

本人的 CMOS MEMS 實驗室致力於發展新型高感測度之機械式感測器/生醫感測器及微機電振盪器，各項研究皆具有其特色，稍後會逐一介紹。舉例而言，我們是世界上兩個團隊之一在同時期呈現以 CMOS 電容式超音波感測器做三維光聲成像。我們所開發的 CMOS 阻抗/電容式及離子電晶體兩種生醫感測器皆能呈現接近於 femtomolar 的極佳感測解析度，與同領域先進研究並駕齊驅。我們是學術界首先以液晶玻璃基板薄膜電晶體技術開發光學式及電容式生醫感測器。我們是學術界首先以鎖相迴路為主的振盪迴圈來製作呈現 CMOS 振盪式感測器陣列以提供多點資訊量測，優於以傳統回授製作的單一振盪式感測器。我的博士生與聯電及晶片設計中心合作，首次呈現以晶圓級 0.18 μm CMOS 製程製作電容式微加速度計。

目前我們仍積極投入 CMOS 微機電研究，研究主題包括：(一) 應用於呼吸監測的微加速度計、微麥克風、及微流量計的開發（與黃柏鈞教授等合作之國家型晶片計畫）；(二) 二維超音波成像照相機與應用於光聲成像之 0.18 μm CMOS 超高感測度超音波感測器(國科會計畫)；(三) 應用於中醫脈搏感測之 CMOS 電容式壓力感測器陣列（與成功大學電機系羅錦興教授合作）；(四) 具回授控制之二維微驅動/感測鏡面應用於攜帶式雷射掃描微投影；(五) 在液體操作之電容式微機電振盪器應用於生醫感測。以下將出版論文歸納為兩類：(一) 微機械感測器及振盪器；(二) 微生醫感測器，並對其重要性逐一介紹。

微機械感測器及振盪器

1. 用作光聲成像之 CMOS MEMS 電容式超音波感測器

論文發表：

1. P. K. Tang, B. H. Wang, M. L. Li, and M. S.-C. Lu, "Design and characterization of the immersion-type capacitive ultrasonic sensors fabricated in a CMOS process," *J. Micromech. and Microeng.*, vol. 21, no. 2, 025013, Feb. 2011.
2. M. L. Li, P. H. Wang, P. L. Liao, and M. S.-C. Lu, "Three dimensional photoacoustic imaging by a CMOS micromachined capacitive ultrasonic sensor," *IEEE Elec. Dev. Lett.*, vol. 32, no. 8, pp. 1149-1151, Aug. 2011.
3. P. K. Tang, P. H. Wang, M. L. Li and M. S.-C. Lu, "Design and characterization of the immersion-type capacitive ultrasonic sensors fabricated in a CMOS process," EUROSENSORS XXIV, pp. 669-672, Linz, Austria, 5-8 Sept., 2010.
4. M. L. Li, P. H. Wang, P. L. Liao, and M. S.-C. Lu, "Three dimensional photoacoustic imaging using a monolithic CMOS MEMS capacitive ultrasonic sensor," *16th Int. Conf. on Solid-State Sensors, Actuators, and Microsystems* (Transducers 2011), pp. 92-95, June 5-9, Beijing, China, 2011.

5. P. L. Liao, P. H. Wang, M. L. Li and M. S.-C. Lu, "A CMOS MEMS Capacitive ultrasonic sensor array for three-dimensional photoacoustic imaging," *26th IEEE Int. Conf. on Micro Electro Mech. Syst.*, Taipei, Taiwan, Jan. 29 – Feb. 2, 2013.

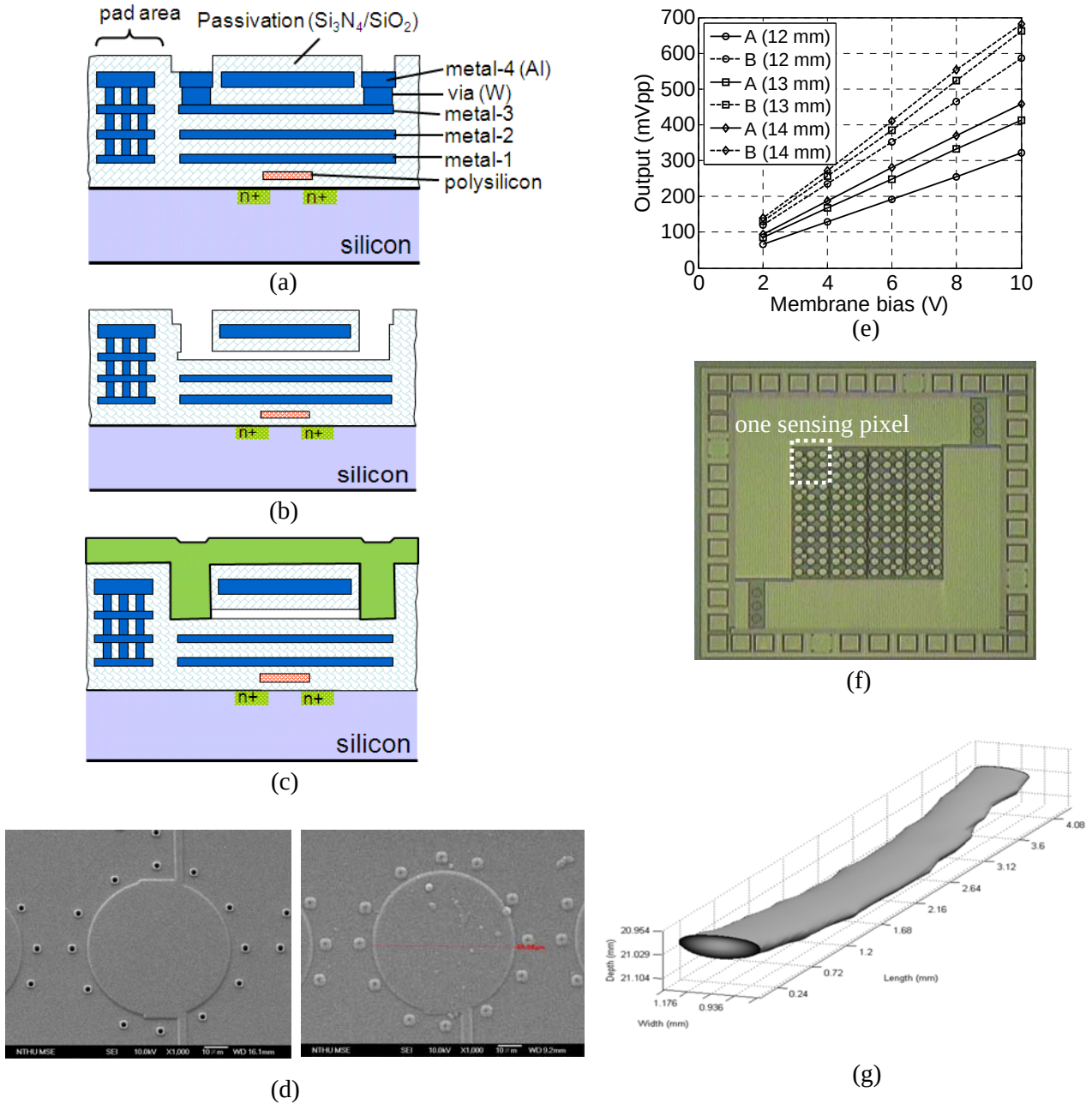


Fig. 1-1: Post-CMOS fabrication: (a) Completion of CMOS; (b) Sacrificial metal etch; (c) etchant holes sealed by silicon dioxide or parylene. (d) un-sealed and sealed sensing devices. (e) Measured maximum peak-to-peak output values with respect to membrane dc biases. (f) Micrograph of the 4×4 capacitive ultrasonic sensor array. (g) Produced 3D photoacoustic image of a hair by the CMOS MEMS sensors.

早在 19 世紀電話發明人亞歷山大·貝爾在進行長途聲音傳輸試驗時，發現當被調制過的太陽光照射於薄圓盤時會發出人耳可以察覺的聲音，此即為光聲效應的發現。在醫學上，光聲成像係藉由雷射

光源注入脈衝至生理組織，所注入的能量經組織吸收而產生熱，導致組織產生熱彈性擴張而產生超音波(壓力波)發射於體外。光聲影像結合光學與聲學性質，由於生物組織的聲波散射遠低於光散射，光聲影像相較於純光學影像擁有更佳的穿透深度。即時性的光聲造影可應用於腫瘤血管生長觀察、血氧濃度成像、腦造影等等，微小細胞、組織、直到器官都能成功成像。本團隊(與李夢麟教授合作)是全世界少數以 CMOS MEMS 電容式感測器研究光聲成像的團隊。

感測元件是以金屬濕蝕刻及鍍膜封閉蝕刻孔的方式製作[Fig. 1(a) to 1(c)]，鍍膜分 SiO_2 (type A) 及 parylene(type B) 兩種，Fig. 1(d) 所示為鍍膜封閉蝕刻孔前、後的圖片。搭配晶片上感測電路可大幅提昇訊號雜訊比，type A 和 type B 在水中的共振頻率分別為 8.8 和 5.8 MHz，Fig. 1(e) 為所量得訊號大小相對於 type A 及 B 感測電容之偏壓的關係，結果十分線性，感測度分別為 151.0 和 369.8 $\text{mV}_{\text{pp}}/\text{MPa}/\text{V}$ 。的等效噪聲的壓力，根據所測量的感測電路熱噪聲，在 1 V 偏壓時的等效噪聲壓力分別為 3.3 和 1.35 $\text{Pa}/\text{rt. Hz}$ 。

我們先以單一感測元件展示 3-D 光聲成像的可行性，使用碳纖維來評估我們的感測器的光聲成像能力和分辨率。在光聲成像的實驗中，我們以雷射脈衝照在樣品，CMOS 感測器所接收到由碳纖維發出的光聲信號被進一步放大然後數位化。我們以單一感測元件進行二維掃描來形成二維大孔徑陣列進行三維成像，以 2-D 合成孔徑聚焦技術用於光聲圖像重建，所測得的 -6 dB 的軸向及側向空間分辨率分別為 181 μm 和 448 μm 。

為增加成像速率，在之後的研究我們製作 4×4 CMOS 感測器陣列[Fig. 1-1(f)]來進行三維光聲成像圖，所測得的 -6 dB 的軸向及側向空間分辨率分別為 381 μm 和 1.3 mm。Fig. 1-1(g) 所示為頭髮的 3-D 光聲圖像。

2. CMOS MEMS 微電容式指紋感測器

論文發表：

1. J. C. Liu, Y. S. Hsiung, and M. S.-C. Lu, "A CMOS micromachined capacitive sensor array for fingerprint detection," *IEEE Sensors Journal*, vol. 12, no. 5, pp. 1004-1010, 2012.
2. Y. S. Hsiung and M. S.-C. Lu, "A CMOS capacitive pressure sensor chip for fingerprint detection," *16th Int. Conf. on Solid-State Sensors, Actuators, and Microsystems (Transducers 2011)*, pp. 24-27, June 5-9, Beijing, China, 2011.

電容式指紋感測器的製作一般可採固定式電極及受壓力之移動式電極陣列架構。前者易受到手指乾燥(電阻增加)影響而影響指紋成像，但製作較簡易，大部分電容式指紋感測器趨向採用此類型。移動式電極的製作較繁複，之前期刊文獻中僅有日本 NTT 團隊開發此類型，主要量測凹凸指紋所給予

感測器壓力而引起之位移的電容變化，優點是可避免手指乾濕度所引起靜電的影響。本研究的方向在於後者之類型，所開發的 CMOS MEMS 製程相對較簡易，能將電容式感測電路置於感測結構附近，降低寄生電容提昇訊號雜訊比。所製作 8×32 電容式掃瞄指紋感測器的電路架構如 Fig. 1-2(a)所示，Fig. 1-2(b)所示為所製作出的感測器薄膜，在感測電路後端我們搭配 8-bit SAR A/D converter 將感測訊號數位化，Fig. 1-2(c)為完整晶片圖。所製作出的 8×32 電容式掃瞄指紋感測器能成功感測手指凹凸細紋產生的電容變化[Fig. 1-2(d)]，解析度接近 400 dpi。

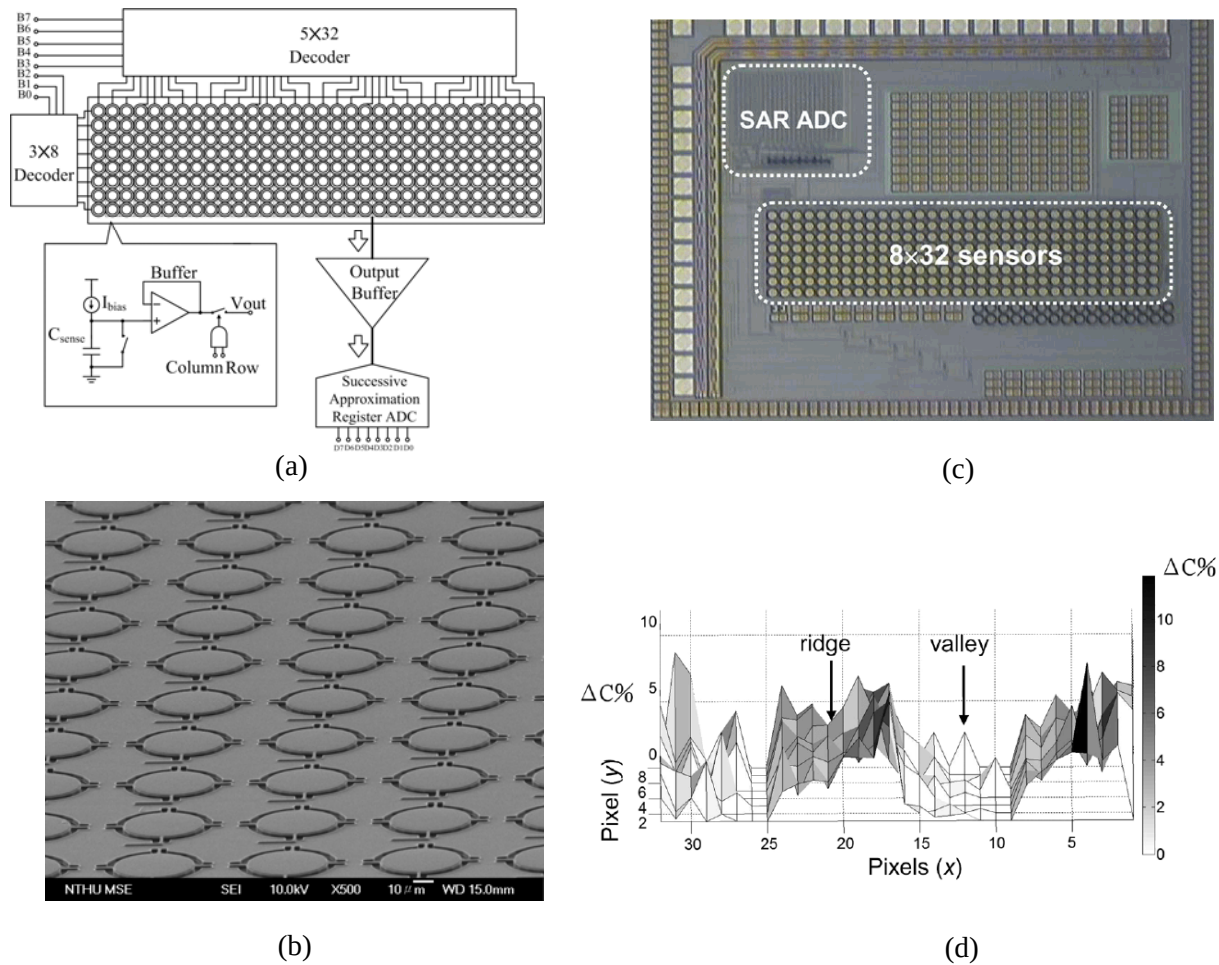


Fig. 1-2: (a) Architecture of the 8×32 capacitive fingerprint sensor array. (b) SEM of the sensing membranes. (c) Photo of the fingerprint sensor chip. (d) Detected capacitance changes corresponding to the ridges and valleys of a finger tip.

3. CMOS MEMS 鎖相迴路電路驅動之微振盪器及微質量感測器陣列

論文發表：

1. H. C. Li, S. H. Tseng, P. C. Huang, and M. S.-C. Lu, "Study of CMOS micromachined self-oscillating loop utilizing a phase-locked loop driving circuit," *J. Micromech. and Microeng.*, vol. 22, no. 5, 055024, 2012.
2. G. C. Wei and M. S.-C. Lu, "Design and characterization of a CMOS MEMS capacitive resonant sensor array," *J. Micromech. and Microeng.*, vol. 22, 125030, 2012.
3. H. C. Li, S. H. Tseng, P. C. Huang and M. S.-C. Lu, "A CMOS capacitive micromechanical oscillator driven by a phase-locked loop," *11th IEEE Int. Conf. on Sensors*, Taipei, Taiwan, Oct. 28-31, 2012.
4. G. C. Wei and M. S.-C. Lu, "A CMOS MEMS capacitive resonant sensor array utilizing a PLL-based oscillator loop," *17th Int. Conf. on Solid-State Sensors, Actuators, and Microsystems (Transducers 2013)*, June 16-20, Barcelona, Spain, 2013.

微振盪器(oscillator)的起振一般需在一回授架構下，補償迴路增益及相角以滿足 Baukhause criteria。經由一般相角補償，振盪器所能有效振盪的頻率範圍是有限的，因此製程變異造成振盪器振頻超出此有效範圍將會發生，而不會起振。但如有一鎖相迴圈(phase-locked loop, PLL)電路在振盪迴圈內時，可以更有效地提供大範圍的相位補償，擴大其頻率追蹤範圍而仍然維持振盪，這對設計振盪式感測器十分需要且有用。一般研究 MEMS 振盪器的團隊可能僅使用簡單傳統的相位補償(不用 PLL)、或用市售的 PLL 儀器做成果示範。我們是第一個將 PLL 與 MEMS 振盪器在 CMOS 晶片做積體化的團隊。我們在此領域的第一篇期刊論文著重於三種振盪迴路結構的探討，包括傳統補償增益及相角的迴授架構[Fig. 1-3(a)]、含 PLL 的迴授架構[Fig. 1-3(b)]、及含此兩種的混合架構[Fig. 1-3(c)]。Fig. 1-3(d)為整體晶片圖及微機械振盪器的放大圖[Fig. 1-3(d)]。我們在此論文研討此三振盪架構的性能，包括起振時間與 phase noise，由量測的三種架構起振波形來看[Fig. 1-3(e) – (g)]，發現含 PLL 的振盪迴路結構可提供較短的起振時間，約 103 ms，原因是 PLL 內含的壓控振盪器會提供一初始振盪波型，幫助起振；單純的迴授架構需靠噪聲起振，因此起振時間較長。所量測三種結構的 phase noise 則類似[Fig. 1-3(h)]，在振頻 10 Hz 偏移處噪聲下降 75 dB。

第二篇期刊論文關於振盪式感測器陣列的製作。振盪式感測器已經開發用於檢測加速度，流量，質量，磁場，壓力和溫度等，尤其是質量的感測。值得說明的是許多振盪式感測器系統仍然需要外部儀器，例如頻譜分析儀或雷射都普勒測速儀進行振頻訊號測量，從而導致系統的尺寸、複雜性和成本增加。目前為止，大多數微小化感測器晶片多提供單一感測元件，無法提供元件陣列及多重訊號量測來增加量測資料統計上的可靠度。我們是提出製作 MEMS 振盪結構陣列(振頻接近 200 kHz)，並以共用的 PLL 振盪迴圈做結構起振[Fig. 1-3(i)]及質量感測，這樣的陣列是學術界第一次的嘗試，整體晶片圖如 Fig. 1-3(j)所示。在質量感測部分，Fig. 1-3(k)及 Fig. 1-3(l)呈現感測器陣列在沉積 parylene 薄膜前、後 12 個感測器的振盪頻率，感測解析度達 23 pico-gram。

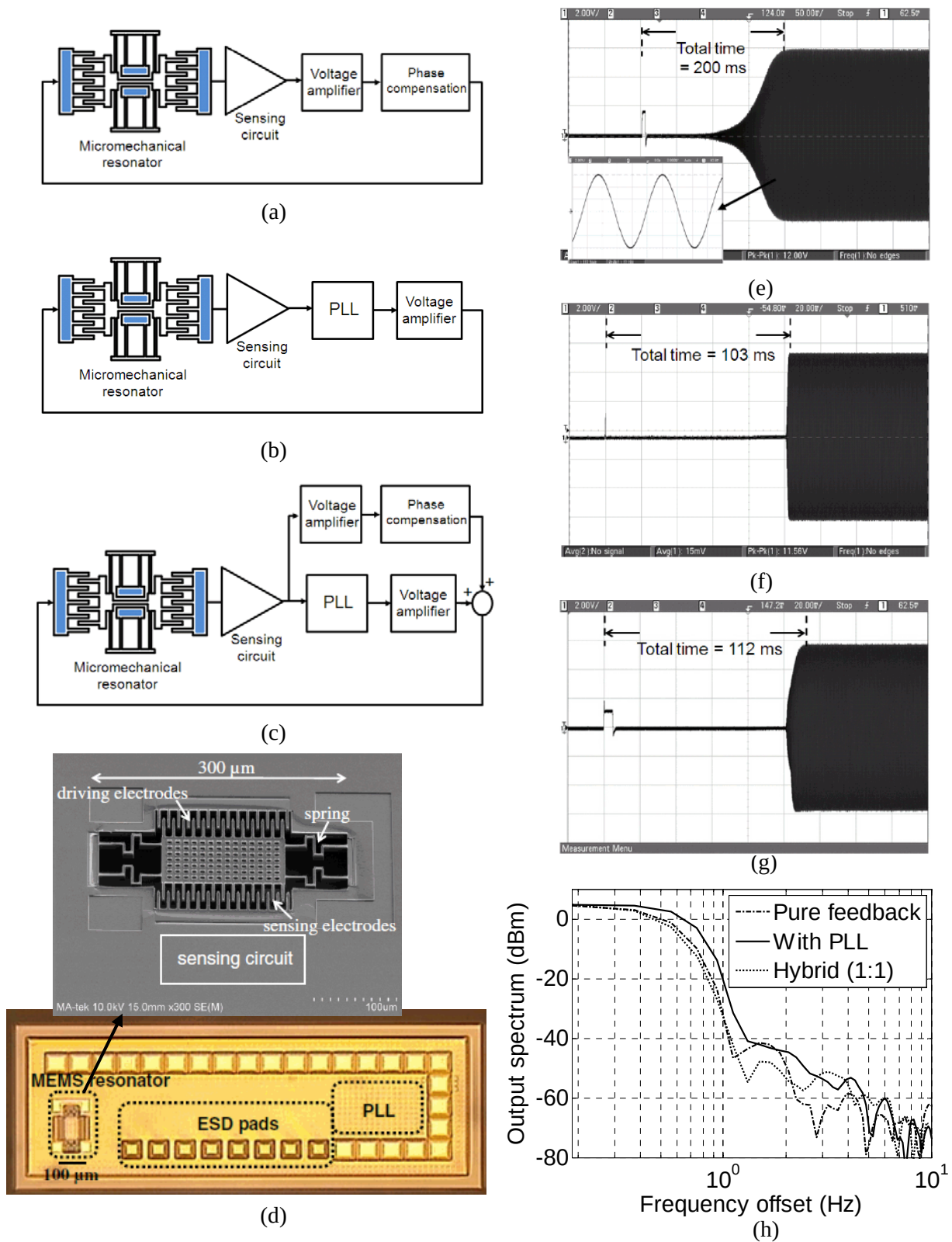


Figure 1-3: The three oscillator schemes using direct feedback (a), direct feedback consisting of a PLL (b) and hybrid direct feedback plus a PLL (c). (d) Micrograph of the CMOS chip and SEM of the fabricated resonator. The output waveforms of the CMOS MEMS oscillators based on: (e) direct feedback; (f) direct feedback consisting of a PLL circuit; and (g) hybrid direct feedback and PLL with a weighting of feedback: PLL = 1:1. (h) The measured output spectra of three different CMOS MEMS oscillators at a 10-Hz frequency offset.

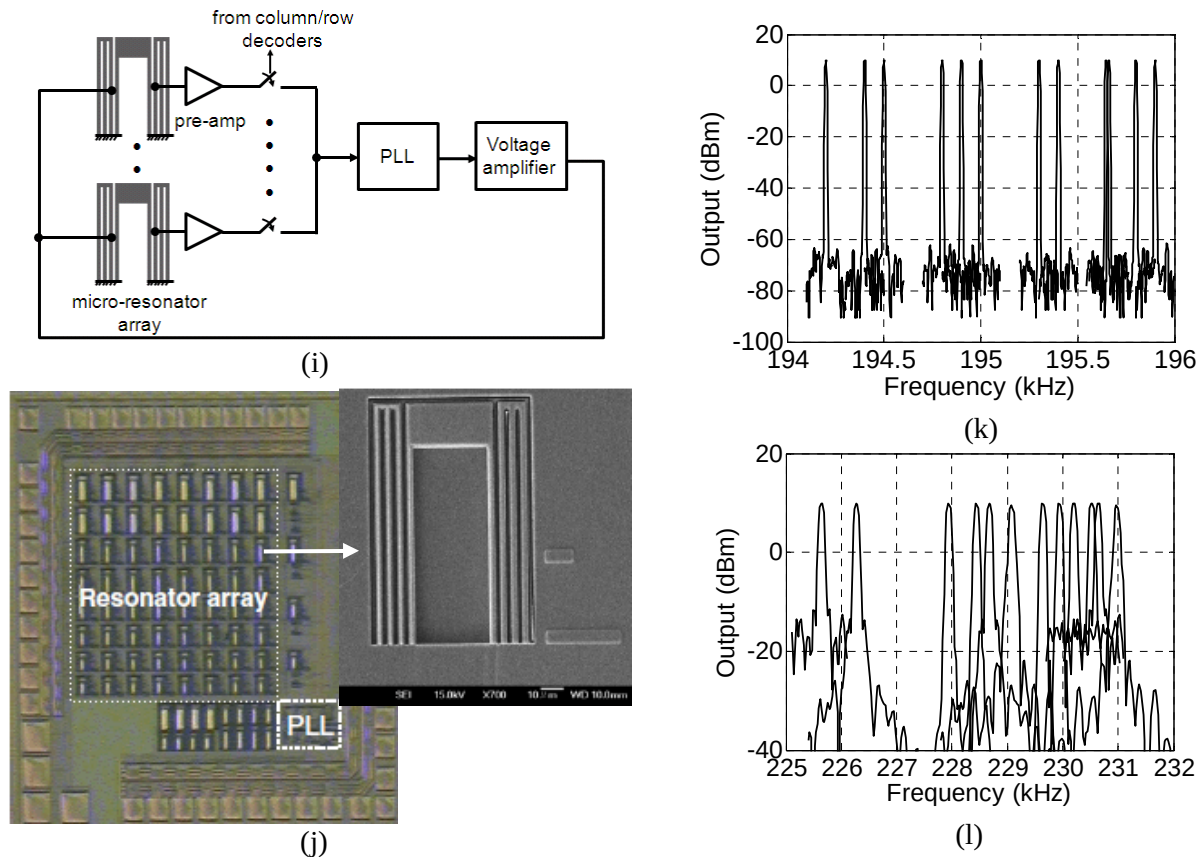


Fig. 1-3: (i) Block diagram of the oscillator loop comprising a PLL and multiple micromechanical resonators. (j) Micrograph of PLL-driven CMOS MEMS oscillator array and SEM of one of the MEMS structure. (k) and (l): Measured oscillation frequencies of 12 MEMS sensors before and after parylene deposition.

4. CMOS MEMS 電容式微加速度計

論文發表：

1. S. H. Tseng, M. S.-C. Lu, P. C. Wu, Y. C. Teng, H. H. Tsai, and Y. Z. Juang, "Implementation of a monolithic capacitive accelerometer in a wafer-level 0.18- μ m CMOS MEMS process," *J. Micromech. and Microeng.*, vol. 22, no. 5, 055010, 2012.
2. S. S. Tan, C. Y. Liu, L. K. Yeh, Y. H. Chiu, M. S.-C. Lu, and K. Y.-J. Hsu, "An integrated low-noise sensing circuit with efficient bias stabilization for CMOS MEMS capacitive accelerometers," *IEEE Trans. on Circuits and Systems I- Regular Papers*, vol. 58, no. 11, pp. 2661-2672, Nov., 2011.
3. S. S. Tan, C. Y. Liu, L. K. Yeh, Y. H. Chiu, M. S.-C. Lu and K. Y.-J. Hsu, "Design of low-noise CMOS MEMS accelerometer with techniques for thermal stability and stable DC biasing" *IEEE Custom Integrated Circuits Conference (CICC)*, pp. 1-4, San Jose, CA, Sept. 2010.

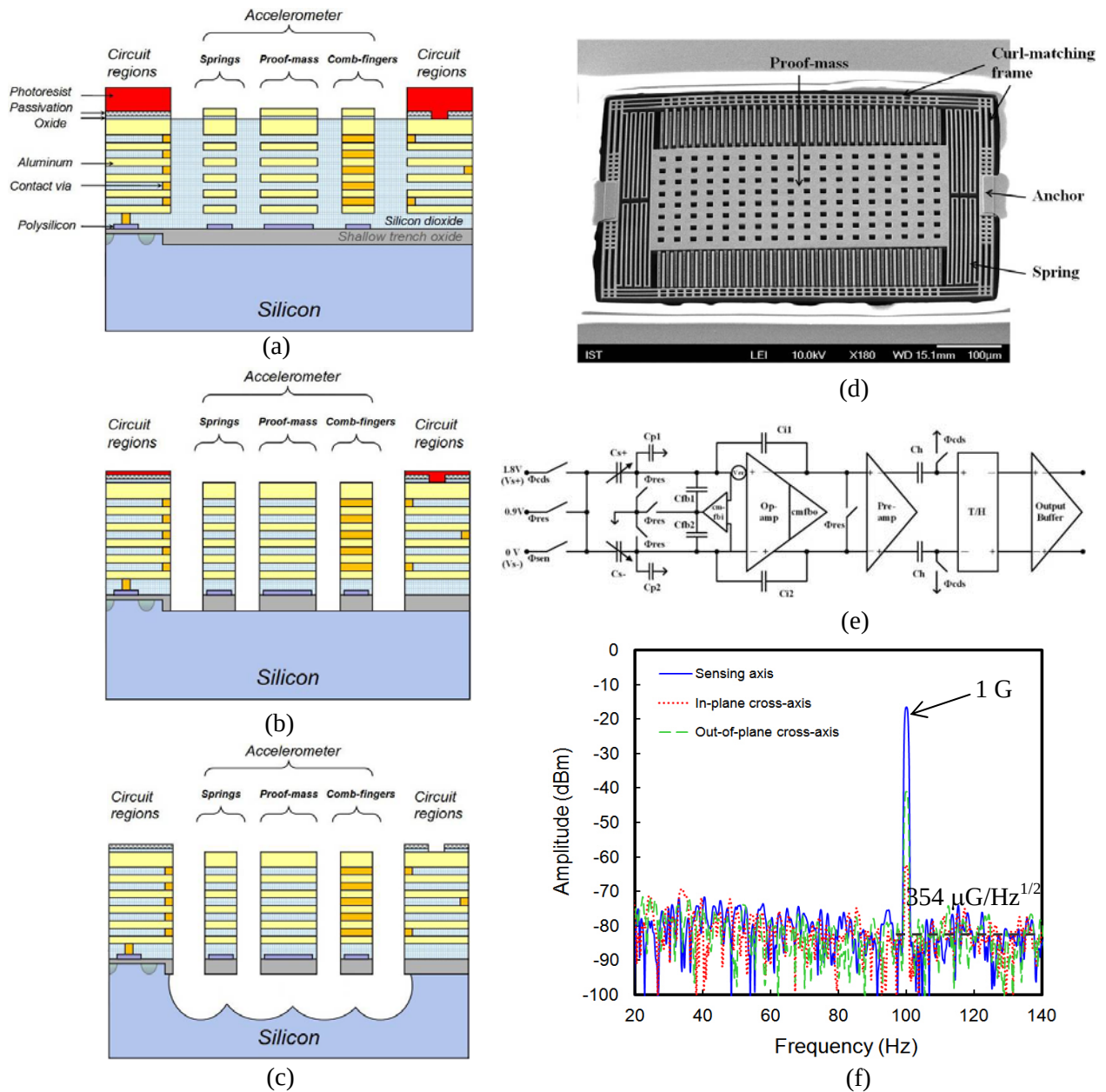


Fig. 1-5: Cross-sectional view of post-CMOS fabrication: (a) deposit and pattern aluminum and photoresist as the etch-resistant mask; (b) anisotropic oxide etch; (c) isotropic structural release. (d) SEM of the fabricated accelerometer. (e) Schematic of the switched-capacitor sensing circuit. (f) Measured spectra of sensing axis and cross-axis under a 100-Hz 1-G sinusoidal acceleration.

本人博士生與晶片設計中心及聯電合作，開發一個在 $0.18\ \mu\text{m}$ CMOS MEMS 平台製作的微電容式加速度計，這是第一個以晶圓級 $0.18\ \mu\text{m}$ CMOS MEMS 製程所呈現的電容式加速度計，需要在正常 CMOS 製程外再沉積光阻及金屬作為 SiO_2 及矽的蝕刻抵擋層[Fig. 1-4(a) – (c)]，以製作出微電容式加速度計[Fig. 1-4(d)]，其訊號的傳感是由 switched-capacitor 電路完成[Fig. 1-4(e)]。 $0.18\ \mu\text{m}$ 製程可提供相當厚的電極厚度(接近 $9\ \mu\text{m}$)，優勢在於增加感測度($191\ \text{mV}/\text{G}$)及降低對於溫度變化結構形變所造成的感測度漂移($4.9\ \text{mG}/^\circ\text{C}$)，同時寄生電容的降低也提升噪聲解析度($354\ \mu\text{G}/\text{rt. Hz}$)，如 Fig. 1-4(f)的頻

譜量測所示。所製作出的感測元件與商用產品性能接近，因此此製程平台極有可能在未來提供製作微加速度計產品。本人也共同參與諮詢本所徐永珍教授之博士生以 0.35 μm CMOS 製程開發電容式加速度計，此感測元件因為質量的大幅增加而改善了噪聲解析度，達到 54 $\mu\text{G}/\text{rt. Hz}$ 。

微生醫感測器晶片

1. CMOS 微阻抗/電容生醫感測器

論文發表：

1. S. W. Wang and M. S.-C. Lu, "CMOS capacitive sensors with sub- μm microelectrodes for biosensing applications," *IEEE Sensors Journal*, vol. 10, no. 5, pp. 991-996, May 2010.
2. M. S.-C. Lu, Y. C. Chen, and P. C. Huang, " 5×5 CMOS capacitive sensor array for detection of the neurotransmitter dopamine," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 26, pp. 1093-1097, 2010.
3. L. G. Chen and M. S.-C. Lu, "Glass-based integrated capacitive sensors for detection of the neurotransmitter dopamine," *IET Micro & Nano Letters*, vol. 6, no. 7, pp. 482-485, 2011.
4. W. A. Lai, C. H. Lin, Y. S. Yang, and M. S.-C. Lu, "Ultrasensitive and label-free detection of pathogenic avian influenza DNA by using CMOS impedimetric sensors," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 35, pp. 456-460, 2012.
5. A. Y. Chang and M. S.-C. Lu, "A CMOS magnetic microbead-based capacitive biosensor array with on-chip electromagnetic manipulation," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 45, pp. 6-12, 2013.
6. S. W. Wang, C. H. Lin, Y. S. Yang and M. S.-C. Lu, "A CMOS capacitive dopamine sensor with sub-nM detection resolution," *8th IEEE Int. Conf. on Sensors*, pp. 400-404, Christchurch, New Zealand, 2009.
7. M. S.-C. Lu, Y. C. Chen, D. C. Li and P. C. Huang, "CMOS capacitive sensors for ultrasensitive dopamine detection," 20th Anniversary World Congress on Biosensors, Glasgow, UK, 2010.
8. L. G. Chen and M. S.-C. Lu, "Glass-based CMOS capacitive sensors for dopamine detection," 6th *IEEE Int. Conf. on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems*, pp. 821-824, Kaohsiung, Taiwan, Feb. 20-23, 2011.
9. W. A. Lai, C. H. Lin, Y. S. Yang, and M. S.-C. Lu, "Ultrasensitive detection of avian influenza virus by using CMOS impedimetric sensors arrays," 25th *IEEE Int. Conf. on Micro Electro Mech. Syst.*, pp. 894-897, Paris, France, Jan. 29 – Feb. 2, 2012.

10. A. Y. Chang and M. S.-C. Lu, "A CMOS micromanipulation and capacitive immunosensor array towards single magnetic microbead detection," *17th Int. Conf. on Solid-State Sensors, Actuators, and Microsystems (Transducers 2013)*, June 16-20, Barcelona, Spain, 2013.

阻抗式生醫感測是我們實驗室研究發展的重點與特色。一般感測類型可分為 faradic 及 non-faradic 方式，前者是大部分研究所採用，操作類似於小訊號的電化學反應，將電壓給予電極後量測所產生的電化學電流，阻抗為電壓與電流的比值，一般文獻所呈現的較佳感測解析度為 picomolar 等級。Non-faradic 阻抗的變化則著重在電容，電阻式變化的效應相當低。根據微機電容式感測器(如加速度計)的成功，一般咸認在 CMOS 整合下，感測 10^{-18} F 電容之變化(通常是幾十個電子的電量)是可達到的，所以我們期望 non-faradic 感測應能有很好的感測解析度。製作重點在於降低電極之間的間距以及覆蓋於其上的絕緣層厚度，以增加阻抗變化的耦合；另外在寄生電容大幅降低下，亦提升了訊號雜訊比，因此所製作出 CMOS 阻抗式生醫感測器所呈現的感測解析度較之前文獻有大幅提升。我們以 CMOS 晶片上的微細電極陣列來感測互補 H5 禽流感 DNA 結合的阻抗變化，相較於非積體化的阻抗感測，大幅降低寄生電容後導致相當高的感測解析度。Fig. 2-1(a)所示為我們在 CMOS 晶片表面進行改質及 H5 DNA 修飾的示意圖。當 H5 DNA 產生互補鍵結，如 Fig. 2-1(b)所示，DNA 濃度由 1 fM 升至 10 fM 時所量測電容變化達-13%，主要來自 DNA 帶負電電荷所致；非互補性鍵結則電容變化上升。我們並經由陣列式感測器量測更能確認感測的高解析度、一致性及重現性，成果刊登在 *Biosensors and Bioelectronics*。我們也以 CMOS 製作之電容式感測器陣列感測多巴胺(神經傳導物質)，Fig. 2-1(c)所示為我們在 CMOS 晶片表面進行改質及修飾捕捉多巴胺的示意圖。設計上以指叉狀電極搭配振盪式感測電路[Fig. 2-1(d)]，將電容的變化轉化為 MHz 等級脈衝頻率的變化。Fig. 2-1(e)是 5×5 感測器晶片及感測電極的圖片。在實驗操作上，經由感測器表面修飾與多巴胺分子產生鍵結後會形成帶負電，因此降低了感測電容及增加了量測脈衝頻率，如 Fig. 2-1(f)的電容變化與多巴胺濃度所示，可看出與控制組實驗數據相較，約在 femtomolar 濃度便有明顯的電容變化。這篇論文是學術界第一次呈現 femtomolar 等級的 CMOS 電容式生醫感測器，刊登在 *Biosensors and Bioelectronics*。在最近的研究我們嘗試整合生醫操控及電容式感測的能力於 CMOS 晶片上，目的是提供能力將感測標的物準確地移到感測器表面進行感測，而經由主動式操控，亦提供多重標的物可被各自驅動到感測器而進行感測的可能性。如 Fig. 2-1(g)所示，我們以被修飾 streptavidin 的微磁珠做為被操控標的物，設計了 8×8 微線圈陣列來驅動微磁珠，而當磁珠被操控到微線圈中心的電容式感測器時，其上的 anti-streptavidin 與磁珠的 streptavidin 結合，使磁珠留在感測器表面[Fig. 2-1(h)]。Fig. 2-1(i)是 8×8 微線圈/微電容感測器陣列及驅動電路的示意圖，Fig. 2-1(j)則是完整晶片圖及單一微線圈/微電容感測器的放大圖。所製作電容式感測器能成功地感測單一磁珠的存在，如 Fig. 2-1(k)及(l)各為實驗組及控制組的量測，實驗組的感測電路頻率會因磁珠的存在而增加，相對是感測電容降低。相較於傳統以電磁式感測器來偵測磁

珠，電容式不需磁性薄膜沉積，並且感測時無需外加磁場，是一個新穎、方便、而有效的生醫感測技術，成果刊登在 Biosensors and Bioelectronics 。

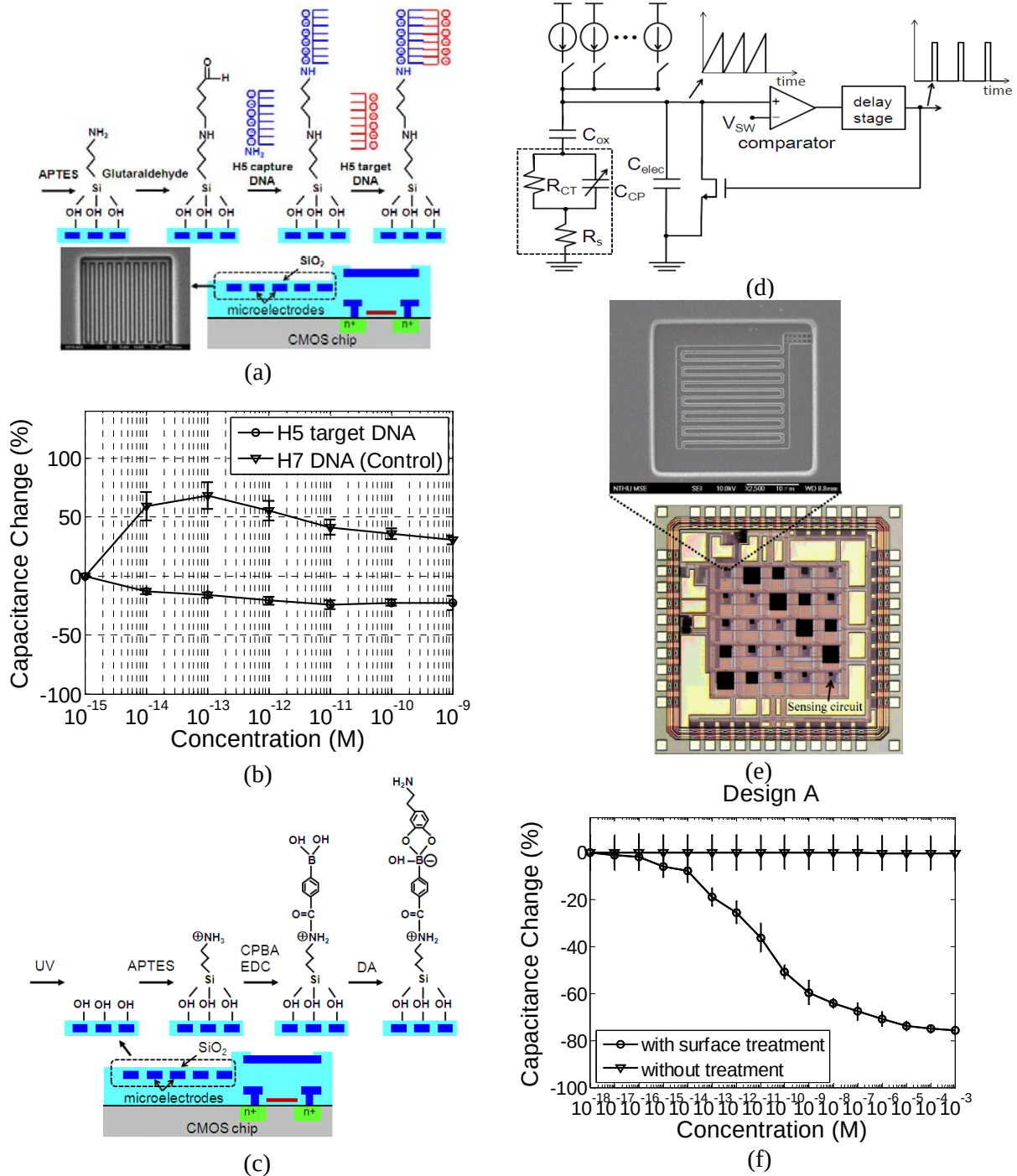


Figure 2-1: (a) Surface modification and functionalization for impedimetric detection of AIV H5 DNA hybridization using CMOS interdigitated microelectrodes. (b) Percentage capacitance changes of CMOS impedimetric sensors after hybridization with H5 and H7 target DNA probes, respectively, under increasing concentrations. (c) Capacitive detection of the neurotransmitter dopamine by utilizing sub- μm interdigitated microelectrodes on a CMOS chip. (d) Schematic of the capacitive readout circuit. The output frequency varies with respect to the electrode-analyte capacitance. (e) Photo of the complete CMOS chip and scanning electron micrograph of one of the 5×5 interdigitated microelectrodes. (f) Percentage capacitance changes with respect to DA concentrations.

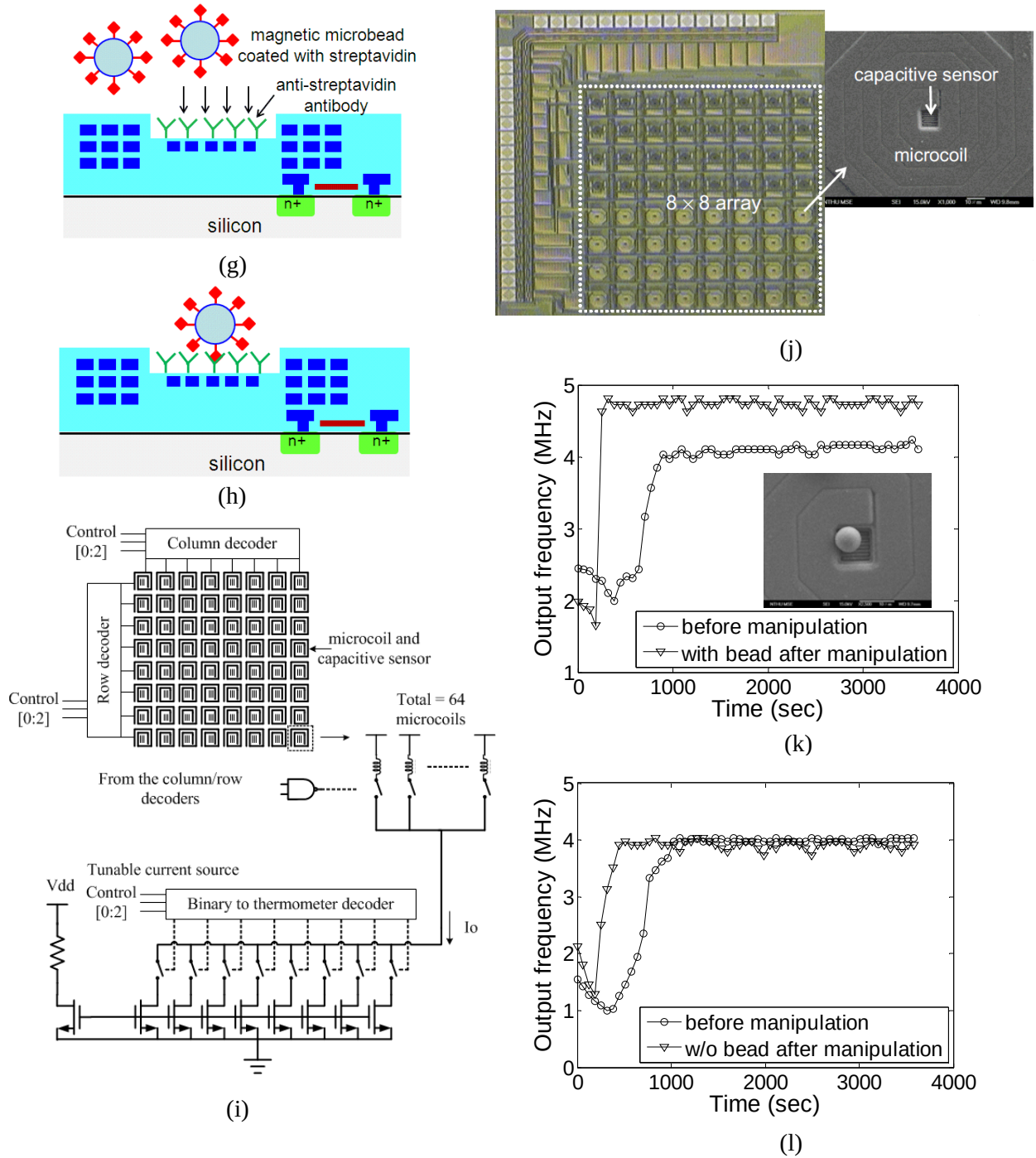


Figure 2-1: (g) and (h): operating principle of magnetic microbead-based manipulation and capacitive detection. (g) Electromagnetic actuation of streptavidin-coated magnetic microbeads toward the capacitive sensor with functionalized anti-streptavidin antibody. (h) Capacitive detection of the remaining microbead after specific binding. (i) Schematic of the CMOS micro-manipulation and biosensing array. The tunable current source for driving microcoils is also illustrated. (j) Micrograph of the CMOS chip and scanning electron micrograph of one of the microcoils containing a capacitive sensor. (k) and (l): measured output frequencies of capacitive sensors with (k) and without (l) a captured microbead.

2. CMOS 離子電晶體生醫感測器

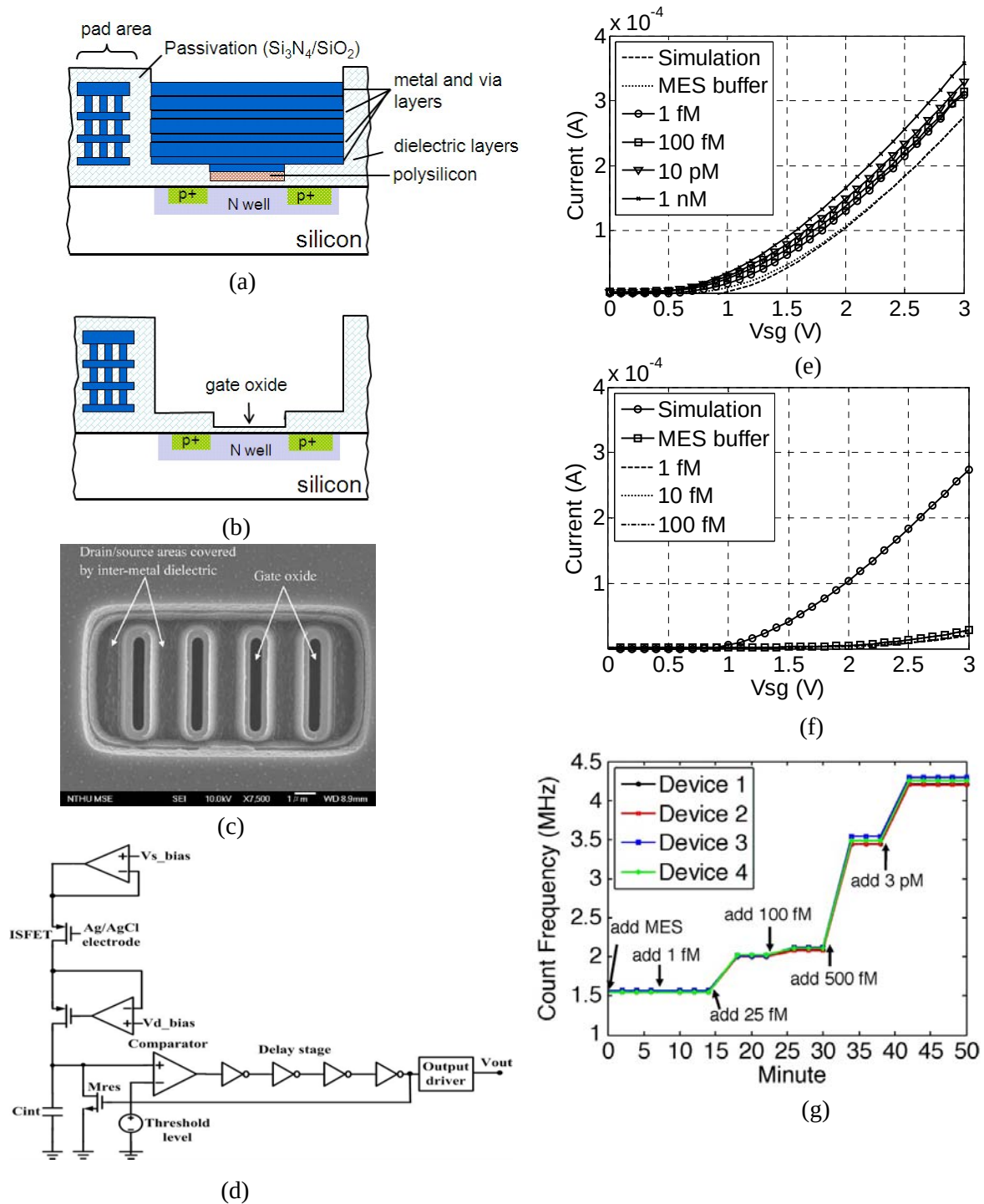


Figure 2-2: Post-CMOS fabrication: (a) Completion of CMOS; (b) After wet etch of stacked metal/via layers and polysilicon. (c) SEM of the fabricated ISFET. (d) Schematic of the self-oscillating readout circuit that converts the ISFET current to a digital output. (e) and (f): Measured I-V relationship of experimental and control groups for increasing DA concentrations. (g) Measured output frequencies of four sensors with respect to time under different DA concentrations.

1. D. C. Li, P. H. Yang, and M. S.-C. Lu, "CMOS open-gate ion-sensitive field-effect transistors for ultrasensitive dopamine detection," *IEEE Trans. on Electron Devices*, vol. 57, no. 10, pp. 2761-2767, Oct., 2010.
2. D. C. Li and M. S.-C. Lu, "CMOS open-gate ion sensitive field effect transistors for femto-molar dopamine detection," *9th IEEE Int. Conf. on Sensors*, pp. 419-423, Hawaii, USA, Nov. 1-4, 2010.

離子電晶體的發展源自於 1970 年代，常用於感測化學離子濃度，而近十年來常見於生醫感測，主要操作是以離子之存在改變電晶體的開啟電壓(threshold voltage)。一般離子電晶體製作需將閘極移去，以所沉浸的液體偏壓後作為閘極。絕大多數研究是以學校設備製作元件，因此 MOS 電晶體之傳導特性(如 transconductance g_m)未必為佳，不易於增加感測解析度。因此也有一派學者以電子束微影技術來製作奈米線離子感測電晶體，其的確有益於增加感測解析度，但單一感測器的製作成本提高。

本研究特色在於以商用 IC 製程製作高感測解析度之離子感測電晶體。我們將 CMOS 電晶體[Fig. 2-2(a)]的 polysilicon gate 以蝕刻方式移去[Fig. 2-2(b)]，用暴露出的薄 gate oxide(約 8 nm)作感測介面。Fig. 2-2(c)為所製作出的 CMOS ISFET。Fig. 2-2(d)的感測電路可將 ISFET 電流轉導成脈衝頻率訊號。當感測標的物多巴胺分子被抓取在感測介面上時會產生一個負電荷，影響電晶體的電流值。由於 gate oxide 極薄，因此離子耦合訊號的能力相當好。Fig. 2-2(e)及(f)各為以 p-type ISFET 進行實驗組及對照組的量測，可看出實驗組的電流隨多巴胺濃度增加，而對照組則不會，符合我們的期望，最小感測解析度可達 femtomolar，性能可媲美奈米線離子感測電晶體。另外我們可同時監測多個感測器訊號在不同多巴胺濃度下的輸出而得到一致的結果，如 Fig. 2-2(g)所示。

3. 以液晶面板薄膜電晶體製程製作之生醫微操控及感測陣列

論文發表：

1. L. G. Chen, D. Y. Wu, and M. S.-C. Lu, "An integrated micro-manipulation and biosensing platform built in glass-based LTPS TFT technology," *J. Micromech. and Microeng.*, vol. 22, no. 9, 095010, 2012.
2. L. G. Chen, D. Y. Wu and M. S.-C. Lu An integrated micromanipulation and biosensing platform built in glass-based LTPS TFT technology," *11th IEEE Int. Conf. on Sensors*, Taipei, Taiwan, Oct. 28-31, 2012.

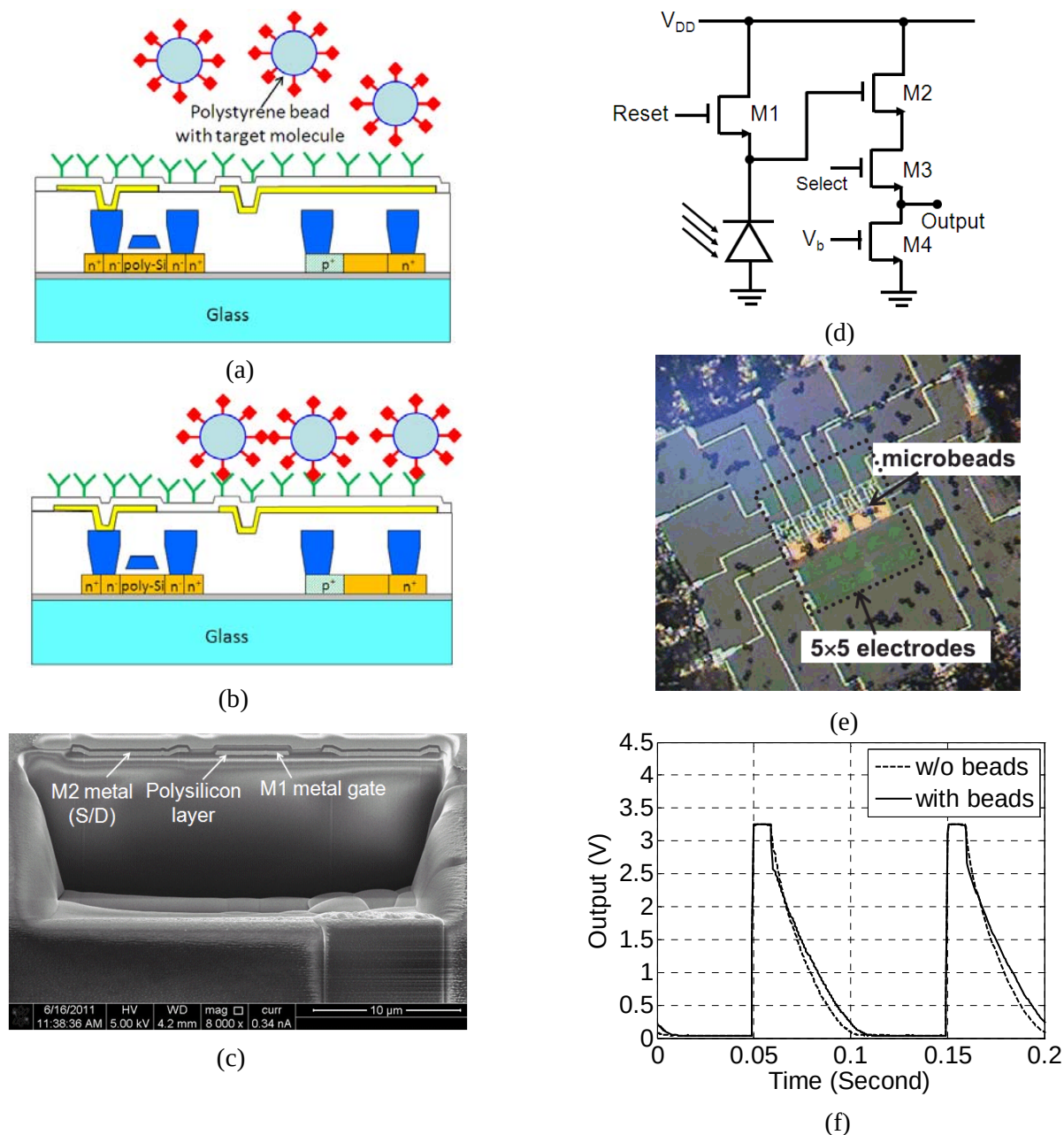


Figure 2-3: (a) and (b): operating principle of polystyrene microbead-based dielectrophoretic manipulation and optical detection. (a) DEP actuation of polystyrene microbeads with target molecules toward the target ITO electrode; (b) Detection of microbeads by the p-i-n photodiode under the ITO electrode. (c) Cross-sectional view of the chip. (d) Schematic of the photo-detector circuit. (e) Remaining PSA antibody microbeads on top of target microelectrodes after DEP actuation by 3 V_{p-p} at 10 MHz. (f) Measured photo-detector waveforms with and without PSA antibody microbeads on electrode surface.

生醫微流體晶片一般希望能具備生醫操控及感測的完整功能，才能使得所欲感測目標物能被移動至感測器表面做定量分析。現今文獻所呈現的生醫微流體晶片大多只有操控或是感測功能，而讓另一部分的操作由昂貴的儀器取代，因此成本無法降低。本研究使用液晶面板薄膜電晶體製程來製作生醫操控及感測晶片是此領域之全新嘗試，其具備薄膜電晶體可製作感測電路，但比 silicon CMOS 技術便

宜相當多，極適合發展大面積的生醫微流體晶片。我們在玻璃基板製作透明的 Iridium tin oxide 二維電極，其產生介電泳力可將修飾過 mouse IgG 或 PSA antibody 的微珠吸引至修飾過生物分子的電極表面作抗體抗原式的結合，因此微珠會留在電極表面[Fig. 2-3(a) and (b)]。Fig. 2-3(c)為所製作液晶面板晶片的剖面圖。微珠的存在可以用底下的 p-i-n 光感測器及電路作感測[Fig. 2-3(d)]，以驗證免疫性抗體抗原反應的產生。Fig. 2-3(e)所示為 5×5 電極陣列成功地捕捉微珠於一行電極上，Fig. 2-3(f)為其中一感測器量測微珠訊號的結果。

4. 電化學多巴胺感測器

論文發表：

1. C. W. Huang and M. S.-C. Lu, "Electrochemical detection of the neurotransmitter dopamine by nano-imprinted interdigitated electrodes and a CMOS circuit with enhanced collection efficiency," *IEEE Sensor Journal*, vol. 11, no. 9, pp. 1826-1831, Sep. 2011.
2. C. W. Huang and M. S.-C. Lu, "Electrochemical detection of the neurotransmitter dopamine by nanoimprinted sub- μm microelectrodes and CMOS Circuitry with near 100% Collection Efficiency," *EUROSENSORS XXIV*, pp. 1196-1199, Linz, Austria, 5-8 Sept., 2010.
3. P. H. Yang and M. S.-C. Lu, "An 8×8 CMOS microelectrode array for electrochemical dopamine detection," *6th IEEE Int. Conf. on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems*, Kaohsiung, Taiwan, Feb. 20-23, 2011.

此研究是以電化學方式感測神經傳導物質多巴胺。我們以奈米壓印製作的電極($\sim 300\text{ nm}$)[Fig. 2-4(a)]作感測、並搭配旋佈 Nafion 薄膜於其上以提昇選擇性(41:1 相對於 ascorbic acid)，可大幅提升氧化、還原電流之比值，接近至所希望達到的 100%，以及增加對 ascorbic acid 的選擇比至 41:1；同時我們搭配 CMOS 感測電路，可感測到 nA 等級的氧化還原電流以及相對 μM 濃度的多巴胺[Fig. 2-4(b)]。

之後我們持續開發微小化電極，並將其完全與 CMOS 晶片結合，如 Fig. 2-4(c)為 8×8 感測電極陣列，目標是希望能在晶片上養細胞而對細胞受電刺激後釋放多巴胺的行為作多點及定量分析，未來能對帕金森氏症患者的治療有所幫助。Fig. 2-4(d)是我們以 CMOS 電路量測 $10\text{ }\mu\text{M}$ 多巴胺的結果。

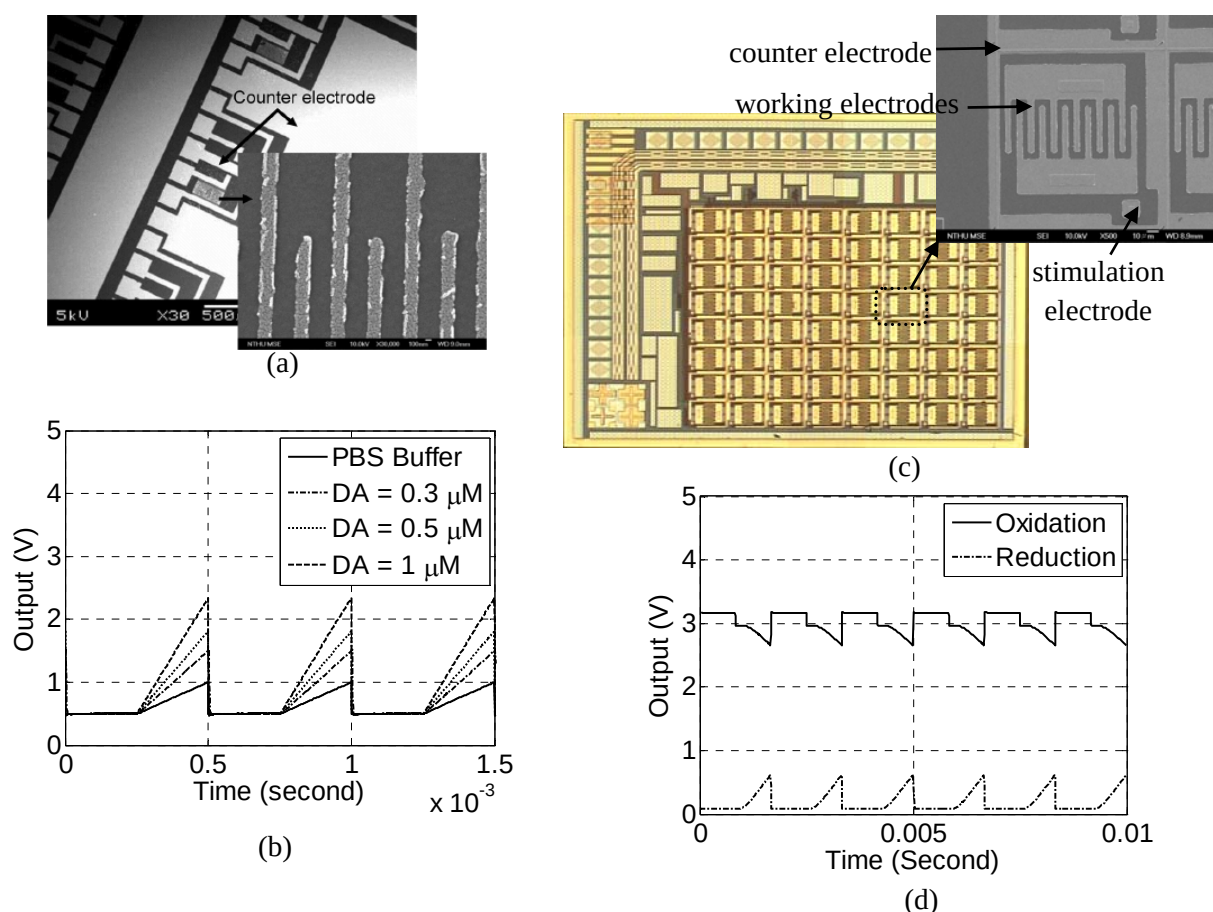


Figure 2-4: (a) SEM of the fabricated sub- μm interdigitated electrodes. (b) Measured output waveforms of the CMOS sensing circuit for dopamine concentrations from 0.3 to 1 μM . (c) Schematic of the sensing circuit. (f) Micrograph of the CMOS chip containing 8 $\times$ 8 microelectrode array. (d) One set of the measured output waveforms due to oxidation and reduction currents at DA concentration of 10 μM .

5. 熱感測式血糖感測器陣列

論文發表：

1. P. Y. Wang and M. S.-C. Lu, "CMOS thermal sensor arrays for enzymatic glucose detection," *IEEE Sensors Journal*, vol. 11, no. 12, pp. 3469-3475, 2011.
2. P. Y. Wang and M. S.-C. Lu, "8 $\times$ 8 CMOS thermal sensors for enzymatic glucose detection," *9th IEEE Int. Conf. on Sensors*, pp. 459-463, Hawaii, USA, Nov. 1-4, 2010.

在化學或生醫反應發生時會產生熱，因此可藉由溫度的量測對反應做定量的分析。一般做生醫熱感測用的是單一 thermopile 或 thermister 感測器，不適用於量測一群細胞的產熱行為，我們所製作之微小化感測陣列的最大優勢在於能提供多點感測，適合做細胞反應時的產熱感測，藉由溫度的量測來瞭解細胞生長及新陳代謝機制。我們以血糖為標的物，反應經酵素催化後所產生的熱由所開發的

CMOS 16×16 感測器陣列[Fig. 2-5(a)]來量測。感測器本身為 p-type 電晶體，可經由一共享電路轉換訊號[Fig. 2-5(b)]。Fig. 2-5(c)是在血醣濃度 0.5 M 的量測結果。單一感測器可感測到的溫度變化為 0.14°C，其對應感測解析度為 99 mM。感測電晶體的等效熱時間常數可經由晶片上加熱後量測讀出，如 Fig. 2-5(d)所示，所量得等效熱時間常數十分短，約為 25 μ s。

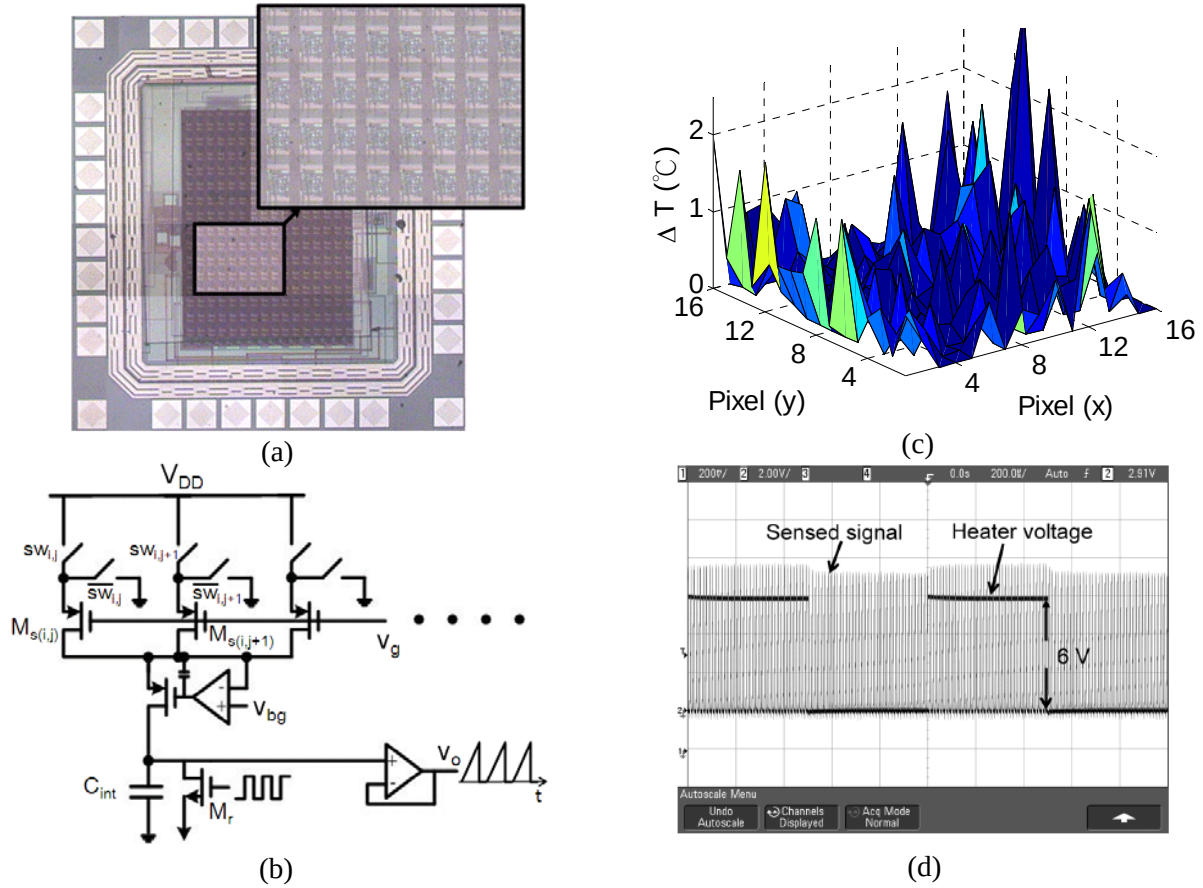


Figure 2-5: (a) Micrograph of the 16×16 thermal sensor array. (b) Schematic of the sensing circuit. (c) Measured temperature changes of the 16×16 sensor array under glucose concentration of 0.5 M. (d) The measured sensor signal with respect to the 1-kHz square-wave heater signal. The estimated thermal time constant is 25 μ s.