

向疾病疼痛 Bye Bye 臺大跨領域研究團隊研發生醫晶片 預估 2012 年全球生醫半導體市場將達 46 億美元

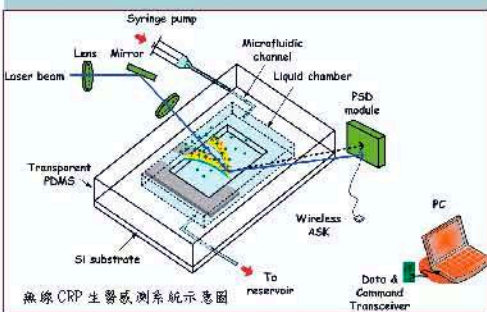
想像一下，在不久的將來，你只要記得帶手機，就可以隨時知道自己的身體狀況，甚至可以治療疾病和疼痛！有了臺大研究團隊所研發的「生醫晶片」，這已不是天馬行空的幻想。近幾年來，結合微電子、微機械、生命科學和生物訊息的綜合產物——「生醫晶片」，是科技界最熱門的研究領域之一。根據市場預估，全球生醫半導體的市場規模，在 2012 年將到達四十六億美元，成為半導體產業另一個成長動能，連全球第一大 IC 設計公司高通 (Qualcomm) 也已投入大量研發資源，看好未來生醫晶片的發展潛力。

要成功研發出生醫晶片，必須具備 IC 設計、微機電技術以及生醫知識，因此跨領域的整合能力即為最關鍵也通常是最困難的一點。臺大電子所所長呂學士所帶領的研究團隊，過去幾年致力於生醫系統晶片的研發，陸續和臺大工學院、醫學院及醫師跨領域合作，已成功研發出各種生醫晶片，其傑出的研究成果已有三篇發表在 IC 設計最高殿堂的國際固態電子電路會議 (ISSCC) 中，並獲得國內外媒體的大幅報導。是目前臺灣在 ISSCC 中，發表最多生醫晶片相關論文的學者，以下將介紹三項主要相關研究成果。

全球第一個無線蛋白質檢測晶片 無線 C-反應蛋白感測器

心血管疾病已成為各先進國家的頭號殺手。因此，若能針對此類疾病進行隨時檢測診斷，就可以避免許多悲劇的發生。近年來發現血液中 C-反應蛋白 (C-Reactive Protein; CRP) 一種臨床醫學發炎指標濃度與心血管疾病有相當程度的關聯，是檢驗此類疾病的新指標。然而，傳統的 CRP 檢測機臺體積很大且檢測時間較長，不適用於即時監測上。

針對 CRP 檢測的隨身微小化，臺大電子所呂學士、應力所黃榮山以及臺大醫院周適寬醫師跨領域合作，突破無線與生醫感測技術結合間之障礙，開發出一米粒般大小之無線 C 反應蛋白感測器。利用與 CMOS 相容之微機電製程技術，整合 CRP 懸臂探測感測器與無線生醫系統單晶片 (SoC)，將所感測的 CRP 濃度訊號，以無線方式成功傳輸至個人電腦或 PDA 中 (見圖 1)，提供一小體積、低成本和即時快速的 CRP 檢測方法。此乃臺灣於 ISSCC 中第一篇生醫相關論文，亦為全球第一個無線蛋白質檢測晶片。



植入式 CMOS 釋藥系統單晶片 (SoC)

即使我們有能力隨時感測生理資訊並檢測出疾病，但面臨一些像是心臟病等突發性心血管病，若無法給予第一時間的治療，很可能造成無可彌補的遺憾。傳統吃藥或是打針的方

式，一來需要經過身體的循環系統才能到達患部；二來可能需要專業的醫療人員到場，容易因此喪失了治療的黃金時間。

有鑑於此，臺大電子所呂學士、機械系楊耀州、醫工所林啟萬以及臺大醫院王堯弘醫師合作開發全球第一個 CMOS 釋藥系統單晶片 (SoC)，具備植入人體提供藥物釋放的功能，能藉由精密的控制來提升藥物治療的效果。此植入式 CMOS 系統晶片集合了眾多無線控制/驅動電路，以及一個藥物傳遞陣列 (drug delivery array)。晶片可釋放如 nonapeptide leuprolide



acetate、硝化甘油等藥物，可應用於局部診斷或是癌症的治療，也可為心臟病患者提供即時處置。此微型系統能透過微創手術植入人體，所具備的無線功能也可讓醫療人員對病患進行非侵入性的即時治療。此系統晶片將提供在成本、尺寸與功耗條件上均優於現有的技術方案，以標準 0.35 微米 CMOS 製程技術生產，晶

研發團隊左起電機系楊耀州教授、醫工所林啟萬教授、電子所呂學士所長、應力所黃榮山教授

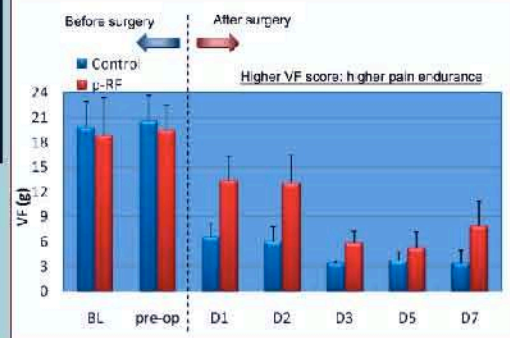


片面積為 1.77mm x 1.4mm。此項成果為 2009 ISSCC solicited invitation paper，且於 2009 年二月發表。發表時，即引起美國 EE Times 強烈關注並以「Implantable Drug Delivery SoC shows promise」為標題，大幅報導，如左圖所示。

CMOS 植入式止痛系統單晶片 (SoC)

神經電刺激療法已被證實對二十餘種神經功能失調疾病具有確切的療效，且其安全可逆。而脈衝式射頻 (Pulse Radio Frequency, PRF) 電刺激是目前介入性疼痛治療的一種新方法，主要是利用脈衝式射頻電刺激去刺激神經傳導路徑上的神經元細胞以達成有效阻斷疼痛的目的，且病人並不會因此喪失其他行為能力。

然而目前臨床上一次刺激止痛療效僅可維持三到六個月療效，其疼痛感會漸漸恢復，所以患者必須不斷回診做同樣的治療程序。且其



Von Frey 疼痛指數測試結果，VF 值越高表示越不易感到疼痛

使用之刺激電極僅能單次使用且成本昂貴，造成醫療上的負擔。

因此，臺大電子所呂學士與醫工所林啟萬結合臨床上所使用的脈衝式射頻電刺激方式刺激傳導疼痛的背根神經節 (Dorsal Root Ganglion, DRG)，開發一不帶電池的微型可植入式止痛 CMOS 系統單晶片 (System-on-a-Chip: SoC)，可提供一個不需要電池、體積小、成本低、低電壓 (3.3V) 且可一直使用的植入式神經刺激系統方案。其已實際真正植入老鼠體內測試，當外部 RF 波源接近老鼠時，老鼠體內藍光 LED 燈會亮，代表電源成功耦合至體內晶片。

此止痛晶片於接收來自外部之無線電源後，會產生脈波刺激老鼠的背根神經節 DRG (Dorsal Root Ganglion) 之神經，以達到止痛功能。將老鼠分實驗組及控制組執行實驗後，發現經本晶片刺激後之老鼠真的較不會覺得疼痛 (如如上圖 Von Frey (VF) 疼痛指數實驗值所證實。本研究已發表在今年的 ISSCC 並受到國內外媒體的大力肯定。

這些目前還在實驗室階段的生醫晶片技術，再過不了多久，就會正式進入到日常生活中，將大大改變過去慣常的醫療習慣，並可提升病患者生活品質。

臺大團隊榮獲第六屆 ACM ISPD 國際積體電路時脈網路合成研發競賽第三名

臺大電子研究所與電機系於電子設計自動化領域再創佳績！日前在美國加州舊金山舉辦的「ACM 國際積體電路實體設計會議」(ACM International Symposium on Physical Design) 公布為期三個多月的「ACM ISPD 高效能時脈網路合成研發競賽」(High Performance Clock Synthesis Contest) 最終結果，臺大電子所與電機系張耀文教授和電子所博士生施信瑋、碩士生李緒頡與博士生何冠賢等同學所研發的 NTUclock 積體電路時脈網路合成器獲得了第三名的榮耀！

「ACM ISPD 國際積體電路實體設計研發競賽」是由全球研究計算機科學與電機電子工程的權威學會 ACM (Association for Computing Machinery) 所舉辦。此競賽於 2005 年首辦，至今年為第 6 屆，每年 12 月委由 IBM 公司公布研發競賽題目，2 月繳交研發成果和軟體系統，今年由 IBM 和 Intel 等公司共同提供測試電路，並測試參賽隊伍所繳交的軟體系統。最後於 3 月假年度「ACM 國際積體電路實體設計會議」公布競賽結果。每年競賽題目皆為當今產學界研究積體電路實體設計流程中的重要主題，從最開始兩屆的擺置 (Placement) 競賽、接續兩屆的全域繞線 (Global Routing) 競賽，到最近兩屆的時脈網路合成 (Clock Network Synthesis) 競賽，皆吸引世界各地的頂尖研究團隊參賽，希望能對目前產學界遇到最棘手的實體設計問題研發出解決方

案。六年來，此競賽已成為電子設計自動化領域的年度盛事，每年競賽題目皆帶動相關領域的研究熱潮，而競賽結果亦吸引產學界的高度關注，並獲半導體工業最重要的「電子時報」(EE Times) 等媒體的報導。

今年競賽的題目為高效能時脈網路合成，時脈網路是積體電路晶片同步系統運算的訊號控制核心，其設計品質直接決定晶片的效能。今年競賽效能要求高達 2 至 3 GHz 的全晶片時脈和超過 133 GHz 的區域時脈，同時要處理對各種電路元件製程變異所造成的誤差，以確保晶片在高速運算下的各種需求，此研發技術可直接應用於當今高速晶片的設計，例如微處理器和高速網通晶片等。本屆競賽從 2009 年 12 月公佈競賽題目與規則開始，至 2010 年 2 月中旬繳交研發成果為止，歷時約三個月的時間。參賽團隊所研發設計的時脈網路合成器需有效針對 8 組先進晶片測試電路 (5 組由 IBM 公司提供，3 組由 Intel 公司提供) 做最佳的時脈網路設計，依時脈網路合成器在考慮製程變異下的時脈延遲範圍大小 (即電路同步的時間誤差) 來區分高下。競賽結果並由 IBM 所提供的程式評分，分別對 8 組設計作排名後，排名總和較小的隊伍獲勝。本屆的參賽隊伍有來自亞洲、美洲和歐洲的 22 個團隊，不僅涵蓋各知



名學府，更有兩岸三地和臺灣的臺、清、交、成等頂尖學校參與。

臺大電子所的研究團隊成員有學生施信瑋、李緒頡、何冠賢，和電子所與電機系張耀文教授，其團隊所設計的時脈網路合成器獲得本屆競賽的第三名優勝 (winner)；另外兩隊優勝隊伍為美國密西根大學與香港中文大學的研究團隊 (第四名為美國普渡大學的研究團隊)。值得一提的是，積體電路實體設計領域最受注目的三大主題為擺置、繞線與時脈網路合成，此競賽舉辦至今恰涵蓋此三大研究主題，而臺大與本校電子所張耀文教授研究團隊為全球唯一獲獎於此三大主題的學校與團隊，該團隊於此競賽更累計獲獎四次並蟬聯近三屆優勝，為此競賽最佳紀錄保持單位，足見臺大在電子設計自動化領域的重要地位 (此會議網站為 www.ispd.cc)。