

生物戰劑偵檢新技術：

生物感測器之現況與未來發展

作者簡介

作者盧華偉中校，畢業於陸軍官校65期、化校正規班90年班、陸軍砲兵學校情報軍官班35期、國防大學指參班96年班；歷任排長、作戰訓練官、連長、中隊長、教育訓練參謀官、裁判官，現任陸軍第六軍團33化學兵群偵消營營長。

提要

- 一、生物攻擊對人類所能造成的生理及精神傷害是難以想像的，隨著全球生物恐怖攻擊事件日趨頻繁，該如何針對生物戰劑研發出一套具偵檢及預警功能的可攜式偵檢裝置將是未來軍事研究上的重點，而本篇文章即針對近年來在偵檢生物戰劑上有重大突破的新技術 --- 生物感測器(biosensors)進行探討。
- 二、文章中將介紹生物感測器之基本組成、特色，以及在偵檢生物戰劑應用上的最新發展，並針對其應用上各項技術、裝置的優缺點進行探討，最後針對目前技術缺失提出未來的發展趨勢，期許國人能持續努力往研究目標邁進。

壹、前言

全球恐怖攻擊日益劇增，恐怖份子運用生物戰劑進行攻擊將是未來可預見的趨勢。1995年日本奧姆真理教(Aum Shinrikyo)在東京地鐵的沙林毒氣(Sarin gas)和炭疽菌(anthrax)攻擊、1984年羅傑尼西(Rajneeshee)信徒所製造之沙門氏菌(*Salmonella*)事件以及緊接在美國911事件之後所爆發的炭疽郵件攻擊，在經歷過上述這些事件後，相信我們已可深刻體會到生物攻擊對人類所造成的恐慌及破壞威力。面對生物攻擊的最大問題在於該如何判斷攻擊是於何時展開，因為遭受生物戰劑感染後的初期症狀和一般遭受良性生物試劑感染後的症狀是很難去區分的。而我們可以利用生物辨識分子技術來解決這個問題，其原理是利用生物分子去辨識生物試劑中的化學標定物(chemical markers)，藉以達到偵測的效果。利用此技術所製造出的偵檢裝置大致上可分為“偵檢治療”(detect-to-treat)及“偵檢防護”(detect-to-protect)兩種。偵檢治療系統主要是用來辨識初期感染的症狀，以利於後期的治療；偵檢防護系統則是用來提供地區遭受生物戰劑污染的先期預警，以避免人員遭受感染(註)。而這兩種系統的要求有著很大的不同，對於偵檢治療系統來說，必須要在感染後的數小時內由生物樣品中辨識出生物戰劑之種類，因此這類的生物感測器適合同時搭配專業人員於實驗室中進行樣品分析。至於偵檢防護系統則必須在人員尚未進入疫區前，於數分鐘內由採樣樣品中(通常為空氣採樣)判斷出生物戰劑並迅速提出預警。而生物感測器或許是

唯一一種分析裝置可以同時滿足上述兩種系統的要求。

生物感測器是由一組固定在訊號轉換器上的生物辨識分子所組成的分析裝置。生物辨識分子，例如酵素、抗體、DNA序列、縮氨酸(peptide)、甚至是微生物等，它們是用來幫助生物感測器對目標進行選擇，因此生物感測器即可從母體中挑出我們所感興趣的分子來進行分析研究。而訊號轉換器則是用來決定生物辨識的範圍並將辨識結果轉換成電子訊號輸出給使用者。一般的訊號轉換器包括電流式電極(amperometric electrodes)、光波導(optical waveguides)或質量感應之壓電晶體(mass sensitive piezoelectric crystals)。

生物感測器又可依其辨識分子之類型而再細分為觸媒式及親和式兩種，觸媒式感測器(Catalytic biosensors)是使用酵素或微生物作為辨識分子，催化分析物進行反應，進而得到產物。對這種生物感測器來說，分析物通常屬於類似葡萄糖(glucose)的小型有機分子。雖然有少數的生物戰劑也是由小分子所組成(例如：黃麴毒素)，但大部分的生物戰劑都是由巨型分子(macromolecule)或微生物所組成，而這類型的生物戰劑通常無法利用觸媒型感測器進行偵測；親和式感測器(affinity biosensors)則是使用抗體、DNA序列、縮氨酸或凝集素(lectin)作為辨識分子，並利用辨識分子和分析物間產生的親和反應來進行偵測。這類型的感測器幾乎可以對所有的生物試劑進行偵測，但是辨識過程的訊號轉換則是在開發此類型偵測器時面臨的最大挑戰。

親和型感測器的訊號轉換可藉由標定物或是利用無需標定物的方式來達成。使用標定物進行訊號轉換，其原理類似於免疫分析(immunoassay)，意指所偵測到的分析物數量是和標定物跟介面間的結合數目有關，此種轉換器通常利用光學或電化學的方式進行訊號轉換；非標定物法則通常利用漸逝波(evanescent wave)型的光學裝置或具有質量感應功能的聲波裝置來進行訊號轉換。這兩種方法都有一個限制感測器效能的重要問題，也就是非專一性結合(non-specific binding)，因此感測器的介面設計也就成為了關鍵。

本篇文章將先針對生物感測器在偵測生物戰劑上的發展做基本概述，並探討在應用上所會面臨到的相關問題。文章的重心將著重在手持式分析裝置上，而非一般的實驗室偵檢儀器。

貳、生物感測器

目前現有的偵檢技術大都是以抗體作為辨識分子並與生物戰劑表面結合進行偵測，或是利用核酸來和已知生物戰劑中所含有的核酸序列來進行比對。其他像是縮氨酸、醣脂類(glycolipid)和核酸適體(aptamer)等辨識分子也同樣有被應用在偵檢技術上。而最普遍使用的生物感測技術將會在下面進行詳述。

一、核酸生物感測技術：偵檢治療式生物感測器

核酸偵測技術在偵檢病毒、細菌上的成果是相當吸引人的，主要因為它可以提供相當精確的辨識結果，若能利用聚合鏈反應(polymerase chain

reaction, PCR)技術將訊號作有效的增幅(amplification), 偵測核酸的解析度將能達到飛米(註)、甚至是阿克(註)等級的程度。核酸技術敏銳的偵測能力可以從Hartley和Baeumner的研究結果中(註)一覽無疑, 實驗結果證明此技術有從單一個炭疽菌孢子中偵測出其DNA的能力。Versage等人也用實驗證明(註)他們可以利用即時鏈鎖反應(real time PCR)技術偵測出單一個土倫病法蘭西斯氏菌(*Francisella tularensis*)。相較於微生物分析技術, 核酸技術的分析時間更為快速, 但是基本上其過程仍然需要花費數小時的時間。實驗證明核酸技術搭配即時鏈鎖反應技術的使用, 檢測時間將可有效的縮短至一小時左右(註)。此外, 若能搭配多重目標序列技術(multiple target sequences), 偵測的選擇性和敏銳度將大幅提升。

但是核酸偵測技術仍然有著許多的缺點。首先, 核酸技術雖有能將相當微量的DNA訊號增幅的能力, 但這也代表著污染物的訊號也將被同時放大, 因此偵測時污染將是一個非常嚴重的問題。其次是核酸偵測技術需要使用純度非常高且未降解的核酸來進行偵測, 因此在偵檢前的樣品製備是相當耗時的。

A.J. Baeumner等人在2004年發表的文獻中呈現出核酸感測器在偵測生物戰劑應用上的優勢和缺點, 實驗目標是想從發芽的孢子(spore)中偵測出訊息核糖核酸(mRNA), 作者利用三明治分析法(sandwich assay)來進行偵測(如圖1)。首先將具有炭疽菌序列的寡核酸固定在聚醚薄膜(polyethersulfone membrane)上以組成抓取探針(the capture probe), 同時合成具有互補序列的報導探針(the reporter probe), 此報導探針和被螢光染劑(sulforhodamine B)染色過的微脂體(liposome)形成共軛鍵結。之後再將包含抓取探針的薄膜置放在增幅後的目標物溶液中, 因此和會發光的報導探針即形成了類似三明治般的偵測裝置。此種感測器的優點在於它能在四小時內偵測出大小約一飛米莫爾(註)的目標物且不會和其他11個相似的微生物產生交叉反應。此外, 系統偵測到訊息核糖核酸的存在即代表著孢子是具有活性的, 且在實驗中並沒有發現非活性孢子有任何交叉反應的跡象。若能將樣品製備的時間增長, 偵測器的解析度將能提升至可由單一個孢子中偵測出訊息核糖核酸的程度。然而整個檢測過程需要花費四小時的時間, 冗長的檢測過程也因此抹煞了高解析度的優點。事實上真正花在生物感測上的檢測時間其實只需15分鐘, 但其餘的檢測時間則是花在使孢子發芽、將訊息核糖核酸萃取出來並完成訊號增幅上。此外, 先前的樣品製備也是需要相當的技術和細心來執行, 特別是在偵測核糖核酸時(核糖核酸的穩定度比去氧核糖核酸(DNA)低上100,000倍以上)。

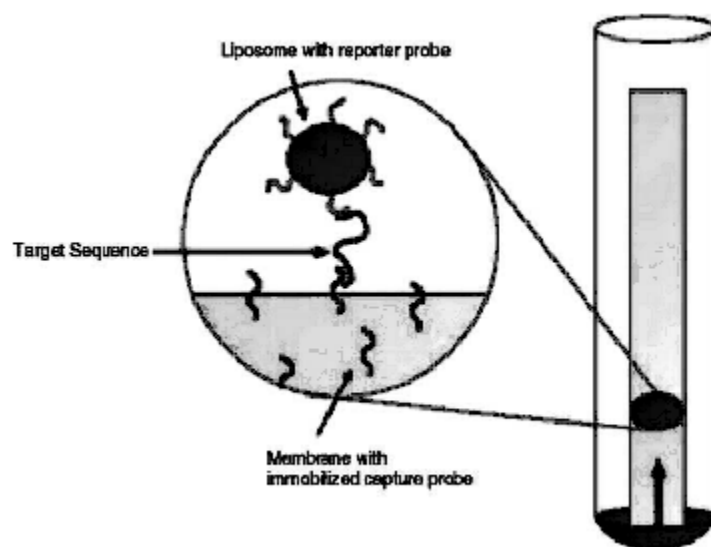


圖1 夾心偵測法原理示意圖

資料來源: A.J. Baeumner, B. Leonard, J. McElwee, R.A. Montagna, Anal. Bioanal. Chem. Vol. 380, p. 15.

其實自動化樣品製備技術的整合已經成功的應用在桌上型偵檢儀器上，像是美國郵政局和多個聯邦部門合作推出的生化危險物探測系統(Biohazard Detection System，如圖2)就是很好的例子。對於手持式偵檢裝置來說，由於使用者需將生物感測器和待測物進行接觸以便進行偵測，因此整個偵測過程必須完全自動化(然而手持式熱循環器仍然需要製備DNA樣品)。整個偵測過程基本上可分為三個主要步驟，第一步是核酸增幅前的製備，第二步是將核酸增幅(amplification)並做標示，最後就是進行偵測。而最後這個步驟即是近年來各單位研發的重點，集合了眾多的研究成果，並且有許多利用電化學和光學轉換技術所開發出的驚人科技。研究人員在近年特別將研發重心放在核酸固化的表面化學技術、新的標定方法、嶄新的訊號轉換方式和微電子化技術上。

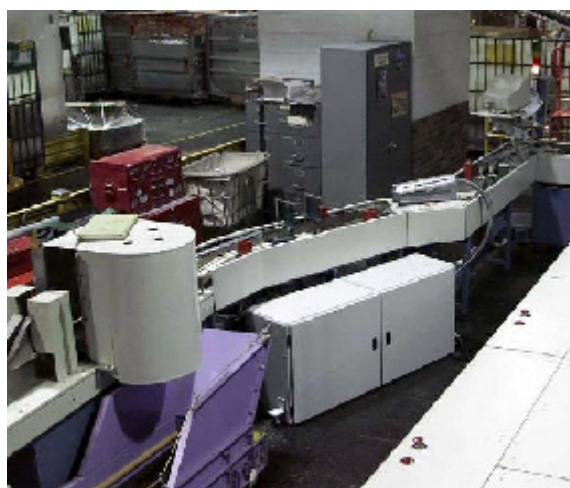


圖2 生化危險物探測系統

資料來源: <http://www.lunewsvIEWS.com/usps/pcr.htm>

二、表面形貌偵測技術: 偵檢防護式生物感測器

利用生物戰劑的表面形貌來進行偵測的生物感測器是很適合應用在發展偵檢防護系統上的，為了在應用上達到此裝置的理想標準，其生物感測器必須要具有迅速反應、無使用者干涉(no user intervention)、無假陽性誤判(false positive)、敏感度高和空氣採樣等特性。

由BioVeris(註)、Response Biomedical Corporation(註)及QTL(註)三家公司分別研發製造，且首先運用在偵測生物戰劑上的商品化偵測裝置，其概念是藉由將捕捉抗體(capture antibody)固定在磁珠上的方式來進行免疫分析的自動化過程。而這三家公司所開發的裝置差別主要在於檢測模式和標示方式的不同。QTL公司的裝置(如圖3)是一臺重三磅、體積比筆電還小的儀器，裡面附上一個自黏式偵測卡匣，將待測物用棉棒塗抹在卡匣上，接著將卡匣放入儀器中，在十分鐘內即可得到偵檢結果。免疫分析自動化的發展方向在於增加高敏感度的標示物，以提高偵測的極限。BioVeris公司的裝置(如圖4)則是利用捕捉抗體、包含分析物及報導抗體的磁球所組成的三明治分析技術進行偵檢，磁球則是固定在一電極上，而當電位差施加在電極上時，電極便會通電激發磁球上的電化學冷光標定物發光。而此儀器由於可以不斷的重複激發標定物發光，因此具有能將敏感度再往上提升的潛力。

在利用免疫分析法偵測生物試劑時，可使用像是染色的量子點(coloured quantum dot)或是將辨識分子植入在蛋白質晶片上來進行標示。美國海軍研究實驗室的Ligler等人對於後者的概念投入了大量的研究，他們研發出兩種不同的方法，第一種後來被美國的Research International公司(註)正式商品化，推出了第一台桌上型偵檢系統，Analyte 2000(如圖5)，之後又以相同原理更進一步推出了可攜式、自動化的版本，取名為RAPTOR(如圖6)。



圖3 QTL生物感測器裝置

資料來源: https://www.rkb.us/contentdetail.cfm?content_id=124713



圖4 Bioveris M1M Toxicity Detector

資料來源: <http://www.kdanalytical.com/instruments/m1m-toxicity-detector.aspx>

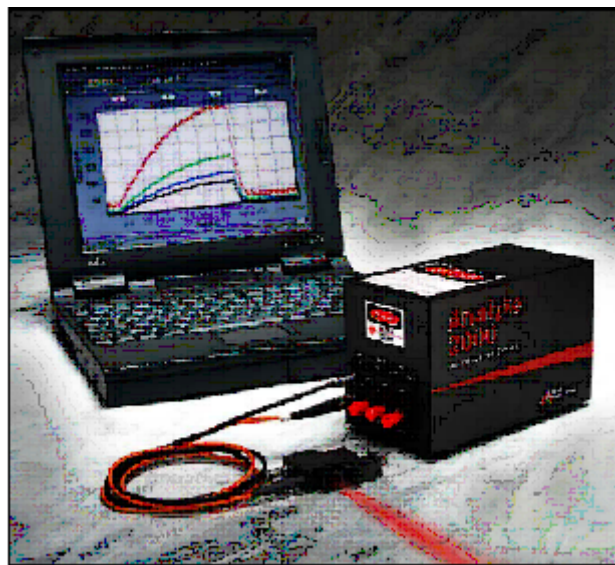


圖5 Analyte 2000裝置示意圖

資料來源: <http://www.resrchintl.com/analyte2000-detection.html>

RAPTOR系統具有4個通道，每個通道都設置了固定著單層捕捉抗體的光學纖維，因此可同時對四種分析物進行偵測，而當抗原偵測到生物戰劑後，訊號會傳遞至螢光報導抗體並由其轉換訊號發光，原理就和前述的三明治分析法雷同(見圖7)。而此系統的創新之處就在於它是藉由光學纖維所產生的漸逝波將訊號傳遞至螢光報導抗體並激發其發光。



圖六 RAPTOR可攜式偵檢系統

資料來源: <http://www.resrchintl.com/raptor-detection-system.html>

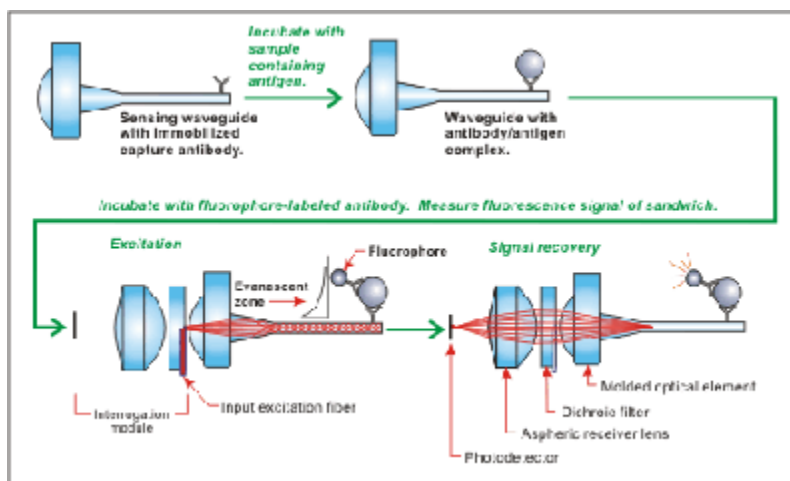


圖7 RAPTOR偵檢系統原理示意圖

資料來源: <http://www.resrchintl.com/raptor-detection-system.html>

近期美國海軍研究實驗室所開發出的新技術則是使用平面波導(planar waveguide)，因此便可在平面上製作偵檢陣列(見圖8)。無需電池即可進行三明治免疫分析的可攜式偵檢裝置近年來已正式開始在市場上販售，其原理和驗孕棒類似，典型的驗孕棒感測器是偵測尿液中是否含有人類絨毛膜性腺激素(hormone Human Chorionic Gonadotropin, hCG)來運作的，其感測器為一塑膠容器內含有吸收劑棉棒(adsorbent swab)及兩格視窗，量測視窗是用來告知使用者試驗結果，而驗證視窗則是用來告知使用者此裝置是否正常運作。用尿液沾濕棉棒後，棉棒內的捕捉抗體和被染色磁珠標示過的報導抗體也因此接觸到尿液，若尿液中含有賀爾蒙且被棉棒內的捕捉抗體給捕捉到，則染色的報導抗體也會和賀爾蒙結合，此時量測視窗即會出現一條色帶，報導抗體同時也會流動至驗證視窗，使其也出現一條色帶，證明量測到的陰性反應並不是因為裝置運作不正常所導致的。

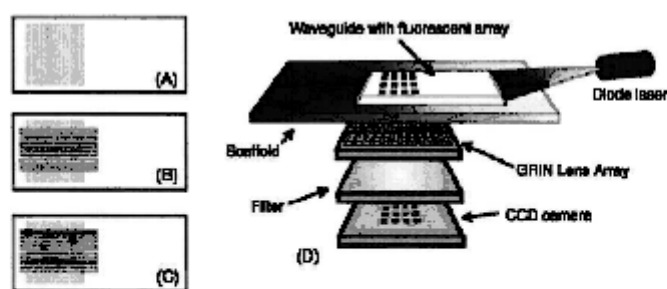


Fig. 2. Orthogonal patterning and assay method. Biotinylated capture antibodies are immobilized in stripes on a NeutrAvidin-coated slide/waveguide via avidin-biotin interactions (A). For analysis, samples are loaded onto the slide using a PDMS flow guide module with channels oriented orthogonal to the stripes of immobilized capture antibodies (B). After incubation with fluorescent sample (direct assay) or after interrogation of the array with fluorescent tracer antibody (sandwich assay), fluorescent complexes are formed in the appropriate loci (C). The pattern of fluorescent spots is imaged and digitized (D). Reproduced with permission from [77]. Copyright Springer (2004).

圖8 圖案化偵檢陣列裝置示意圖

資料來源: C.R. Taitt, J.P. Golden, Y.S. Shubin, L.C. Shriver-Lake, K.E. Sapsford, A. Rasooly, F.S. Ligler, "A Portable Array Biosensor for Detecting Multiple

Analytes in Complex Samples”, Microbial. Ecol., vol. 47, no. 2, p.175 (2004).

這項感測技術也被應用在偵測水中的隱孢子蟲(註)上，同時也是生物戰劑偵測裝置(Biowarfare Agent Detection Devices, BADD)偵測炭疽菌、肉毒桿菌(botulinum toxin)和蓖麻毒素(ricin)的原理基礎。這些感測器的優點就在於裝置簡單便利且無需電源供應，缺點則是需要將待測物沾濕感測器裝置且其偵測的極限很差，因為若是將偵測極限提高，則裝置內的染色報導抗體數量就必須大幅增加，否則所產生出的顏色變化將很難被肉眼觀察到。Durst等人在2004年所發表的文獻中(註)解決了此裝置偵測極限的問題，他們利用含有螢光紅色染劑的微脂體作為報導抗體的染色標定物，實驗證明其偵測極限可以達到15 pg/mL。無需電源供應、且具有絕佳的偵測極限，這些優點使得此偵測裝置在近年來受到各界的關注，但是由於裝置運作仍需要將待測物沾染在感測器上，因此還是無法應用在空氣採樣上。

上述的生物感測概念都是利用創新的方式去進行三明治免疫分析，為了避免和其他物質產生反應，三明治免疫分析必須要在沒有其他物質干涉的情況下進行，而其困難之處就在於抓取物質和捕捉物質不但必須要在不同的抗原結合區(epitope)和同一個抗原結合，且其結合過程還必須分開進行。因此在近年來也陸續有人提出不使用三明治免疫分析的生物感測概念，且這些概念大部分都無需標定物。

不使用標定物進行偵測的技術在近年來陸續被提出，像是使用表面電將共振技術(surface plasmon resonance)、共振鏡技術(resonant mirror)、反射測量法(reflectometry, 註)、拉幅波感測器(Love wave acoustic sensor, 註)、石英晶體微天平法(Quartz Crystal Microbalance, 註)及離子選擇場效電晶體(Ion selective field effect transistor, 註)等等，且運用這些技術所製成的偵檢裝置其解析度和反應速度都相當驚人。但這些技術的偵測訊號皆是由感測訊號轉換器的表面變化而來，而不是利用辨識分子和分析物間的結合所得到，所以如果訊號轉換器的表面受到其他外在因素影響而產生變化，這些儀器仍然會得到相同的偵測反應，因此非專一性結合即成為了一個嚴重的問題。這個問題同時也襯托出三明治免疫分析法的優點，因為使用兩個不同的辨識分子來進行偵測也就提供了兩層的選擇性，大大降低了非專一性結合的機率。

然而此問題最終還是被德州儀器(Texas Instruments)公司給解決了，它們開發出一套雙通道的表面電漿共振系統，除了一般的偵測通道外，多出來的通道則是用作參考，若有因為非專一性結合所產生的折射率變化，此參考通道便可以進行修正，因此降低了非專一性結合所引起的誤差問題。但在2005年有文獻指出這套系統並不適合進行空氣採樣(註)。

三、生物感測技術在偵測生物戰劑應用上的未來發展趨勢

上述所有的生物感測器在偵檢生物戰劑應用上皆無法達到最重要的要求，也就是當生物攻擊展開時，軍人或是一般民眾能夠攜帶著偵檢防護裝置在環境下進行偵測。在發展這種感測器的過程中會碰到許多棘手的問題，例如：(1)如何將空氣中的樣本轉換至感測器可以操作的水溶液形式，(2)增強感測器的解析度和(3) 加快偵測的反應時間。針對上述問題目前已有許多創新的感測元件和感測器正在研發當中，下面將做基本的介紹：

(一)空氣採樣

將空氣中的樣本轉換至水溶液的環境中是必須的，因為分子辨識的功能只有在水溶液環境中才能正常運作。在空氣中即使只含有極少量的生物戰劑存在，仍然能夠對人體造成很嚴重的影響，因此我們不僅要將空氣中的生物物質(biological material)轉換至液相，而且同時必須也要將其濃縮。一般人平均呼吸量大約是6 公升/分鐘，而在這體積中只需要1到2公升的生物戰劑即可對人體造成傷害，因此至少必須要將其濃縮至幾毫升的量才行。濃縮分析物時，必須要注意在過程中不可以破壞到脆弱的生物樣本結構，而且整個過程必須要迅速，以免拖累到生物感測器的整體反應時間。



圖九 濕式旋風採樣器

資料來源: https://www.rkb.us/contentdetail.cfm?content_id=134788

而在目前為止只有兩種新技術可以達到這些標準，分別是濕式旋風採樣器(wetted cyclone sampler，見圖9)和虛擬衝擊採樣器(virtual impactor，見圖10)，至目前為止這兩種採樣器皆無法應用在可攜式偵檢裝置上，但是它們卻非常適合在固定的空間內進行空氣採樣。因此如果生物感測器要能在我們進入建築物之前即提供生物戰劑的預警功能，在裝置中搭載這兩類型的濃縮器絕對是最理想的選擇。



圖10 虛擬衝擊採樣器

資料來源: <http://www.intoxproducts.com/virtualimpactor>

美國的勞倫斯利物浦國家實驗室最近開發出一款將虛擬衝擊器和旋風採樣器結合在一起的桌上型偵測系統，取名為APDS (autonomous pathogen detection system，如圖11)。APDS系統的設計是為了在國內較危險的公眾場所(例如:機場)中進行長時間(目前大約是一星期)的空氣採樣，以確保空氣中無生物戰劑的存在。空氣先經由旋風採樣器濃縮後，再由虛擬衝擊器收集大小約在1~10 μm 的空氣微粒，懸浮物質採集器(aerosol collector)每小時會將液體送入自動化液體模組中使氣體微粒液化，並且在模組內進行兩小時的免疫分析，三明治免疫分析則是利用流式細胞儀(flow cytometer)和由抗體改造而成的染色微球體來進行。APDS系統可同時監測八種生物毒劑包括炭疽菌、肉毒桿菌和肺鼠疫(pneumonic plague)等。偵測解析度依據分析物的不同大約範圍在1~100 $\mu\text{g/L}$ 。每個樣品經免疫分析後都會被歸檔保存下來，若是系統偵測到樣品中含有生物戰劑，則歸檔樣品將會被重新取出進行DNA純化，之後再利用即時PCR進行分析。如此一來，免疫分析結果即得到了核酸的認證。APDS系統目前都是被放置在特地的區域，以便進行數週甚至數月的偵檢任務。



圖11 APDS系統示意圖

資料來源: <https://www.llnl.gov/str/October04/Langlois.html>

除空氣採樣器之外，另外一項技術則是高表面積生物感測器(high surface area biosensor)，目前研發的重心在於將電子紡織(electronic textile)和智慧纖維(smart fabric)應用在此技術上，目標是將辨識分子融合在紡織品中並利用電子纖維作為訊號轉換器，或許在未來我們有機會見到路人穿著具有偵檢生物戰劑功能的電子防護衣也說不定呢。

(二)增加偵測的解析度並提供更快的反應速度

所有可經由空氣採樣進行偵檢任務的生物感測器，都必須具有非常銳利的偵測解析度，而感測器的解析度要往上提升的方法主要有三種，第一種是結合力平衡常數(equilibrium constants of binding)較高的辨識分子或表面化學技術；第二種是限制非專一性結合的發生；最後則是使用敏感度較高的訊號轉換器。

新穎且具有高親和性的蛋白質辨識分子包含核酸適體、縮氨酸和從噬菌體呈現技術基因庫(phage display library)中發展出的抗體。核酸適體就是DNA序列，它們會利用和抗體類似的方式去和巨型分子結合。具有高親和性的新適體辨識分子可以利用SELEX技術(註)來篩選得到，此技術也可應用在縮氨酸序列和新抗體上。

然而使用高親和性的辨識分子仍然有其極限，目前我們所知親和性最強的反应是卵白素(avidin)和生物素(biotin)的親和反應，而其親和性平衡常數(K_a)也很難超越 10^{15} M^{-1} 。因此要使偵測解析度在往上提升，還是必須

要從避免非專一性結合的發生和增加訊號轉換器的敏感度這兩點來著手。

高敏感度的訊號轉換器或許是目前在生物偵測器研究上最重要的一塊領域。對於採用標定法的生物感測器來說，提升訊號轉換器敏感度最常見的方法就是使用更“明亮”的標定物，意思是系統只需要少量的標定物即可讓訊號轉換器偵測到它們。而這些較為“明亮”的標定物包括了fluorescence superquenching(註、)、量子點(註、)、電化學冷光分子(electrochemiluminescent molecules)和染色標定微脂體(註)等。

而另一個替代方案就是直接使用高敏感度的訊號轉換器，Parpura等人(註)所發展出的微懸臂梁訊號轉換器就是一個很好的例子。微懸臂梁訊號轉換器可利用偵測質量變化所引起的特殊共振頻率(註)或是因為表面張力改變而使懸臂梁產生變形(註、)的方式來監控分子的親和反應。Gupta等人在2004年所發表的文獻中(註)利用微懸臂梁的共振技術去偵測單一個病毒粒子，他在文獻中提到此偵測概念可以被應用在偵測空氣中的病毒上，但是目前此感測器的應用範圍仍侷限於純緩衝溶液。

Lieber等人利用矽奈米線場效應電晶體(silicon nanowire field effect transistor)成功的偵測出單一個病毒粒子，其原理是利用兩條平行的奈米線所組成的裝置來進行偵測(見圖11)，其中一條奈米線(圖11中的2號奈米線)附有辨識分子，由圖中可以得知當病毒和奈米線結合後，其導電性會降低，由導電性的變化即可偵測出病毒的存在與否。而Lieber的實驗室在2005年(註)更進一步的利用此裝置來偵測蛋白質樣品，實驗結果顯示出過程中並沒有產生任何非專一性結合的反應。

(三)縮短反應時間

當感測器的解析度問題被解決後，仍然還存有一個問題，我們從偵檢開始後到底需要等多久的時間才能得到反應結果，換句話說，儀器未出現陽性的反應到底是代表著環境中無生物戰劑的存在，還是生物戰劑根本沒有通過儀器進行反應呢？當感測器被置放在空間中的某一特定區域內，就算此空間中有生物戰劑的存在，但是生物戰劑分子還是必須要擴散到感測器的表面上，儀器才能進行辨識。即使是在一個很小的空間中，但對於分子來說，可能還是必須要擴散很長一段距離才能到達感測器表面。因此就像大海撈針一般，分析物(在這指的是生物戰劑)可能永遠無法在合理的時間內被感測器偵測到。

解決此問題的其中一個方法是使用具有多孔洞、大表面積的生物感測器，如此一來分析物和感測器之間的接觸面積將會大幅的增加，這個概念是由PamGene公司(註)所研發出來的。近年來此概念受到各界的注意，且利用多孔矽(porous silicon)做為訊號轉換器的文獻報告也為數眾多(註、、)。

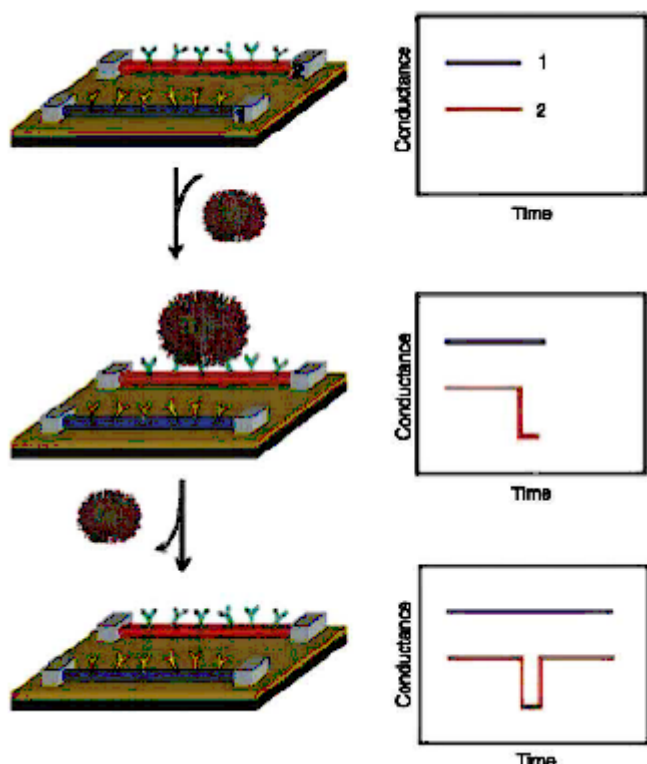


圖11 矽奈米線場效應電晶體感測器裝置式意圖

資料來源: F. Patolsky, G.F. Zheng, O. Hayden, M. Lakaamyali, X.W. Zhuang, C.M. Lieber, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 101, p. 14017 (2004)

參、結論

生物感測器絕對是未來偵檢防護系統的趨勢，若能持續努力達到下述的幾項要求，生物感測器能偵檢生物戰劑上所能做出的貢獻將無法想像，這些要求包括：(1) 將感測器解析度提高至可以偵測到僅數個生物戰劑分子的程度，(2) 可以由空氣或是複雜的生物母體中進行採樣，(3) 在一到兩分鐘內提供快速的反應結果且降低假陽性誤判的發生，(4) 可以應用在輕便可攜且無需電源供應的裝置上。現階段並沒有任何單一裝置可以滿足上述所有要求，要達到這個目標必須要經過長時間的努力以及大量的研發人才和經費的投入，這並不是一項短期可以完成的任務，因此也期盼國內的科學人在未來都能竭盡所能去開發這無限的可能性。