

可攜式居家生物晶片阻抗量測裝置

*杜翌群、石正邦、陳偉皓、廖平洋

南臺科技大學電機工程系

*terrydu@stust.edu.tw

摘要

近年來生物晶片的發展提供許多新的生物量測方式，也是未來實現病患居家量測的重要方向。不過雖然生物晶片能將反應的環境縮小，但後端還是需搭配相對的量測與傳輸裝置，方能實現一套可靠的居家量測系統。有鑒於此，本研究將以阻抗量測為基礎，開發一套可攜式的生物晶片量測裝置，同時搭配病患健保卡的身份判讀，可與雲端系統連接，並進行量測結果的紀錄、追蹤與警告。本研究所設計之阻抗量測模組，可量測範圍 200k Ω 至 1.4M Ω ，並擁有回授校正功能來計算最佳增益，將誤差調整至 3% 之內。此外，為避免不同量測地點的環境影響，如濕度或溫度；模組也設計了自我校正功能，啟動時會以標準電阻進行各項測試並調整內部參數。量測裝置可結合病患健保卡的讀取，在幾乎免手動輸入資料的情況下，自動將病患資料傳輸至雲端系統。醫護端則可透過資料庫長期追蹤病患狀況，並適時提醒患者回診。

關鍵詞：阻抗量測模組、回授校正、自我校正、雲端系統

Development of a Portable Device of Biochips Impedance Measurement for Homecare

*Yi-Chun Du, Jheng-Bang Shih, Wei-Hao Chen, Ping-Yang Liao

Department of Electrical Engineering, Southern Taiwan University of Science and Technology

Abstract

In recent years, Biochip developments have provided many ways to measure biological information. It is also an important orientation to achieve the home care system in the future. Though Biochips could reduce reaction environments, it required reliable measurements and transmission equipments to achieve a home care system. In this study, a biochip of impedance measuring device is developed on the basis of impedance measurements. It works with the identification of national health insurance card (NHIC) of patients and it can be connected with Cloud System for recording, tracking and warning of measurement results. The range of impedance measurement device is from 200k Ω to 1.4M Ω . Moreover, it has Rectified Feedback (RBF) to calculate the best benefit of measurements and to control error rates within 3%. To avoid environmental effects raised in different locations, e.g. humidity or temperature, we designed a self-calibration function started by a standard resistor to adjust and test the internal parameters. The design could be combined with NHIC recognition and upload the patient's data to the Cloud System automatically without any manual input. Therefore, with this device, Medical Personnel could remind the patients of their clinic schedule through a long-term tracking.

Keywords: Impedance Measurement Modules, Rectified Feedback, Self-Calibration, Cloud

壹、前言

傳統細胞量測的方式為螢光抗體法(Fluorescent Antibody Technique)是一種應用於組織化學及免疫學的方法，在螢光色素物質結合抗體的幫助下，使特異的抗原抗體複合物(Antigen-Antibody Complex)顯現在組織切片或細胞塗抹片，因此本法主要靠螢光色素及紫外光源。但螢光抗體法的量測的必要條件較嚴格和過程較為繁複耗時，且會受到細胞的自體螢光(Autofluorescence)、外源特異螢光(Extraneous Specific Fluorescence)、非特異螢光(Nonspecific Fluorescence)等細胞的螢光特性，都會影響到量測時的結果。進而開發出了生物晶片的生物技術，生物晶片的出現取代了現有的多種生物量測方式，且生物晶片應用領域非常廣泛，例如基因表現分析預測疾病、基因多型性分析、基因突變與癌症相關性分析。其次為醫療診斷，在臨床檢驗上，如健診及疾病檢測、感染病原檢測、血液篩檢等。在農業生物科技方面亦有多項潛在用途，例如經濟動物與作物之品種鑑定、病原菌檢測等。

生物晶片也是台灣生技業中投入較多廠家的新明星產業，至今相關研發經費投入超過 3000 億元，生物晶片的潛力就如同今天發展成功地將龐大數量資料數位化成體積相當小的空間使用，生物晶片未來將廣泛發展在生命科學並結合 IC 的運用，可應用於細胞生化學研究及疾病診斷上等[1]，得到快速又正確的診斷，以節省大量的人力及物力，且晶片造價成本不高，易落實普遍性，未來的商機也將顯現，讓許多領域的檢測實驗從傳統的大型自動實驗機台移轉到生物晶片，擁有小型化實驗室之稱的生物晶片[2]。

目前大家所討論的生物晶片是將生物材料，如 DNA 或蛋白質，藉由機械以陣列(array)形式密集點佈在固體材質(例如載玻片)上，由於玻片上的點陣列密度通常都非常的高，也因此常將之稱為微陣列(Microarray)。Microarray 技術可同步快速地進行大量生化感測與反應，可用以檢測蛋白質、核酸或組織等生物或醫學檢體，現已被廣泛應用在基因體學(genomics)、藥劑開發(drug discovery)和毒理學(toxicology)等相關的研究與應用[3]。

雖然生物晶片成功將龐大資料化成小空間執行，但在這方面的後端分析等還是有著儀器限制。許多分析儀器體積龐大且昂貴，又或者是需要長時間的檢測及繁瑣的操作過程，甚至要具備專業的相關操作技術。因此，將阻抗檢測儀器整合成一個小型的可攜式系統，降低成本搭配簡易操作介面，並配合普及化的系統統計資料，改善傳統缺點，對生物晶片分析會有相當大的助益。而目前國內外許多研究人員，致力於開發阻抗量測裝置，搭配生物晶片進行分析，2013 年 Sung-Lin Tsai 等學者利用細胞的生物阻抗特性，觀察細胞的代謝，以阻抗量測系統結合生物晶片以交替電熱(ACET)和電泳(DEP)現象對人類子宮頸癌細胞(HeLa cell)進行捕捉與阻抗量測，系統將阻抗量測 IC(AD5934)與微控制器(MCU)整合一套可攜式量測模組，系統架構如圖 1 所示，目的為提供快速且精準的即時量測[4]。

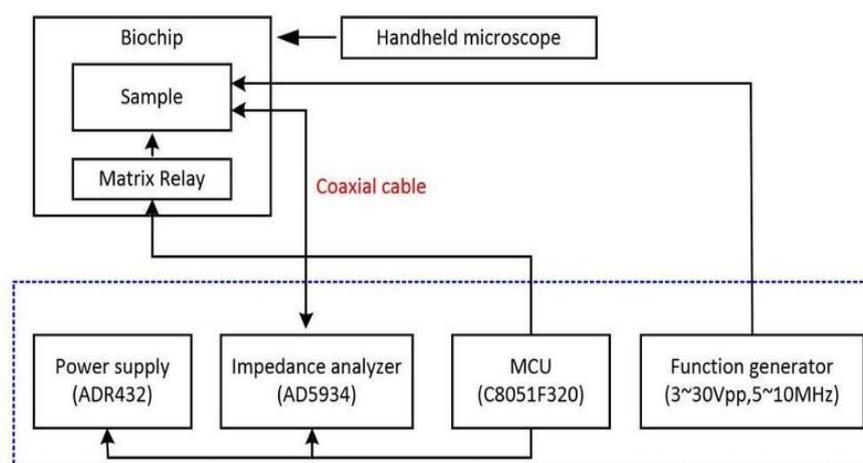


圖 1 阻抗測裝置系統框圖[4]

貳、研究目的

阻抗量測分析之應用非常廣泛，在許多材質分析領域皆適用，如電化學分析、阻抗頻譜分析、生物阻抗分析等[5]。在 2014 年 Jiang, J 的國外研究學者團隊，以成功利用(EIS)電化學阻抗頻譜分析法(electrochemical impedance spectroscopy)開發晶片[6]。以阻抗量測 IC(AD5933)作為主要核心，在水中檢測大腸桿菌等水質病菌狀況，搭配藍芽傳輸資料，最後以現代日常生活普及的智慧型手機(Android)做為平台。細菌檢測結果通過智慧型手機收集訊息，並透過 3G/4G 網絡可傳輸到雲端進行進一步的數據處理，計算站點和設立水生細菌感應地圖，若成功普及化，可行成一套全球性的水質資料系統。

已有許多研究人員致力於開發阻抗量測裝置，用於多方面生物感測分析，利用細胞的生物阻抗特性觀察細胞的代謝、病狀感染、基因等[4]，不僅是上述的水質檢測，國外還有結合六種不同的生物感測器檢驗多種禽流感病毒[7]等多項研究結果，但在這方面的後端分析還有儀器限制。這些分析儀器體積龐大且昂貴，或需要長時間的檢測，甚至須具備專業的相關操作技術。因此，將阻抗量測晶片整合成一個小型的可攜式系統，降低成本，搭配簡易操作介面，改善傳統缺點，對生物晶片分析會有相當大的助益。

統整上述研究，生物量測的可攜式裝置在這塊領域中，是許多研究學者嚮往的目標，也間接奠定了未來市場價值，若廣泛應用在病情診斷方面，一定能大幅降低醫療成本。因此本研究目的如圖 2 所示，開發一套可攜式的居家阻抗量測裝置，配合病患所使用的免疫晶片種類，讓病患可自行在家進行生物阻抗之量測。本裝置可達到即時量測與分析，並能將測到的阻抗值傳送至電腦，透過使用者界面將病患資訊上傳至雲端資料庫，並且搭配了讀卡機讀取病患的健保卡 NHI(National Health Insurance) IC Card 讀取病患個人資料進行身份確認，除了提升便利性外，也能降低資料出錯的機會。若病患測量資料有問題，雲端系統可以透過簡訊或 E-mail 通知臨床人員，醫生也能透過使用者界面抓取資料庫資料，觀看病患之量測狀況，並可匯出統計圖表方便觀看，如有狀況可以通知患者到醫院進行進一步之檢查，降低醫療成本與病患舟車勞頓的時間。

參、研究方法

系統流程可分為感測、攜帶式阻抗量測端、雲端資料庫及量化分析統計四個部分，如圖 3 所示。生物晶片在有很多種樣式，其量測流程大多是以去離子水(DI Water)環境下的阻抗 Z_0 ，與放置待測物後的 Z_1 進行差異分析(圖 3A)，這部份依據不同的生物晶片有不同的計算公式，因此不在本研究討論的範圍。

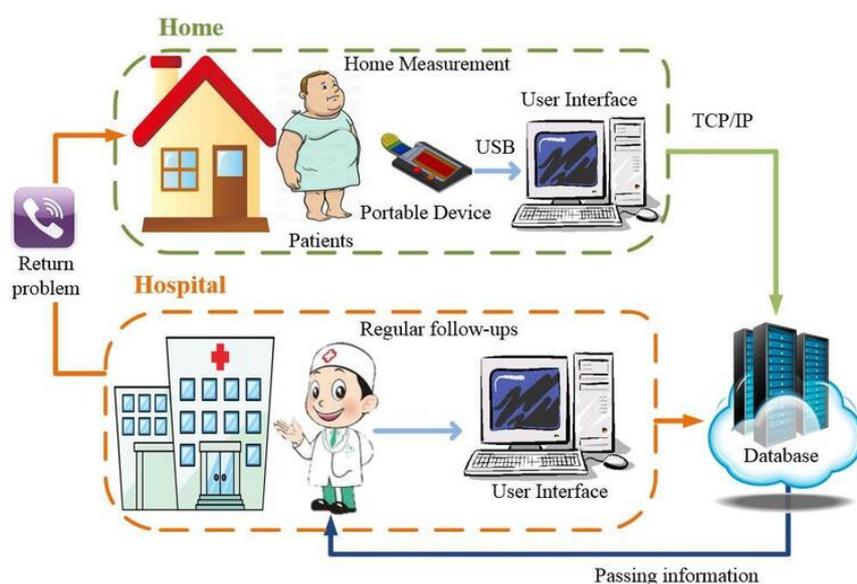


圖 2 可攜式居家量測裝置搭配雲端技術示意圖

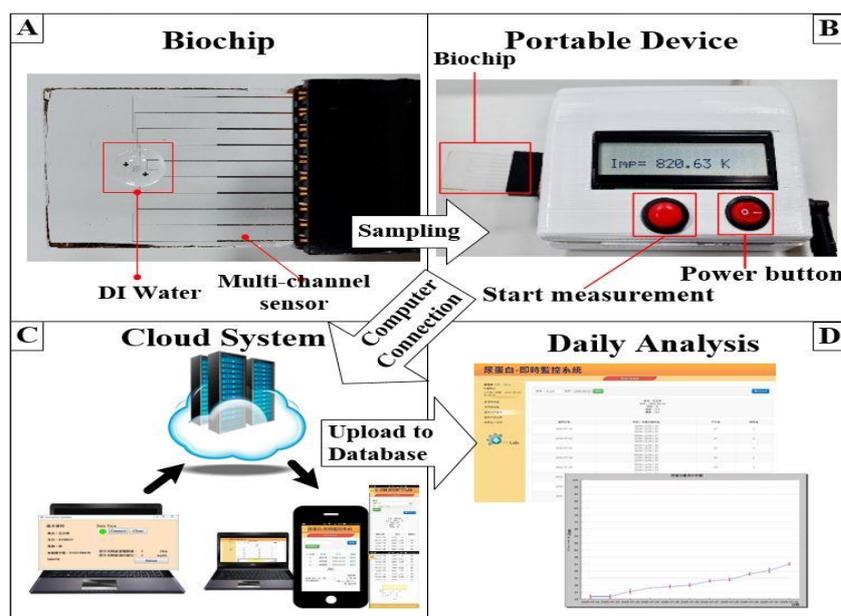


圖 3 整體可攜式裝置功能示意圖

肆、研究方法

系統流程可分為感測、攜帶式阻抗量測端、雲端資料庫及量化分析統計四個部分，如圖 3 所示。生物晶片在有很多種樣式，其量測流程大多是以去離子水(DI Water)環境下的阻抗 Z_0 ，與放置待測物後的 Z_1 進行差異分析(圖 3A)，這部份依據不同的生物晶片有不同的計算公式，因此不在本研究討論的範圍。本研究所設計的系統在計算最終資料後，除了能將數據顯示於 LCD 外，也能連接電腦上傳到雲端資料庫，提供不同的使用者觀看(圖 3B、圖 3C)，如病患家屬或醫療人員。雲端資料庫的內容，可以利用折線圖的方式讓使用者更容易瞭解，如圖 3D 所示。圖表中會有警告標示表示量測到的生物阻抗有異常的情況，系統會直接警告用戶與醫生。其中數據資料也分為每天報告及每月報告，日報或月報產生的折線圖能夠更清楚的讓用戶了解自身的健康狀況。如果有發現量測到的數據有長時間的異常現象，系統也能夠自動提醒醫護人員。

一、MCU 程式設計架構圖

設備開機後進行初始的動作，因量測時 AD5933 需由一校正電阻與待測值進行比較，此時由 MCU 控制第一顆繼電器，開啟通道一初始校正電路，並傳送量測信息至 AD5933 進行量測，所得之結果值回傳至 MCU 進行運算，經計算結果如不符合量測範圍內的設定值，則微處理器將切換其他繼電器(relay)測量，直至符合量測範圍的設定值。使用這樣的模式可以切割成多段，並能依初次結果找尋下一較可能的區間，所以並不需要每個範圍都嘗試。本研究所使用的設計是區隔成三段，其程式架構如圖 4 所示。

二、免疫晶片之阻抗量測

本研究所使用的阻抗量測方式，主要以容抗和阻抗的綜合表現值為主，因此量測時需經由高頻弦波作為測量時的基準，本研究以 10kHz 為主要的量測基準訊號，藉此測出其阻抗值 $Z(f)$ 。未來量測到的阻抗可以與資料庫比對，分析出量測者的數值關係，其量測條件如圖 5 所示，阻抗在不同頻率所造成之變化，圖之所以呈現拋物線狀，為容抗值所影響，當頻率低於 1MHz 時，電感值遠低於電阻與電容 故在量測時以純容抗和阻抗為主。

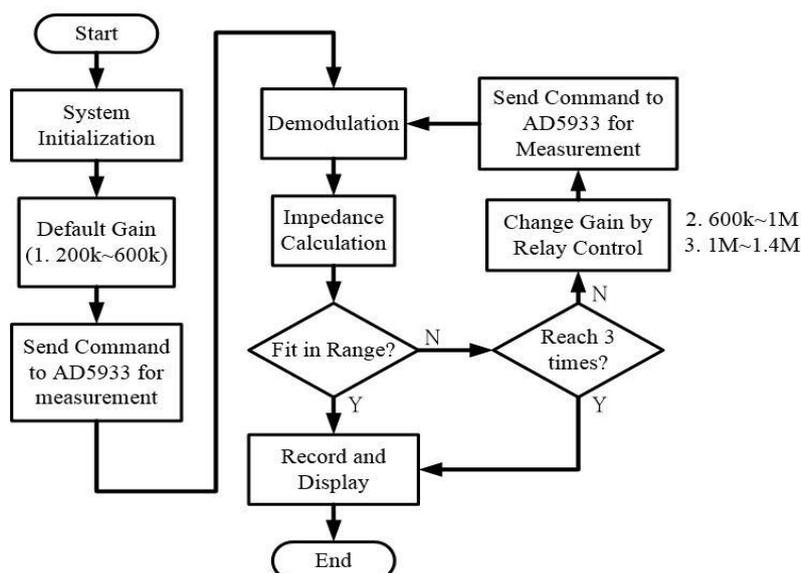


圖 4 程式設計之系統方塊圖，其中通道 1~3 分別為增加量測範圍所設計

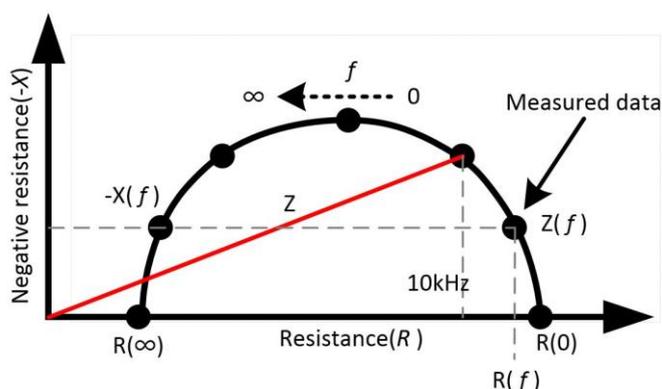


圖 5 Cole-Cole 圖與量測值條件

三、阻抗量測 IC 與自我校正

阻抗量測 IC 選用 Analog Devices AD5933，其主要優點為體積小、精準度高與省電之優勢，輸出頻率最高可達 100kHz，適用於本研究之頻率使用範圍。介電泳免疫晶片阻抗量測範圍約為 200kΩ~1.3MΩ，在 AD5933 可量測範圍內，透過額外電路可進行大範圍之精準量測。由於 A5933 內部直接將資料數位化，於後端之應用將更加方便。量測 IC 藉由內部或外部振盪器作為元件之驅動，量測信號經內部數位合成(Direct Digital Synthesi, DDS)產生所需之 27 BIT 正弦波模擬信號，再經由數位類比轉換(Digital to Analog Converter, DAC)調整其電流與振幅大小並送出採樣信號，不同頻率電流經過待測物與回授校正(RFB)電阻後，所得到之電壓也將隨之改變，信號經待測物後回到接收端，透過可控制增益放大器(Programming Gain Amplifier, PGA)可調整其放大倍率 1 倍或 5 倍，再經類比數位轉換器(Analog-to-digital converter, ADC)轉換，後經離散傅利葉轉換(Discrete Fourier Transform, DFT)得到阻抗，如圖 8 所示。首先利用公式 1 算出設備初始每個通道之增益數值(Gain Factor)，再透過增益值與標準待測物進行回歸線之運算，如公式 2[8]。

$$Gain\ Factor = \frac{1}{\frac{Impedance}{Magnitude}}$$

(1)

$$Impedance = \frac{1}{Gain\ Factor \times Magnitude} \tag{2}$$

本研究所設計之自我校正(Self-Calibration)功能是由四組開關繼電器加上精密電阻來實現。設備量測之前可以計算出最佳增益值，以避免當前環境因素造成的量測誤差，如濕度、溫度；而另一方面是依據回授校正(RBF)的結果，智慧的切換增益電阻找到待測物的最佳增益電阻，以這種方式實現無須手動控制開關就可以大範圍的阻抗量測，如圖 6 所示。

AD5933 如要進行精準量測，回授校正(RBF)的回饋修正就顯得相當重要，當初初始晶片阻抗與增益固定時，系統程式會根據待測阻抗的大小來調整回授校正的阻值，除了能讓輸出更加穩定外，也能控制在最佳的 ADC 輸入範圍。如果回授校正的阻值過小，會大幅提高 ADC 時的信號雜訊比(Signal-to-noise ratio, SNR)，從而影響測量的準確性。由於生物晶片的阻抗範圍變化相當大(200kΩ~1.3MΩ)，因此設計時以 3 個範圍來做自動切換與優化量測，包含 300kΩ(200kΩ~600kΩ)、620kΩ(600kΩ~1MΩ)與 1MΩ(1MΩ~1.4MΩ)。Relay 開關切換選用 9117 Miniature SIP Relays 此類微型繼電器，優點為體積小、切換速度快，可耐壓 5V、工作電壓為 3.75V，此繼電器交由 MCU 來控制進行開關之動作，當繼電器線圈導通後，使測量信號通過該繼電器開關，AD5933 啟動量測並將阻抗數據並回傳微處理器，判斷是否為範圍內之阻抗值，若不是則控制下個繼電器開關並進行量測，如圖 7 所示。

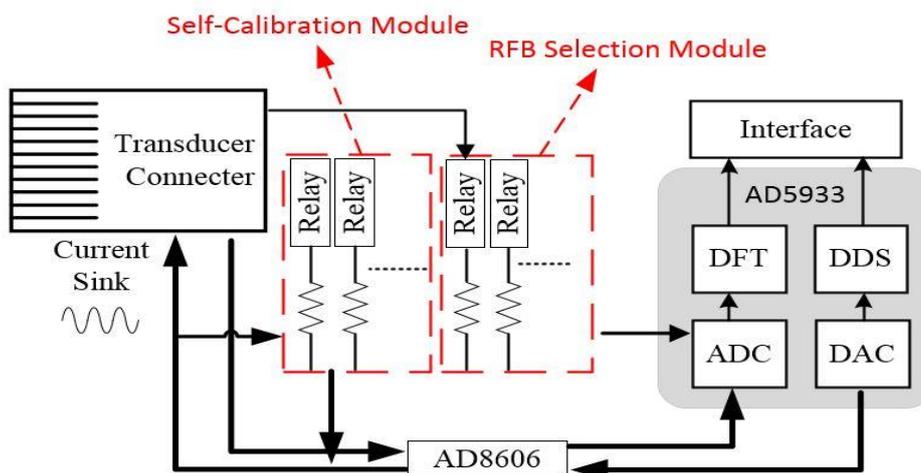


圖 6 回授校正(RBF)、自我校正(Self-Calibration)功能架構圖

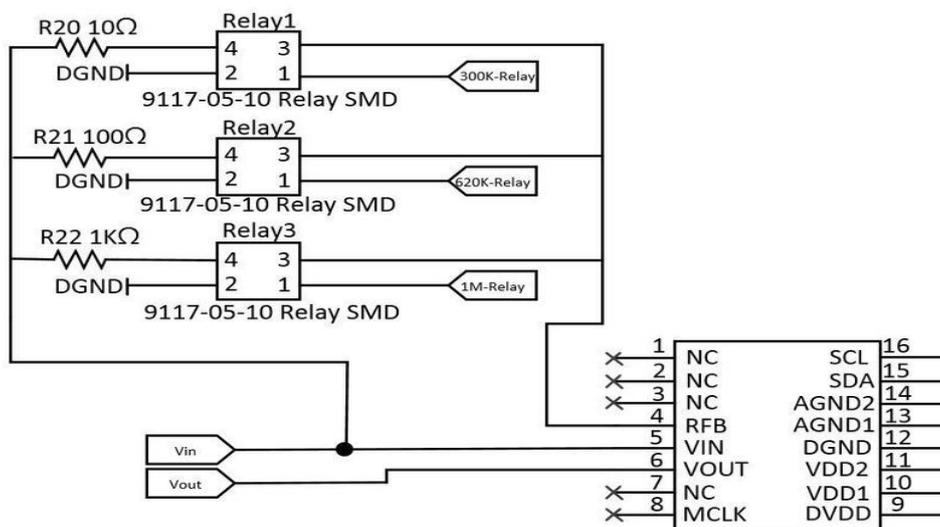


圖 7 回授校正(RBF)切換之電路圖

四、控制放大電路

此外，為了提高可攜式系統對抗外在雜訊與繼電器切換時所產生的干擾，本系統搭配前置放大電路來提高訊號的穩定性。首先利用兩顆差動放大器(Analog Devices AD8606)為核心，設計成兩個電壓隨耦器(Voltage follower)，如圖 8 中的 A1、A2，目的為改善訊號的輸入阻抗，整體提升系統整體的穩定性。

五、連接雲端資料庫

由於本系統希望以居家使用為主，一般檢測需至醫院就診或將檢體送至醫院進行檢驗，這會花費病患大量的額外時間；然而居家使用時，系統輸入對一些不熟悉電腦或一般使用者會有些困擾。為降低使用的隔閡，本裝置額外搭配了健保卡讀取裝置，能進行使用者身份確認與網路即時分析的動作。此裝置藉由讀卡機讀取使用者的健保卡資訊，當使用者使用量測後完後將健保卡插入讀卡機後，系統會自動顯示使用者資訊，並透過阻抗裝置的 USB 之設計，可將量測結果簡單的傳送至電腦端，再由電腦端進行個人資料與量測結果上傳至雲端資料庫中，使用者完全不需手動輸入任何資訊，提高使用上的便利性與使用意願。醫生可於資料庫中，檢視每位受測者之量測結果與範圍時間內受測者之量測資訊變化來判定受測者是否需要至醫院進行進一步的檢查。另外資料庫建有自動警示之功能，如醫生未於固定時間上線檢視，且受測者已多次量測結果超標，系統將自動通知病患主動聯絡醫生進行問診，落實早期發現，早期治療，預防可能發生的疾病，其雲端系統架構如圖 9 所示。

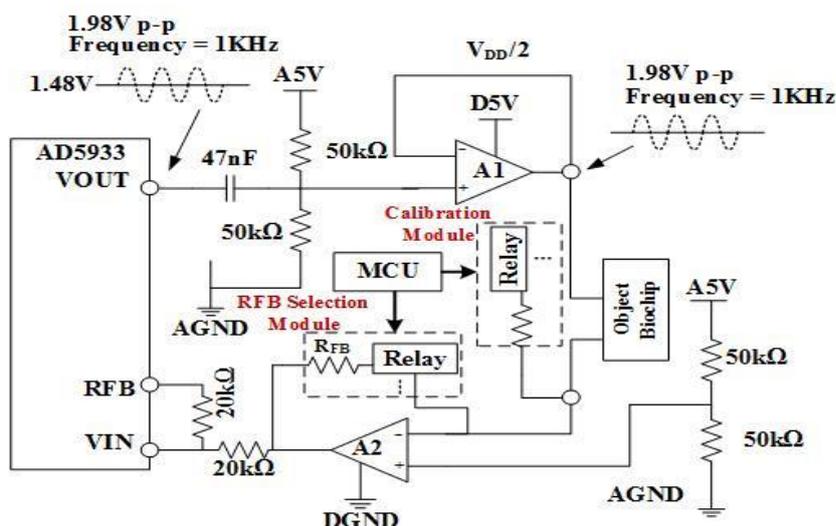


圖 8 前置放大器與校準電路圖



圖 9 雲端系統架構圖

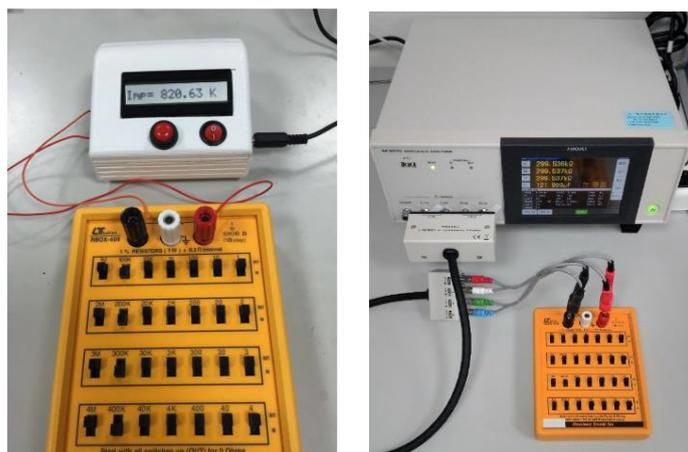


圖 10 右圖使用 LCR Meter 對電阻箱進行量測，左圖使用手持裝置進行裝置精確度之測試

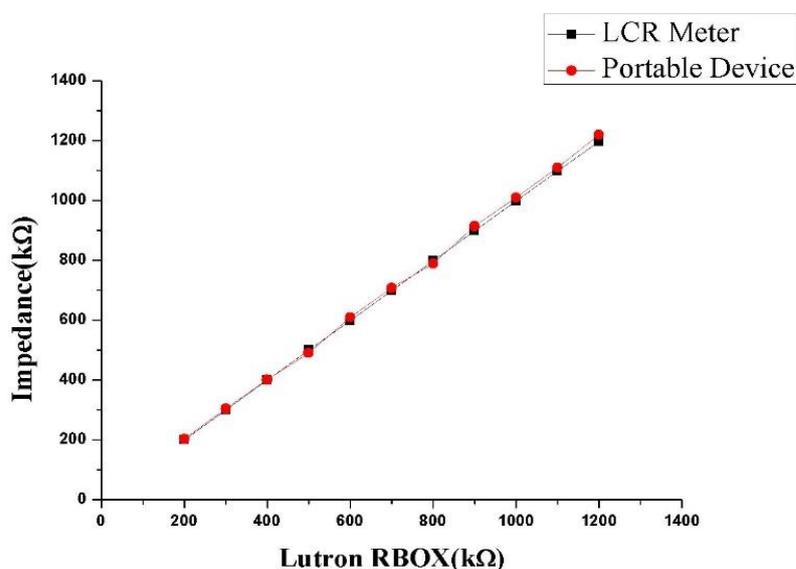


圖 11 可攜式量測裝置測量電阻箱與 LCR Meter 精確度之測試比較表

伍、結果與討論

一、裝置阻抗量測精準度測試

量測標準電阻箱，與 HIOKI IM3570 LCR meter 進行精確度之比較，如圖 10 所示，因搭配免疫分析晶片，範圍約為 200kΩ 至 1.2MΩ，為確保量測資訊正確，可攜式量測裝置量測前需先使用標準電阻進行設備之校正，本研究之設計校正電阻為 300kΩ、620kΩ 與 1MΩ 使系統運算出其增益值，再使用此增益進行回歸線校正，在 MCU 做校正與顯示。本實驗測試以震盪器在 1KHz 的震盪頻率下進行阻抗量測，比較結果如圖 11 所示。其比較結果顯示，本裝置與 LCR meter 所量測到的結果並無較大的差異，可證明本裝置的精準度相當高。

二、使用者介面與雲端連接成果

使用者界面設計於一開始開啟程式後，程式會判斷裝置是否連接，若一切正常則會自動讀取健保卡之資料(如圖 12 所示)，並與雲端系統連接與溝通，判斷使用者是否有權進入，通過後則顯示歡迎詞並進入系統。量測完後，在使用者確認資料無誤即可將結果與日期自動記錄於雲端系統上。如果系統未偵測到阻抗裝置，則會出現提示畫面提醒訊息。在測試中發現，這樣的方式除了可大幅降低使用的時間與提

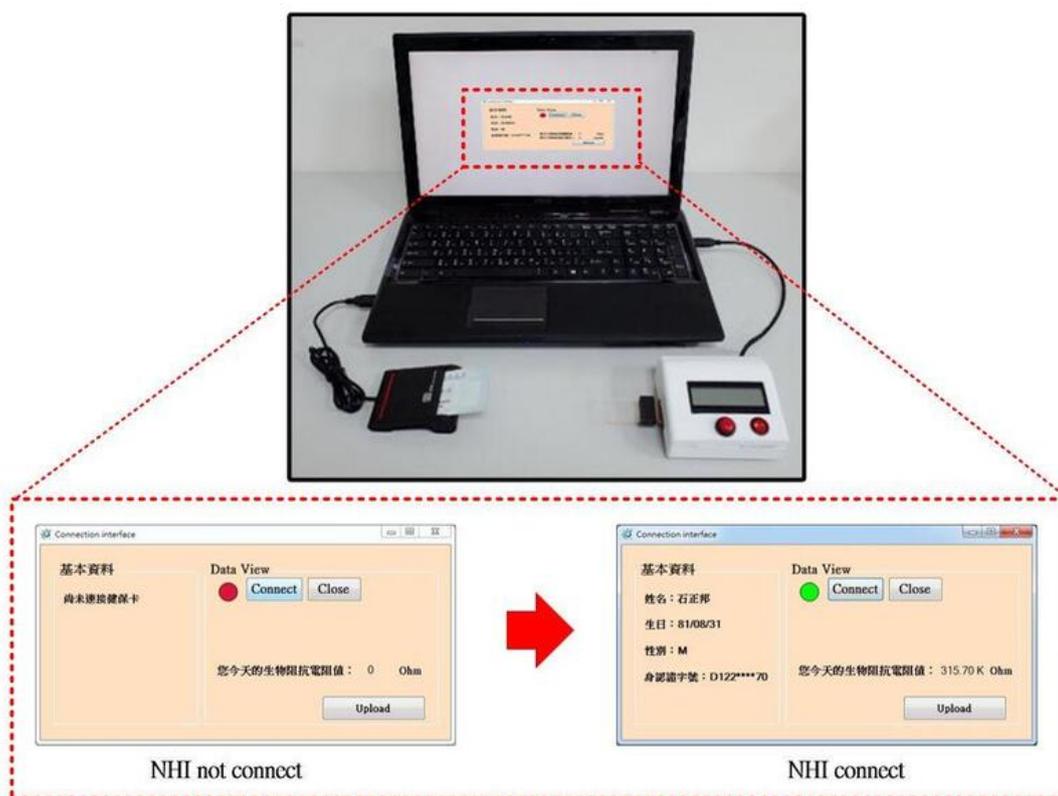


圖 12 可攜式量測系統連接健保卡示意圖 (左為沒讀取到健保卡與裝置情形, 右為健保卡插入後與連結至裝置)



圖 13 可攜式量測雲端系統量測界面圖

高使用意願外，因透過健保卡使用，可避免多人使用後資料的錯亂，並能對特定資料的搜尋有更明確的依據。這樣的方式未來跟健保資料庫連結更加簡單，方便醫院後續處理病患資料。此外，雲端資料庫提供簡易的圖表與可設定的閾值，方便醫療人員可透過雲端系統追蹤病患資訊(如圖 13 所示)，圖 13(a)為將量測到的結果按照日期與量測時段做為分類，如有異常將會有警示圖示，圖 13(b)為將量測到的數據用圖表作為顯示，能讓醫生更清楚了解病患的身體近況，減少醫療上的死角。

陸、結論

本研究所開發之裝置以居家使用為概念出發點，整合阻抗量測模組、健保卡讀取與雲端系統等周邊功能，成功完成一套可攜式居家生物晶片阻抗量測裝置。實驗結果顯示，電阻箱的阻抗量測誤差範圍在 3% 以內，也能自動連接進行身份判讀與連接雲端設備，提供遠距監控、追蹤等功能。本系統未來可搭配

生物晶片進行居家的量測，將來將繼續改善裝置量測範圍與精確度，期望與其他成熟生物晶片進行搭配，提升使用範疇並實際運用於病患的居家量測中。醫療雲是目前的醫療趨勢，利用雲端資料庫，醫生可以更方便追蹤、提醒及統計病患身體狀況，除了提高醫療品質與效率外，也能減少病患舟車勞頓之苦，降低醫療成本。

參考文獻

- [1] T. Ruckstuhl, A. Walser, D. Verdes and S. Seeger. (2005). Confocal Reader for Biochip Screening and Fluorescence Microscopy, *Biosensors and Bioelectronics* 20, 1872-1877
- [2] O. P. Kallioniemi. (2001). Biochip technologies in cancer research, *Annals of medicine*, 33(2), 142-147.
- [3] 路光暉 (2004/10/25-26)。生物晶片在防疫檢疫害蟲鑑定上之應用，pp.119-125，**植物重要防疫檢疫害蟲診斷鑑定研習會(四)**，臺灣台中市。
- [4] S. L. Tsai, M. K. Chen, M. H. Wang and L. S. Jang. (2013, March). EIS algorithm based on single-cell impedance system. In Orange Technologies (ICOT), pp.115-118, *2013 International Conference on IEEE*, Tainan, Taiwan.
- [5] C. H. Huang, Y. H. Liao, C. M. Chu, J. C. Chou, Y. J. Lin and Y. H. Nien. (2015/6/1-4). Analysis of different dye-sensitized solar cell models by electrochemical impedance spectroscopy, pp.29-32, *Electron Devices and Solid-State Circuits (EDSSC), 2015 international conference on IEEE*, Singapore.
- [6] J. Jiang, X. Wang, R. Chao, Y. Ren, C. Hu, C. Xu and G. L. Liu. (2014). Smartphone based portable bacteria pre-concentrating microfluidic sensor and impedance sensing system. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 193, 653-659.
- [7] B. H. Zhang, R. H. Wang, Y. X. Wang and Y. B. Li. (2013/11/3-6). A portable impedance biosensor for detection of multiple avian influenza viruses, pp.1-4, *In SENSORS, 2013 IEEE*, Baltimore, MD, USA.
- [8] Analog Devices (2005). Datasheet AD5933, retrieved from: <http://pdf1.alldatasheet.com/datasheet-pdf/view/99319/AD/AD5933.html> (2015/10/31)