測。

#### (四) 生物晶片技術發展與防疫機制的銜接

從晶片的發展功能來看，作為監測防疫上的應用，普遍被認為可以用來現場的即時檢測，與數據資料的數位化。目前快速檢驗試劑產品，已具備了即時檢測的概念，並被廣泛的應用於篩檢的工作。然而目前已商品化的快速檢驗試劑組與檢測試劑條，雖適用於現場大量篩檢的工作，但其檢測靈敏度不高且無法定量，檢驗結果的呈現無法即時的數位化。從防疫機制的觀點來看，當下雖已具有許多新式的晶片檢驗技術，但卻仍屬實驗室階段。然而唯



圖三 近紅外線水平式SPR檢測平台

有真正從實際操作面思考，始能做出正確的設計。因此生物晶片的角色扮演上，除了為第一線的防疫人員提供方便使用，準確度高的檢測方法外，在資訊的數位化上，亦扮演一個重大的角色。資料庫的建立，為現代醫學診斷的發展上，提供一個重要的技術平台，而檢測結果的數位化，是資料庫建立的成敗關鍵。由於現代無線網路技術的日新月異，於現場可利用生物晶片的第一手數位化的檢驗報告透過網路連線，短短幾秒內即可將檢測結果，更新於資料庫上，並亦可同一時間點提供給各主管機關，可大大縮簡防疫工作上作業流程所需的時間，而能有效的提升整體疫情監控的效率。隨著防疫作業的現場需求，晶片使用之趨勢已蔚然成形。未來晶片要推展至市場上，其生物晶片感測技術開發，將朝多功能的方向發展。另除了感測、檢體前處理功能外與採檢的問題仍需克服，現在仍有大部分的檢測項目須從血液中進行診斷，而體液（如血清）採檢的工作大部分皆為接受過專業訓練的人員。

### （五）創造生物晶片與農畜業的雙贏局面

#### 1. 奈米晶片技術將促進動植物診斷機制的資訊化

提升台灣農畜業與園藝業的國際競爭力的方法中，如何降低病疫所帶來的損失是為一重要的議題。其中具體而有效的作法，在於防疫的作業、平時的篩檢與出口之檢疫落實品質之提升。鑑於第一線的現場，方便設置精密的檢驗儀器的情況不多，因此發展低價位、方便攜帶的檢測儀器，並能在十分鐘內獲得數位化的檢測結果將成為設計開發的一個主要方向。基於奈米晶片技術的問世，數位化的檢測結果在幾秒內即可透過網路，將最新的資訊更新到主管機關的資料庫中，因此整個國家的防檢疫作業流程，將更有效率，使主管機關的因應措施將更富機動性。為達成此需求，近年來在國內外掀起一股表面電將共振感測晶片技術開發的熱潮。過去行政院農委會曾委託台灣大學醫學工所開發的禽流感快速檢測技術平台即為此概念下的技術產出平

台。以禽流感為例，由於其擴散速度極快，且為重要人畜共通傳染病，近年來台灣鄰近各國人類感染禽流感病毒致死的事例不斷增加，因此本病檢驗一定要快速以達成即時防範疫情擴大之成效。

除此之外，不管是何種生物晶片，隨著技術的發展，使得操作上越趨於簡單，而資料的呈現與紀錄，乃利用自動化儀器與軟體加以輔助，因此自然能節省人力上處理的時間，並有效的減少人為操作上的誤差。奈米生物晶片除了於防疫上所扮演的角色外，在農業科技方面，生物晶片可對於生態環境監控，檢測微生物菌種與基因改造食品的篩檢，比較基因改造前後植物的基因表現差異，作為食品安全監控工具，有助於食品品質、加工程序之管理。植物病蟲害之檢測方面可提早預測感染作物並從事預防擴散措施。另外，亦可做為經濟動物與作物品種鑑定與抗藥基因鑑定等用途。

#### 2. 動植物診斷鑑定需求將帶動生物晶片產業的蓬勃發展

就晶片技術發展的角度上，由於研發週期長難度高，因此於進入市場前，原型技術的建立，需要大量的實驗以累積經驗與數據，這點若要從人類檢體上著手，自然有所困難。基於人類與動植物診斷原理的適用性上，經驗上的累積，自然從動植物上著手較為容易。若能與防疫、檢疫與篩檢的需求結合，造就市場，方能促進晶片設計與製程的不斷進步，即可進而提升投資者的興趣。由於醫學發展及人類健康普遍受到重視以及檢驗的市場較為龐大，目前世界各國大多著重於人類疾病診斷之開發，且已有多篇應用文獻報導。而動物用快速檢測晶片的研發截至目前，僅有少數商品化產品可利用，尚屬萌芽階段。近幾年，人類感染禽流感病毒致死的事例不斷增加，各國談到禽流感而色變，因此人畜共通傳染病漸受各國之重視，尚有許多疾病尚未有人體上之病歷報告，但卻在家畜禽上有發生紀錄，此等疾病檢測可用作晶片開發之基礎，雖動物疾病診斷市場較小，但開發完成後，若在人群中爆發流



行，即可即時運用於人體診斷上，因此具有無限之市場發展空間。

## 生物晶片之全球市場分析

市場需求大的商品總是研發人員的第一個考量因素，標的物找尋是研發快速檢測試劑能否成功的重要關鍵。快速現場檢測之相關產品有其市場的需求性。針對此一龐大潛在商機，先進國家亦無不全力爭相投入大批人力及物力於研發快速檢測之相關產品，以搶攻市場，爭取商機。目前國內外已出現許多從事生物晶片研究的公司，每家公司的晶片技術都各具特色，應用目的也各不相同。但是，要使生物晶片研究成果順利實現產業化卻並非一樁簡單的事情。以美國為例，Affymetrix 的生物晶片，因研發成本高，目前單價仍須數千美元，難以推向市場，因此就診斷晶片的市場上，仍然大有可為。

據統計，目前，70%~80%的生物晶片還只是用在研發上，離完全產業化仍有一段的距離。政府持續的推動與重視，實為一重大的關鍵。由於研發成本高，其產品價格也較高，難以向市場推廣。未來生物晶片的最大市場之一是診斷試劑領域。以禽流感為例，雖然國際間有關禽流感快速檢測試劑商品化產品，目前市面上已有國外廠商研發出「A 型禽流感抗原快速檢測試劑」及「禽流感病毒 H5 亞型快速檢測試劑」。然而「A 型禽流感抗原快速檢測試劑」對於所有 A 型禽流感病毒均可檢驗得出來，卻無法區分病毒之亞型，相對的，後者雖然可檢測 H5 亞型病毒，但不能區別 H5N1 高病原性禽流感病毒。目前國內產官學界聯手研發成之禽流感檢測試劑，則能在短短五十分鐘內快速測出 H5N1 高病原性禽流感病毒，應可評估為一項相當具有潛力進軍國際市場的生技產品。此外，由以色列廠商已研製並商品化之一系列動物用快速檢測試劑，也已商品化。行政院農業委員會家畜衛生試驗所（畜衛所）近年來亦有投入此一快速檢測試劑之開發工作，其中一案為目前刻正與台灣元生生物科技股份有限公

司共同開發之口蹄疫病毒非結構蛋白抗體快速診斷試劑套組，現已接近完成階段。

就生物晶片產業發展而言，在國際間仍屬於初期發展階段，惟其市場價值隨應用面的發現與需求成長、技術層次的提昇、產品持續開發已迅速提昇。由於生物晶片所涉及產業範圍包括生物技術產業、高分子產業的材質業、光電自動控制產業的影像辨識、及自動控制系統、IC 產業的製程及等各項尖端技術，因此其發展對整合相關產業和延伸相關產業發展負有重大使命，市場價值更是不可限量。單就全球醫療用及研究用生物晶片市場而言，根據工研院生醫工程中心統計，1997 年生物晶片銷售額約為 6 千萬美元，而預估在 2008 年時，單一晶片價格可至 10 美元以下，此一趨勢將促使全球生物晶片市場銷售額增加至 13.2 億美元，比 1997 年成長了 2,100%。

## 檢驗晶片科技之展望

生物晶片技術上的發展，從標定的核酸分子能夠與另一被固化的核酸分子配對雜交被發現以來 (Ed Southern)，至今已過將近一世紀，隨著需求面的大量發現，期望晶片技術的發展，與現代化快速檢測診斷系統的開發，不但能加速防疫決策之判斷與相關治療工作之進行，且降低醫療開銷與農漁業損失，亦能應用至輔助基礎醫學研究之進行，因此同時具備了提升研發效能與降低社會成本之優點。

由於晶片之開發極需高素質的生物科技人才，因此將帶動人才的內需，與其他產業的活動連結，在政府相關單位歷年推動台灣科技島的方針下，晶片的發展已有初步的成果。雖然生物晶片的發展對於人類而言，仍有長遠的路途，但如藥物篩選、基因譜分析診斷、序列分析及蛋白質體篩選等諸多領域的應用上，已顯示出其廣大的需求面。面對生物科技已然是未來科技發展之趨勢，而國內面臨傳統產業凋零與生技產業萌芽之世代交替時期，如何將傳統產業既有基礎的種子，灑在新興生技產業荒野



青澀的沃土中，生物晶片快速檢測系統之開發已提供了一個非常好的詮釋。相信在未来生技產業中，它所扮演的不僅是領導產業成長茁壯的開路尖兵，也是維持產業環境展露蓬勃生機的中流砥柱，進而能夠為人類的未來呈現出新的契機。

### 結語

技術的發展，固然重要，但對人類而言技術是人解決問題的工具，在探討檢測技術、晶片技術分

析及對國內防疫機制內容簡單介紹等等，目的希望能對相關開發人員，除了專注於技術的開發，並能對於現行體制需求的重視與思考，並對負責的工作或產業產生一點助益。

### 誌謝

本研究群感謝國家科學委員會、行政院農業委員會經費協助，特此致謝。

AgBIO

莊琮亮 國立台灣大學醫學工程所 博士生  
林啟萬 國立台灣大學醫學工程所 教授

### 參考文獻

1. 行政院農業委員會家畜衛生試驗所，野鳥家禽流行性感冒(AI)監測。From <http://www.nvri.gov.tw/Module/PageContent/400/337.aspx?pid=xKbzyqGuH1Y%3d>.
2. 林士鈺，1998-2003年台灣家禽流行性感冒監測，行政院農業委員會家畜衛生試驗所。From <http://www.nvri.gov.tw/Module/PageContent/400/346.aspx?pid=X3sd4lNI%2bj0%3d>
3. H. Raether (1988) *Surface plasmons on smooth and rough surfaces and on gratings*. Springer-Verlag, Berlin.
4. R.A. Williams and H.W. Blanch (1994) *Covalent immobilization of protein monolayers for biosensor applications*. *Biosensors & Bioelectronics*, 9:159-167.
5. S. Shoji and M. Esashi (1993) *Microfabrication and microsensors*. *Applied Biochemistry & Biotechnology*, 41:21-34.
6. 宋華聰 (2006) 防範禽流侵入之策略。農業生技產業季刊，第六期，頁58-63。
7. 沈瑞鴻、姚中慧、柯尚余、連一洋、陳秋麟、陳瑞祥、黃國青、楊繼、鄭明珠、鄭純彬、鄭淑文、謝快樂 (2005) 防範家禽流行性感冒 (H5、H7 亞型) 緊急應變措施手冊。行政院農業委員會動植物防疫檢疫局。