



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201445135 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：102118233

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 23 日

(51)Int. Cl. : **G01N27/447 (2006.01)**

(71)申請人：財團法人國家實驗研究院 (中華民國) (TW)

臺北市大安區和平東路 2 段 106 號 3 樓

(72)發明人：鄭宜昉 (TW)；張憲彰 (TW)；蘇五洲 (TW)；黃偉倫 (TW)

(74)代理人：高玉駿；楊祺雄

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：9 共 31 頁

(54)名稱

以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法與晶片

(57)摘要

一種以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法與晶片，該晶片包含一晶片本體，及設置於晶片本體內中之二電旋轉電極單元與一旅波電極單元。每一電旋轉電極單元包括四個電旋轉電極，旅波電極單元包括四個分別與對應之該等電旋轉電極電連接之螺旋狀旅波電極。透過在檢測空間中設置兩層上下間隔對稱之電旋轉電極單元的結構設計，可於該檢測空間產生一可穩定捕捉定位生物微粒，並驅使捕捉定位之生物微粒產生等速電旋轉運動之三維電場，且連細胞經由抑制或活化基因轉錄因子所產生的微小介電特性變化，都可經由電旋轉轉速明確辨識出。

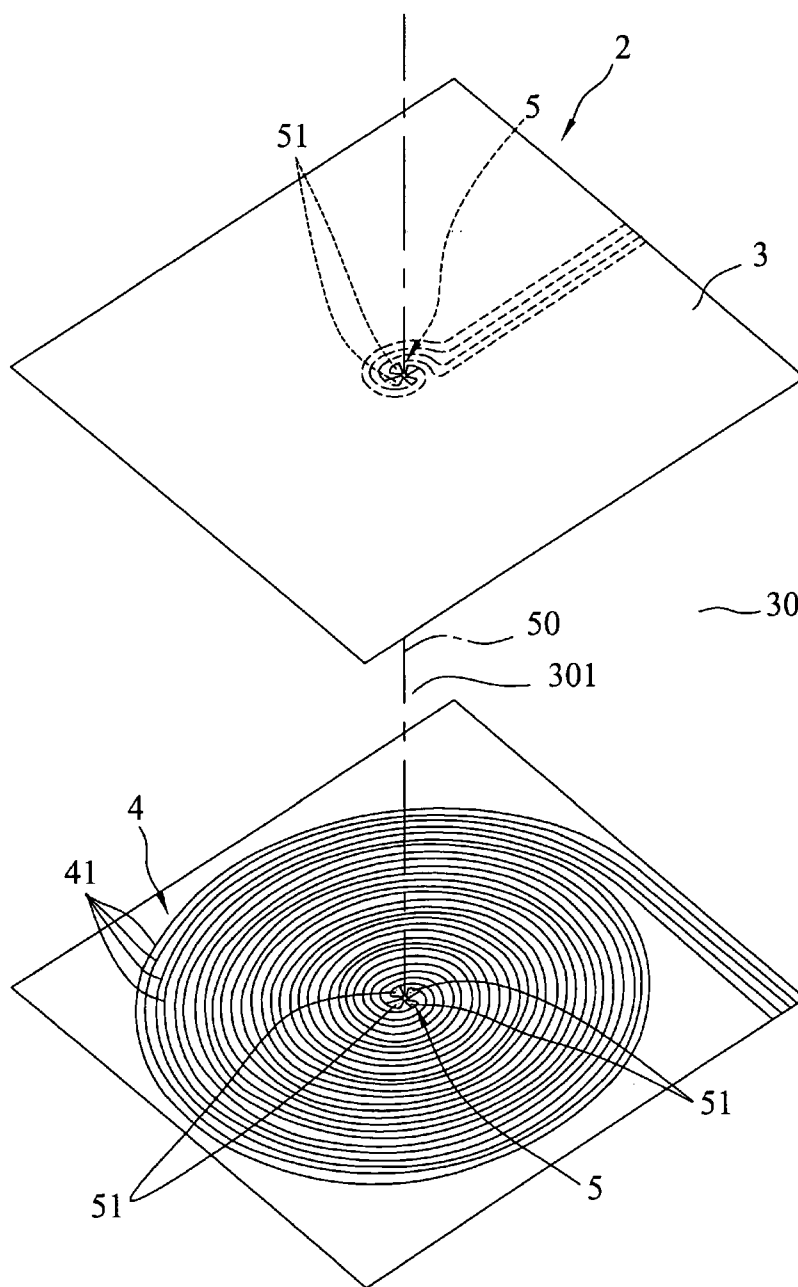


圖2

- 2：晶片
- 3：晶片本體
- 4：旅波電極單元
- 5：電旋轉電極單元
- 30：檢測空間
- 41：旅波電極
- 50：直立軸線
- 51：電旋轉電極
- 301：檢測區間

發明摘要

※ 申請案號：102118273

※ 申請日：102.5.23

※IPC 分類：G01N 027/447 (2006.01)

【發明名稱】 以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法與晶片

【中文】

一種以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法與晶片，該晶片包含一晶片本體，及設置於晶片本體內中之二電旋轉電極單元與一旅波電極單元。每一電旋轉電極單元包括四個電旋轉電極，旅波電極單元包括四個分別與對應之該等電旋轉電極電連接之螺旋狀旅波電極。透過在檢測空間中設置兩層上下間隔對稱之電旋轉電極單元的結構設計，可於該檢測空間產生一可穩定捕捉定位生物微粒，並驅使捕捉定位之生物微粒產生等速電旋轉運動之三維電場，且連細胞經由抑制或活化基因轉錄因子所產生的微小介電特性變化，都可經由電旋轉轉速明確辨識出。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖（2）。

【本代表圖之元件符號簡單說明】：

2 …………… 晶片	41 …………… 旅波電極
3 …………… 晶片本體	5 …………… 電旋轉電極單元
30 …………… 檢測空間	50 …………… 直立軸線
301 …………… 檢測區間	51 …………… 電旋轉電極
4 …………… 旅波電極單元	

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法與晶片

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於一種分析生物微粒的方法與晶片，特別是指一種以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法與晶片。

【先前技術】

【0002】 現今評估癌細胞之方法大致可分為(一)動物實驗法，(二)抗原抗體免疫分析法與 ELISA 或 Western blot，但第(一)種方法通常需要耗費數周至數個月的時間，第(二)種方法雖然可將檢測時間縮短至 8~12 小時，但因為成本較昂貴且程序繁雜，所以僅受過專業訓練的人員才有辦法進行，且 8~12 小時的檢測分析時間仍然過久。

【0003】 介電泳是一種近年來逐漸被應用於操控生物微粒的技術，雖然介電泳法可於幾十秒內快速的觀測出待測物的介電泳行為，可用以操控生物微粒遷移與電旋轉，或者是進行生物微粒之分選純化等，但對於正常細胞與癌細胞、藥物作用後的細胞反應，如此較細微的介電特性變化，則因為敏感度不足而無法有效辨識出。

【0004】 在利用介電泳誘發電旋轉方面，目前的設計都

是在一個二維平面上設置四個間隔分佈之電極，然後透過對該等電極分別施加具有特定相位差與特定頻率的交流電，使該等電極相配合產生一可驅使生物微粒電旋轉之電旋轉介電泳場。但因為該電旋轉介電泳場是由負介電泳力構成，且負介電泳力是隨著電場梯度變化而變化，所以位在該電旋轉介電泳場中之生物微粒會受該等電極之負介電泳力作用，而被推離該等電極，除了生物微粒與該等電極間之距離無法固定外，生物微粒也會產生非等速運動，所以每次之電旋轉操控結果都會有很大差異，再現性差。

【發明內容】

【0005】 因此，本發明之目的，即在提供一種透過複合電動力穩定捕捉生物微粒以進行生物微粒之分析的方法與晶片。

【0006】 於是，本發明以複合電動力捕捉並分析生物微粒的晶片，包含一晶片本體，具有一可供注入含有待分析生物微粒之介電泳液的檢測空間；二電旋轉電極單元，上下間隔對稱地設置於該檢測空間中，每一電旋轉電極單元包括四個繞一直立軸線水平間隔分佈的電旋轉電極；及一螺旋狀之旅波電極單元，設置於該檢測空間中，且與該等電旋轉電極單元其中之一電連接，該旅波電極單元包括四個分別與對應之電旋轉電極單元之該等電旋轉電極電連接之旅波電極，且該等旅波電極是分別自電連接之電旋轉電極往外繞該直立軸線螺旋環繞延伸成螺旋狀。

【0007】 於是，本發明以複合電動力捕捉並分析生物微

粒的方法，是透過上述晶片來實施，包含以下步驟：(a) 將介電泳液填滿該晶片之該檢測空間；(b) 於電連接該等旅波電極之該等電旋轉電極分別施加交流電，驅使該等電旋轉電極相配合產生一個環繞該直立軸線之二維環狀負介電泳場，並驅使該等螺旋狀旅波電極間產生一驅使待分析生物微粒往該等電旋轉電極單元方向遷移之旅波介電泳場；(c) 於待分析生物微粒遷移至該等電旋轉電極單元之相向側空間時，開始對未電連接該旅波電極單元之另一電旋轉電極單元之該等電旋轉電極分別施加交流電，使該等電旋轉電極單元產生之二維環狀負介電泳場上下相配合產生一個將該待分析生物微粒定位於兩者之間的三維負介電泳場，及產生一個驅使該被定位之待分析生物微粒產生電旋轉之三維電旋轉介電泳場；及(d) 擷取分析該三維負介電泳場內之待分析生物微粒隨時間變化之影像，而計算出待分析生物微粒電旋轉資料。

【0008】 本發明之功效：透過在一檢測空間中設置兩層上下間隔對稱之電旋轉電極單元，及一電連接於其中一層螺旋狀旅波電極單元的晶片結構設計，可直接利用螺旋狀旅波電極單元驅使待分析生物微粒自動往該等電旋轉電極單元集中，並可利用該等電旋轉電極單元相配合產生之三維負介電泳場來捕捉定位生物微粒，並驅使被捕捉定位之生物微粒產生等速電旋轉運動，且誤差與標準差都明顯小於傳統二維電旋轉電極單元的操控結果。

【圖式簡單說明】

【0009】 本發明之其他的特徵及功效，將於參照圖式的實施方式中清楚地呈現，其中：

圖 1 是本發明以複合電動力捕捉並分析生物微粒的晶片之一較佳實施例，搭配一控制裝置與一影像擷取分析裝置使用的系統架構示意圖；

圖 2 是該較佳實施例的電極配置的立體示意圖；

圖 3 是該較佳實施例施加於兩個電旋轉電極單元之交流電的相位差分佈示意圖；

圖 4 是該較佳實施例的步驟流程圖；

圖 5 是該較佳實施例將一待分析生物微粒捕捉定位於該等電旋轉電極間之檢測區間中心的俯視影像，並說明其餘生物微粒被擋阻於一個三維負介電泳場外的情況；

圖 6 是旋轉速度對應交流電頻率的曲線圖，說明傳統二維電旋轉電極單元操控 AS2、S3D、S3C 三株癌細胞電旋轉時的轉速差異；

圖 7 是旋轉速度對應交流電頻率的曲線圖，說明該較佳實施例操控 AS2、S3D、S3C 三株癌細胞電旋轉時的轉速差異；

圖 8 是旋轉速度對應交流電頻率的曲線圖，說明該較佳實施例操控被施加藥物 IL-6 後之 AS2 癌細胞電旋轉時的轉速差異；及

圖 9 是旋轉速度對應交流電頻率的曲線圖，說明該較佳實施例操控被施加藥物 P6 後之 AS2 癌細胞電旋轉時的轉速差異。

【實施方式】

【0010】 參閱圖 1、2、3，本發明以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法與晶片之較佳實施例，可配合一控制裝置 8，及一用以擷取分析生物微粒影像的影像擷取分析裝置 9 來分析辨識生物微粒。該控制裝置 8 是電連接於該晶片 2，並可對該晶片 2 施予特定頻率交流電，使該晶片 2 產生用以操控生物微粒之三維介電泳場，並利用該影像擷取分析裝置 9 擷取分析受操控之生物微粒的電旋轉資料，例如轉動方向、轉動速度等，來分析辨識生物微粒或檢測生物微粒之生理特性變化。由於該控制裝置 8 與該影像擷取分析裝置 9 皆為現有構件且類型眾多，亦非本發明創作重點，因此不再詳述。

【0011】 該晶片 2 包含一內部界定出一檢測空間 30 的晶片本體 3，及分別設置於該檢測空間 30 內之二上下間隔對稱的電旋轉電極單元 5，及一電連接於下層電旋轉電極單元 5 之旅波電極單元 4。由於該檢測空間 30、該等電旋轉電極單元 5 與該旅波電極單元 4 構都相當微小，為方便了解，以下各圖式中之各構件比例皆為原結構之放大示意圖，所以實施時，該等構件大小比例不以圖式所示比例為限。

【0012】 該晶片本體 3 通常是由多層片狀構件堆疊構成，且穿設有分別連通該檢測空間 30，而用以供注入液體和排出液體的開孔（圖未示）。但因該晶片本體 3 之結構設計與構成該檢測空間 30 的方式都為習知技術且類型眾多，亦非本發明之創作重點，因此不再詳述。

【0013】 該等電旋轉電極單元 5 是上下對稱地分別被覆固定於該晶片本體 3，而分別位於該檢測空間 30 之頂緣與底緣，且該等電旋轉電極單元 5 相配合於該檢測空間 30 中界定出一介於兩者相向側間之檢測區間 301。每一電旋轉電極單元 5 包括四個繞一直立軸線 50 對稱分佈之電旋轉電極 51，且兩相鄰電旋轉電極 51 間之間距小於待分析生物微粒之兩倍粒徑，而上下間隔之兩電旋轉電極 51 間之間距小於待分析生物微粒之五倍粒徑。

【0014】 該旅波電極單元 4 也是被覆固定於該晶片本體 3，而位於該檢測空間 30 底緣，包括四個分別電連接於下層電旋轉電極單元 5 之該等電旋轉電極 51 的旅波電極 41，且該等旅波電極 41 是分別自該等電旋轉電極 51 往外繞該直立軸線 50 沿逆時針方向螺旋環繞延伸呈多螺旋狀，且該等螺旋狀旅波電極 41 分別具有多個徑向彼此間隔平行之螺旋區段 411。實施時，該等旅波電極 41 也可改成繞該直立軸線 50 沿順時針方向螺旋環繞延伸。

【0015】 在本實施例中，上下間隔之兩電旋轉電極單元 5 之間距為 70 μm ，每一電旋轉電極單元 5 之該等水平對角相向的兩電旋轉電極 51 間距為 70 μm ，而兩相鄰電旋轉電極 51 間距為 25 μm ，兩徑向間隔之旅波電極 41 之間距為 50 μm ，而每一旅波電極 41 之線寬為 50 μm 。但實施時，該晶片 2 之該等電旋轉電極單元 5 與該旅波電極單元 4 並不以上述尺寸規格為限。

【0016】 參閱圖 1、2、4，本發明以複合電動力捕捉並分

析生物微粒的方法，是透過上述晶片 2 來進行，並藉由該控制裝置 8 程式化輸出特定頻率交流電至該等電旋轉電極單元 5 與該旅波電極單元 4，來操控待分析生物微粒。而施加之交流電的頻率與相位，會根據待分析生物微粒之操控需求與待分析生物微粒的介電特性而有所不同。該以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法包含以下步驟：

【0017】 步驟（一）將介電泳液注入填滿該檢測空間 30。藉由將含有待分析生物微粒之介電泳液填滿該檢測空間 30，使該等電旋轉電極單元 5 與該旅波電極單元 4 浸泡在該介電泳液中。該介電泳液可以僅含有待分析生物微粒，也可同時含有待分析生物微粒與其它具有不同介電特性之非待測生物微粒，例如正常細胞與癌細胞。

【0018】 步驟（二）驅使待分析生物微粒往該等電旋轉電極單元 5 方向遷移。在本實施例中，會先於下層電旋轉電極單元 5 與該螺旋狀旅波電極單元 4 施加具有特定相位差之特定頻率的交流電。由於該等旅波電極 41 是分別與該等電旋轉電極 51 電連接，所以彼此電連接之旅波電極 41 與電旋轉電極 51 會被施予相同之交流電。其中，施加於該電旋轉電極單元 5 之該等電旋轉電極 51 之交流電相位，是繞該直立軸線 50 依序遞增或遞減 90° 相位差，而施加於該等螺旋狀旅波電極 41 之該等徑向彼此間隔之螺旋區段 411 的交流電相位，是呈徑向往內依序遞增或遞減 90° 相位差。

【0019】 藉由上述施加於該旅波電極單元 4 之該等旅波電極 41 的交流電設計，使該等旅波電極 41 會相配合產生

一驅使待分析生物微粒徑向往內朝該等電旋轉電極單元 5 方向遷移的旅波介電泳場，使得四處分散於介電泳液中的待分析生物微粒可受該旅波介電泳場之作用，而逐漸遷移向該等電旋轉電極單元 5 間的檢測區間 301。

【0020】而施加於下層電旋轉電極單元 5 之該等電旋轉電極 51 的交流電，是要用以驅使該等電旋轉電極 51 相對該等待分析生物微粒產生一水平環繞該直立軸線 50 且朝上之二維環狀負介電泳場，且該環狀負介電泳場會圍繞界定出檢測區間 301，由於此時上層電旋轉電極單元 5 尚未被通電，所以被該旅波電極單元 4 之該旅波介電泳場驅動而徑向往內遷移的該等待分析生物微粒，仍可經由該環狀負電泳場頂側較弱電場區域移入該等電旋轉電極單元 5 間的檢測區間 301。且當待分析生物微粒進入該環狀負介電泳場內後，因為旅波介電泳場作用力消失，所以該待分析生物微粒會被該環狀負介電泳場包圍限位於內而無法移出，也就是限位於上下兩層電旋轉電極單元 5 間。

【0021】實施時，若該介電泳液中含有不同介電特性之其它非待測生物微粒時，可進一步透過控制施加之交流電頻率與電壓的方式，使施加於該等旅波電極 41 之交流電可產生驅使該等待分析生物微粒徑向往內遷移向該等電旋轉電極單元 5 之旅波介電泳力，而相對該等非待測生物微粒產生一驅使該等非待測生物微粒徑往外遷移遠離該等電旋轉電極單元 5 之旅波介電泳場，藉此非待測生物微粒往相反方向遷移至該等旅波電極 41 外圍，而達到分選待分析

生物微粒之目的。

【0022】 實施時，也可透過調整施加於該等旅波電極 41 之交流電，使該等旅波電極 41 相對該等非待測生物微粒產生一正介電泳力，進而將該等非待測生物微粒吸附固定於該等旅波電極 41 上，僅使該等待分析生物微粒受旅波介電泳場作用，而徑向往內遷移向該等電旋轉電極單元 51，同樣可達到分選待分析生物微粒之目的。

【0023】 步驟（三）同時施加交流電於該等電旋轉電極單元 5，以捕捉定位待分析生物微粒，並驅使被捕捉定位之該待分析生物微粒產生電旋轉。

【0024】 在本實施例中，是在有一待分析生物微粒進入該等電旋轉電極單元 5 相向側微小空間時，立即對上層電旋轉電極單元 5 之該等電旋轉電極 51 分別施加交流電，轉變成對所有電旋轉電極 51 分別施加具有特定相位差之特定頻率的交流電，其中，施加於每一電旋轉電極單元 5 之該等電旋轉電極 51 之交流電，是繞該直立軸線 50 依序遞增或遞減 90° 相位差，且上下兩電旋轉電極單元 5 之相位差的遞增與遞減方向相同，而施加於上下間隔相對之兩電旋轉電極 51 的交流電會具有 180° 相位差。藉此使該等電旋轉電極單元 5 產生之環狀負介電泳場相配合在兩者間構成一個三維負介電泳場，同時構成一個三維電旋轉介電泳場。

【0025】 可利用該三維負介電泳場將待分析生物微粒捕捉定位於其電場強度最弱的中心區域，如圖 5 所示，而定位於上下兩電旋轉電極單元 5 間的固定位置，不會再漂移

，同時利用此三維負介電泳場的負介電泳力來擋阻其餘待分析生物微粒，也就是將其於待分析生物微粒擋阻於該三維負介電泳場外，防止其它待分析生物微粒再進入該等電旋轉電極 51 間的檢測區間 301，而可用以對單顆生物微粒進行分析。於此同時，藉由該三維電旋轉介電泳場驅使被捕捉定位之該待分析生物微粒產生水平電旋轉，由於該三維負介電泳場之中心區域的電場強度固定不變，所以該待分析生物微粒會被驅動產生等速旋轉。

【0026】 在本實施例中，是透過該影像擷取分析裝置 9 監測該等電旋轉電極 51 相向側區域的空間影像，在有一待分析生物微粒進入該等電旋轉電極 51 間時，該控制裝置 8 即通電驅使該等電旋轉電極單元 5 產生該三維負介電泳場與該三維電旋轉介電泳場。

【0027】 步驟（四）擷取分析該三維負介電泳場所捕捉定位之待分析生物微粒的影像。本發明是透過該影像擷取分析裝置 9 擷取分析被該三維負介電泳場捕捉定位之該待分析生物微粒的影像變化，而分析計算出該待分析生物微粒的電旋轉資料，例如電旋轉方向與旋轉速度等，由於該待分析生物微粒已被定位在該等電旋轉電極單元 5 間的微小空間區域，所以可穩定分析出該待分析生物微粒的電旋轉速度，且具有極佳的再現性，而可進一步透過分析電旋轉速度變化與驅動電旋轉之交流電頻率的方式，來分析生物微粒受藥物或其它因素影響後所產生的介電特性變化程度，進而可應用於生物微粒的藥物試驗評估分析，例如藥

敏試驗與抗藥性分析等。

【0028】 以下即利用本發明晶片 2 實際應用於辨識評估癌細胞受藥物處理時的藥敏試驗。

【0029】 生物微粒：在以下實驗中，是以三株取自於成大醫院腫瘤內科的人類肺腺癌細胞株進行電旋轉特性之分析評估，該等細胞株分別為 PC14PE6/AS2（以下簡稱 AS2）、PC14PE6/S3C（以下簡稱 S3C），及 PC14PE6/S3D（以下簡稱 S3D）。其中，AS2 為未經處理之正常肺腺癌細胞株。S3C 是 AS2 經活化 Stat3 轉錄因子後的轉殖細胞，會持續表現出比 AS2 更高的細胞活性與癌化程度。S3D 是經抑制 Stat3 轉錄因子後之轉殖細胞，會持續表現出比 AS2 更差之細胞癌化程度與活性。

【0030】 另外，AS2 還會另外以會活化 Stat3 轉錄因子之藥物 IL-6（廠商：SIGMA，產品編號：I1395）進行處理，以及以會抑制 Stat3 轉錄因子之藥物 P6（廠商：MERCK，產品編號：420097-500UG）進行處理，藉以評估實際利用藥物處理後之 AS2 的生理特性變化與電旋轉之關係。其中，藥物 IL-6 濃度為 20 ng/ml，並於施加藥物 IL-6 後 0.5、3、4.5 與 6 小時時，分別檢測分析 AS2 的電旋轉速度變化。藥物 P6 濃度為 500 nM，並於施加藥物 P6 後 0.5、1、3 與 6 小時時，分別檢測分析 AS2 的電旋轉速度變化。

【0031】 在本實施例中，進行 AS2、S3C 與 S3D 之介電泳操控時，採用之介電泳液為 PBS（phosphate buffered saline）與 300 mM 蔗糖（sucrose）以 1：15 比例混合製成

，導電率 σ 約為 1 mS/cm。

【0032】由於前述三株細胞株之前置培養，及 S3C 與 S3D 兩細胞株的 Stat3 轉錄因子的活化與抑制技術皆為現有技術，且非本發明創作重點，因此不再詳述。

【0033】本發明另外還以傳統的二維電旋轉電極設計對上述三株細胞株分別進行電旋轉分析，也就是僅以本發明晶片 2 之下層電旋轉電極單元 5 來對三株細胞株分別進行電旋轉評估，以作為對照組。施加之交流電條件與上述實施例相同，不再詳述。

【0034】參閱圖 2、6，關於傳統二維電旋轉電極產生之電旋轉操控，在施加 9V 交流電且交流電頻率約為 80 kHz 處，三株癌細胞的轉速有較明顯的差異，S3D 的轉速較慢，S3C 轉速較快，AS2 則是介於 S3D 與 S3C 之間，但因為傳統二維電旋轉電極所產生之電旋轉介電泳場在高度方向存在分佈不均問題，所以待分析生物微粒無法被定位，會受負介電泳力作用而上下漂移，故測得之電旋轉轉速會有較大之誤差與標準差，且再現性低。

【0035】配合參閱圖 7，反觀本發明晶片 2 之設計，由於細胞株移動至該等電旋轉電極單元 5 間時，會在三維負介電泳場的包圍作用下，被穩定地捕捉定位在兩電旋轉電極單元 5 間的中央處，且癌細胞所在位置會具有固定強度的電場，所以產生的旋轉現象為等速度運動，每次量測的誤差與標準差的差異明顯縮小。且由 9 V 交流電且頻率 100 kHz 條件下所產生的電旋轉現象來看，三株癌細胞呈現出

非常明顯且容易辨識的轉速差異。

【0036】 配合參閱圖 8、9，進一步分析直接以藥物處理後之 AS2 所產生之電旋轉轉速變化，可知在 IL-6 施加 6 小時後，AS2 癌細胞之電旋轉轉速會自 1.8 rad/sec 明顯增加至 2.9 rad/sec。而在 P6 施加 0.5 小時後，AS2 癌細胞轉速會自 2 rad/sec 降至 1.2 rad/sec。且以 IL-6 和 P6 分別處理後之 AS2 的轉速變化趨勢，是分別與 S3D 和 S3C 相對於 AS2 的變化趨勢相同，可證實本發明以三維電場誘發之三維負介電泳場與三維電旋轉介電泳場確實具有準確監測細胞生理特性變化的功用。

【0037】 因此，本發明晶片 2 之該等上下對稱的電旋轉電極單元 5 結構設計所產生之三維電場，確實可有效促使電旋轉技術更穩定準確，且更易於進行生物微粒之生理特性變化的分析辨識，連藥物作用後造成的較微小的介電特性差異也能反應於電旋轉轉速上，由於生物微粒與抗體反應所產生之介電特性變化更大，所以理應也可透過本案以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法來分析辨識，但實施時，本案之應用範圍不以上述實施例內容為限，也就是說，只要是會對生物微粒之介電特性產生變化之處理，不論是透過藥物化學作用或物理性破壞處理等，都可利用上述方法來評估生物微粒經處理後之生理特性變化，進而用以評估藥物化學處理與物理性破壞處理對於生物微粒之影響，具有相當廣泛之應用性。

【0038】 必須說明的是，在透過介電泳場誘發生物微粒

電旋轉時，會因為不同生物微粒的介電特性的變化與差異，致使生物微粒的電旋轉除了有轉速差別外，也會有旋轉方向不同的現象，因此實際實施時，可進一步透過觀測生物微粒之旋轉方向的方式，來進一步分析生物微粒之生理特性變化，不僅以分析轉速變化為限。

【0039】 在本實施例中，該晶片 2 僅設置一檢測空間 30，及一對電旋轉電極單元 5 與一個旅波電極單元 4，但實施時，可在該晶片本體 3 設置多個檢測空間 30，且於每一檢測空間 30 設置該等電旋轉電極單元 5 與該旅波電極單元 4，而可同時進行多個電旋轉分析實驗，進而可以單一晶片 2 快速分析評估出在多種不同實驗條件下之生物微粒的生理特性變化，除了可大幅縮短實驗時間外，也大幅提高單一晶片 2 之使用效能。

【0040】 綜上所述，透過在一檢測空間 30 中設置兩層上下間隔對稱之電旋轉電極單元 5 的結構設計，確實可利用該等電旋轉電極單元 5 相配合產生之三維負介電泳場來捕捉定位生物微粒，使捕捉之生物微粒穩定定位在該三維負介電泳場的中心處，由於該三維介電泳場中心處具有固定強度的電場，所以還能夠驅使該三維負介電泳場捕捉定位之生物微粒產生等速電旋轉運動，每次量測的誤差與標準差都明顯小於傳統二維電旋轉電極的操控結果，甚至連癌細胞經由抑制或活化 Stat3 基因轉錄因子所產生的微小介電特性變化，也都可經由電旋轉轉速明確辨識出。

【0041】 再加上該螺旋狀旅波電極單元 4 之設計，可在不

需要驅使該檢測空間30內之介電泳液流動的情況下，直接利用該旅波電極單元4對待分析生物微粒所產生之旅波介電泳場，驅使分散在該介電泳液中的待分析生物微粒自動往等電旋轉電極單元5間的檢測區間301移動，且待分析生物微粒一旦進入該檢測區301間，就會被下層電旋轉電極單元5產生之二維環狀負介電泳場所限位，有助於進一步捕捉定位該待分析生物微粒。且實施時，還可進一步透過施加之交流電頻率與電位大小的設計，使介電泳液中之其它非待測生物微粒被吸附固定於該等旅波電極41，或者是被驅動往遠離該等電旋轉電極單元5之方向遷移，而可具有分離待分析生物微粒與非待測生物微粒之功用，相當方便實用。

【0042】此外，由於細胞、細菌與真菌等都是可透過介電泳技術進行操控之已知生物微粒，所以本發明不僅可應用於細胞，也可應用於細菌與真菌等生物微粒之活性檢測、藥物作用後之生理特徵變化評估檢測、物理性處理後之細胞特性分析，亦可用於生化分子檢測，而可多方應用於各種癌細胞、細菌、真菌與相關治療藥物的作用評估。

【0043】因此，本發明以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法，確實可由生物微粒表面的介電電性的變化與差異所造成的轉速快慢差別、旋轉方向差異，以及誘發電旋轉的交流電頻率的差異，來判別細胞、細菌/真菌的活性、評估藥物對癌細胞的作用效果與程度(抑制癌細胞或促進癌細胞生長)、評估藥物對細菌/真菌的作用、評估細菌/

真菌的抗藥性、評估藥物治療的合適劑量、辨識癌細胞或正常細胞...等相關應用。而且此法檢測速度非常快、操作簡易而低成本，並易於自動化，相較於耗時長且程序繁瑣的傳統方法，檢測時間可由8~12小時大幅縮短至30秒左右，是一種創新的生物微粒分析辨識方法與晶片設計。因此，確實能達成本發明之目的。

【0044】 惟以上所述者，僅為本發明之較佳實施例而已，當不能以此限定本發明實施之範圍，即大凡依本發明申請專利範圍及專利說明書內容所作之簡單的等效變化與修飾，皆仍屬本發明專利涵蓋之範圍內。

【符號說明】

【0045】

2 …… 晶片	5 …… 電旋轉電極單元
3 …… 晶片本體	50 …… 直立軸線
30 …… 檢測空間	51 …… 電旋轉電極
301 …… 檢測區間	8 …… 控制裝置
4 …… 旅波電極單元	9 …… 影像擷取分析裝置
41 …… 旅波電極	

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依：寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依：寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】(請換頁單獨記載)

申請專利範圍

1. 一種以複合電動力捕捉並分析生物微粒的晶片，包含：
一晶片本體，具有一可供注入含有待分析生物微粒之介電泳液的檢測空間；
二電旋轉電極單元，上下間隔對稱地設置於該檢測空間中，每一電旋轉電極單元包括四個繞一直立軸線水平間隔分佈的電旋轉電極；及
一螺旋狀之旅波電極單元，設置於該檢測空間中，且與該等電旋轉電極單元其中之一電連接，該旅波電極單元包括四個分別與對應之電旋轉電極單元之該等電旋轉電極電連接的旅波電極，且該等旅波電極是分別自電連接之電旋轉電極往外繞該直立軸線螺旋環繞延伸成螺旋狀。
2. 如請求項 1 所述的以複合電動力捕捉並分析生物微粒的晶片，其中，每一電旋轉電極單元之該等電旋轉電極的交流電相位是繞該直立軸線依序遞增或遞減 90° ，且上下對稱之兩電旋轉電極的交流電相位相差 180° 。
3. 如請求項 2 所述的以複合電動力捕捉並分析生物微粒的晶片，其中，該旅波電極單元之該等旅波電極分別具有多個徑向彼此間隔之螺旋區段，且該等徑向間隔的螺旋區段之交流電相位是呈徑向往內依序遞增或遞減 90° 。
4. 如請求項 1 所述的以複合電動力捕捉並分析生物微粒的晶片，其中，該旅波電極單元是電連接下層之電旋轉電極單元。

5. 如請求項 1 所述的以複合電動力捕捉並分析生物微粒的晶片，其中，每一電旋轉電極單元之兩相鄰電旋轉電極間間距小於一待分析生物微粒之兩倍粒徑，而上下對稱之兩電旋轉電極間距小於一待分析生物微粒之五倍粒徑。

6. 一種以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法，是配合請求項 1 所述之晶片進行，包含以下步驟：

（a）將含有待分析生物微粒的介電泳液填滿該晶片之該檢測空間；

（b）於電連接該等旅波電極之該等電旋轉電極分別施加交流電，驅使該等電旋轉電極相配合產生一個環繞該直立軸線之二維環狀的負介電泳場，並驅使該等螺旋狀旅波電極間產生一驅使待分析生物微粒往該等電旋轉電極單元方向遷移之旅波介電泳場；

（c）於待分析生物微粒遷移至該等電旋轉電極單元之相向側空間時，開始對未電連接該旅波電極單元之另一電旋轉電極單元之該等電旋轉電極分別施加交流電，使該等電旋轉電極單元產生之二維環狀負介電泳場上下相配合產生一個將該待分析生物微粒定位於兩者之間的三維負介電泳場，及產生一個驅使該被定位之待分析生物微粒產生電旋轉的三維電旋轉介電泳場；及

（d）擷取分析該三維負介電泳場內之待分析生物微粒的影像，而計算出待分析生物微粒電旋轉資料。

7. 如請求項 6 所述之以複合電動力捕捉並分析生物微粒的

方法，其中，施加於每一電旋轉電極單元之該等電旋轉電極之交流電的相位是繞該直立軸線依序遞增或遞減 90° ，且上下對稱之兩電旋轉電極的交流電相位相差 180° 。

8. 如請求項 7 所述之以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法，其中，該旅波電極單元之該等旅波電極分別具有多個徑向彼此間隔之螺旋區段，且步驟（b）施加於該等旅波電極之交流電，會使該等徑向間隔的螺旋區段的交流電相位是呈徑向往內依序遞增或遞減 90° 。
9. 如請求項 6 所述之以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法，所述介電泳液中還含有待分析生物微粒以外之非待測生物微粒，其中，步驟（b）是透過施加於該等電旋轉電極之交流電，使該等螺旋狀旅波電極相配合產生用以驅動該待分析生物微粒徑向往內朝該等電旋轉電極單元遷移之旅波介電泳場，以及產生一用以將該非待測生物微粒吸附固定之正介電泳力。
10. 如請求項 6 所述之以複合電動力捕捉並分析生物微粒的方法，所述介電泳液中還含有待分析生物微粒以外之非待測生物微粒，其中，步驟（b）是透過施加於該等電旋轉電極之交流電，使該等螺旋狀旅波電極相配合產生之旅波介電泳場驅動該待分析生物微粒徑向往內朝該等電旋轉電極單元遷移，且使該旅波介電泳場同時驅使該非待測生物微粒徑向外遷移遠離該等電旋轉電極單元。

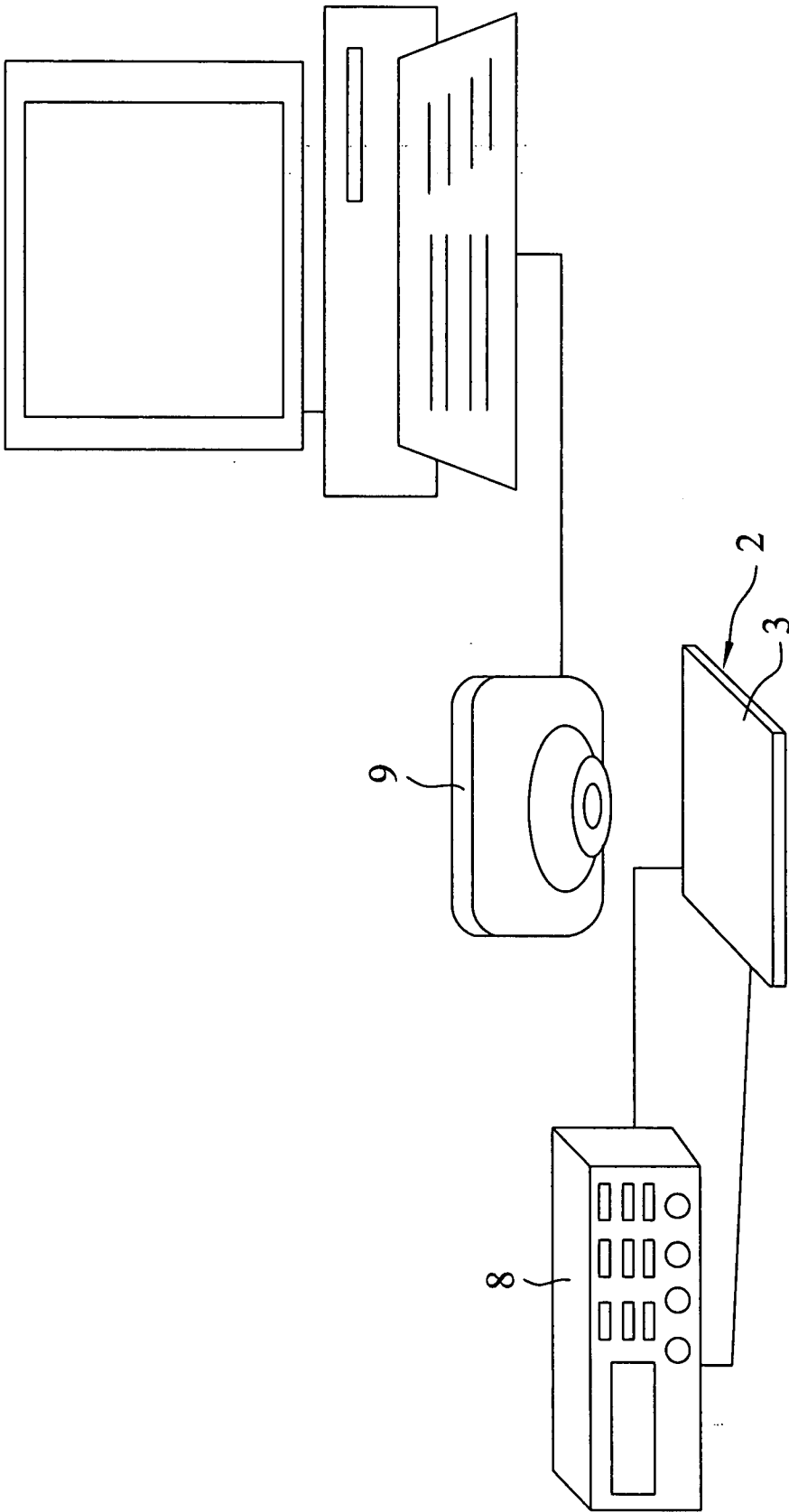


圖1

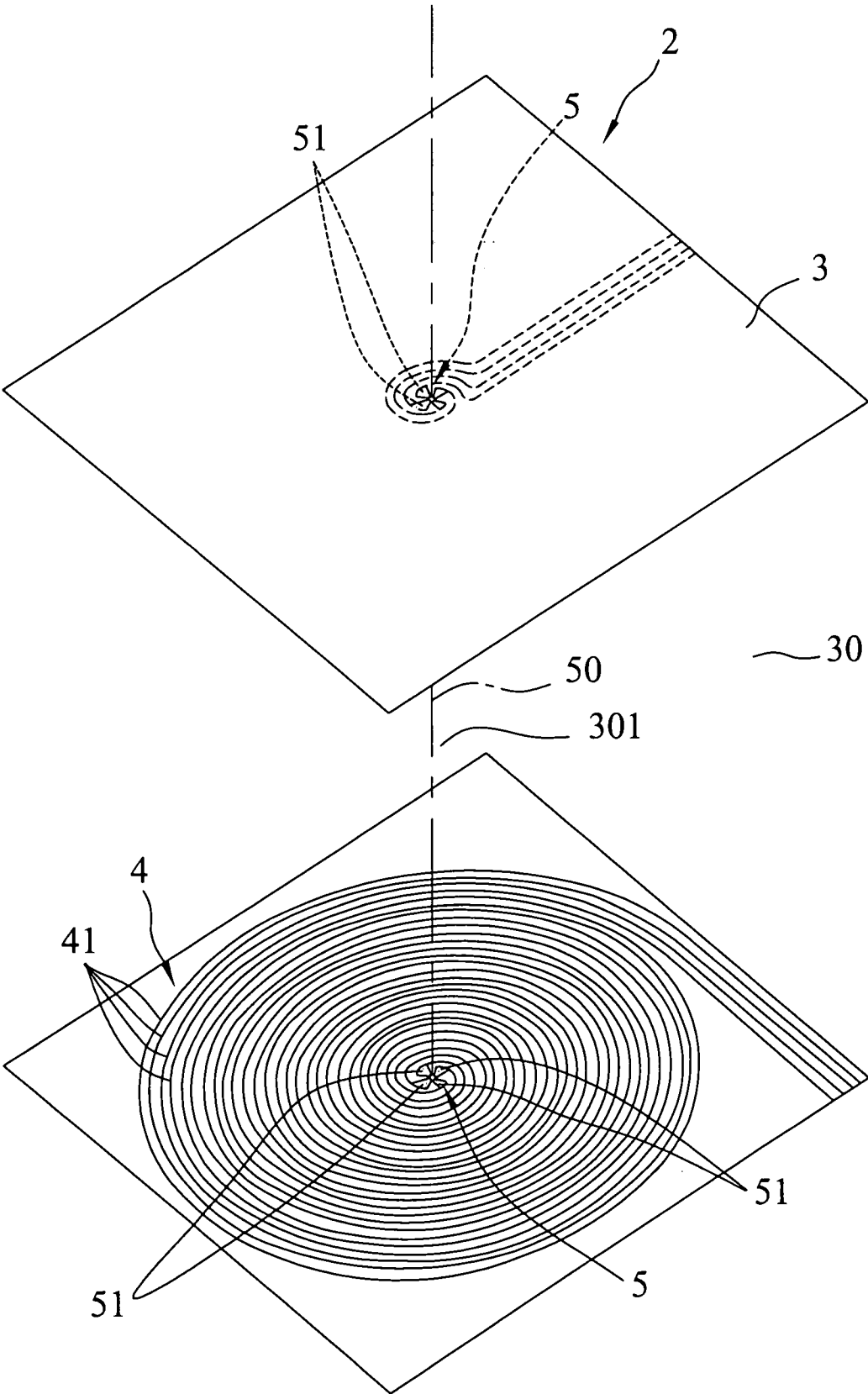


圖2

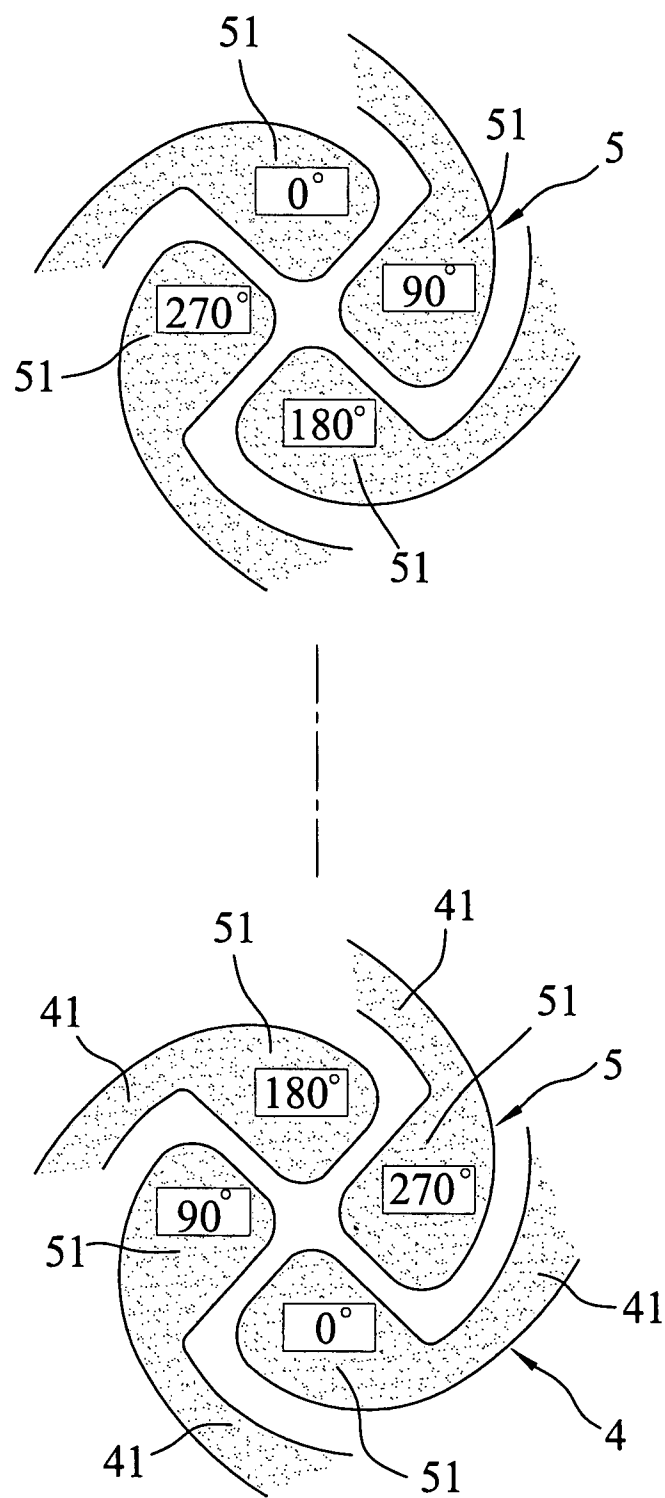


圖3

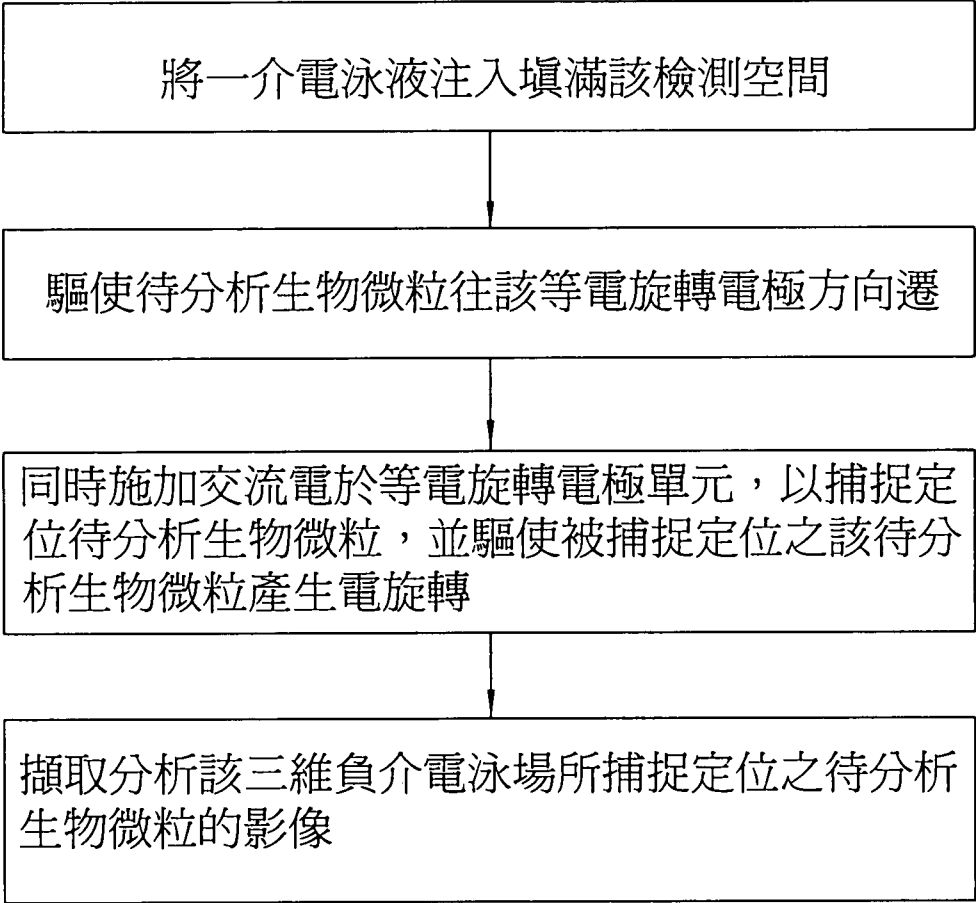


圖4

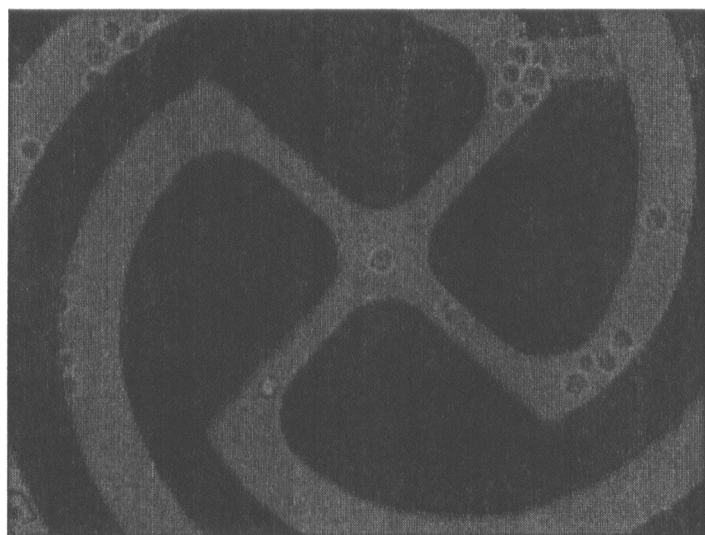


圖5

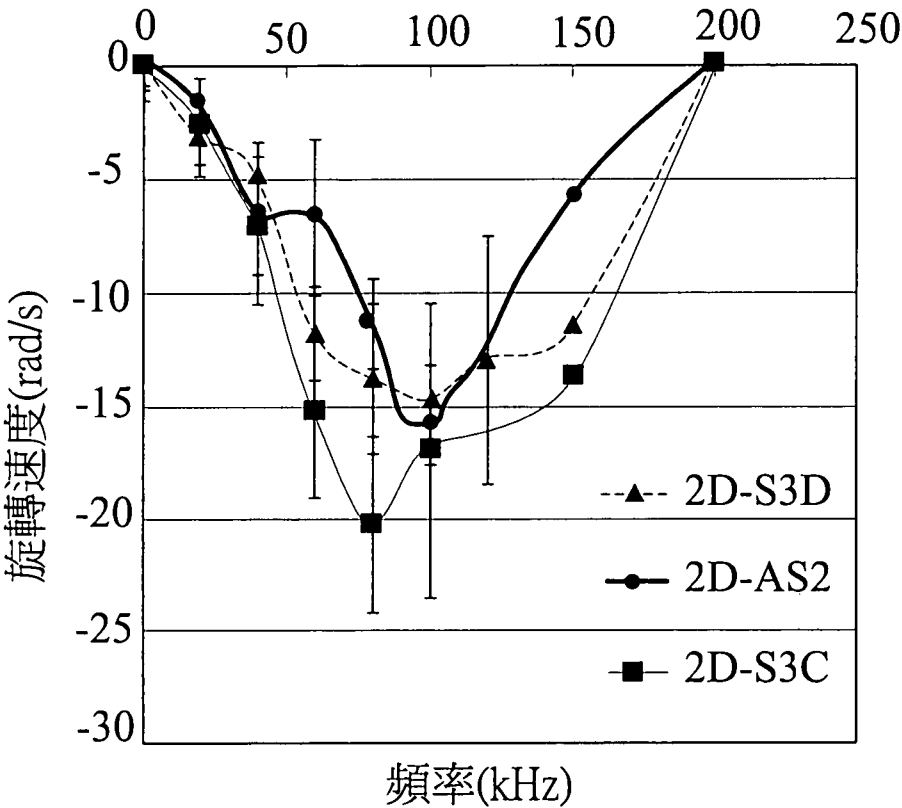


圖6

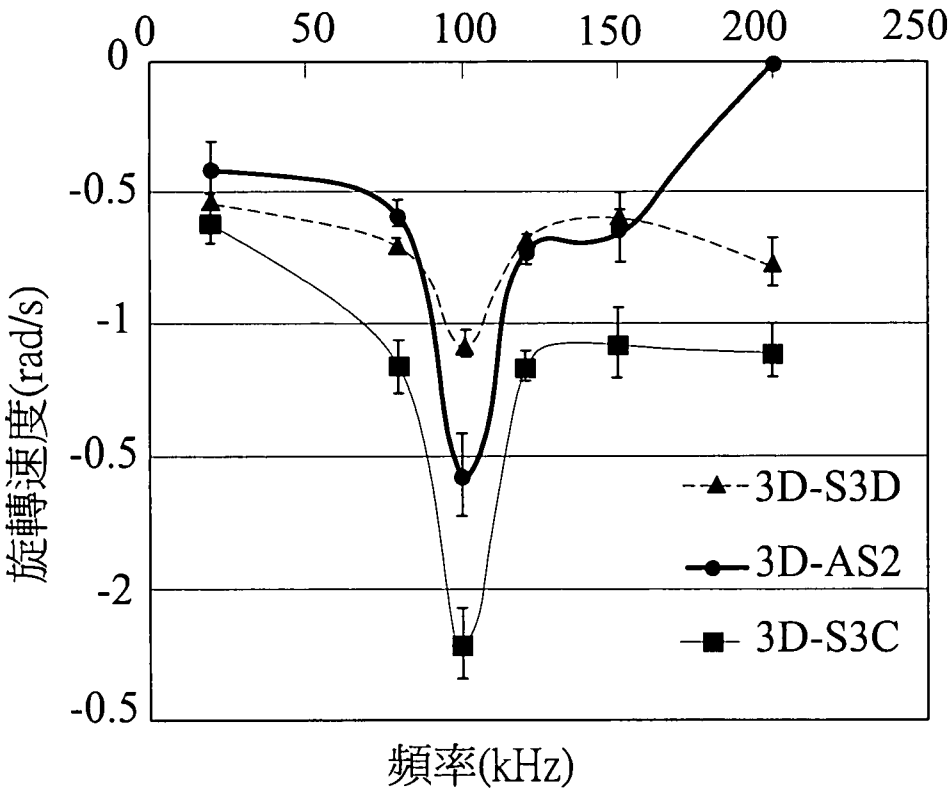


圖7

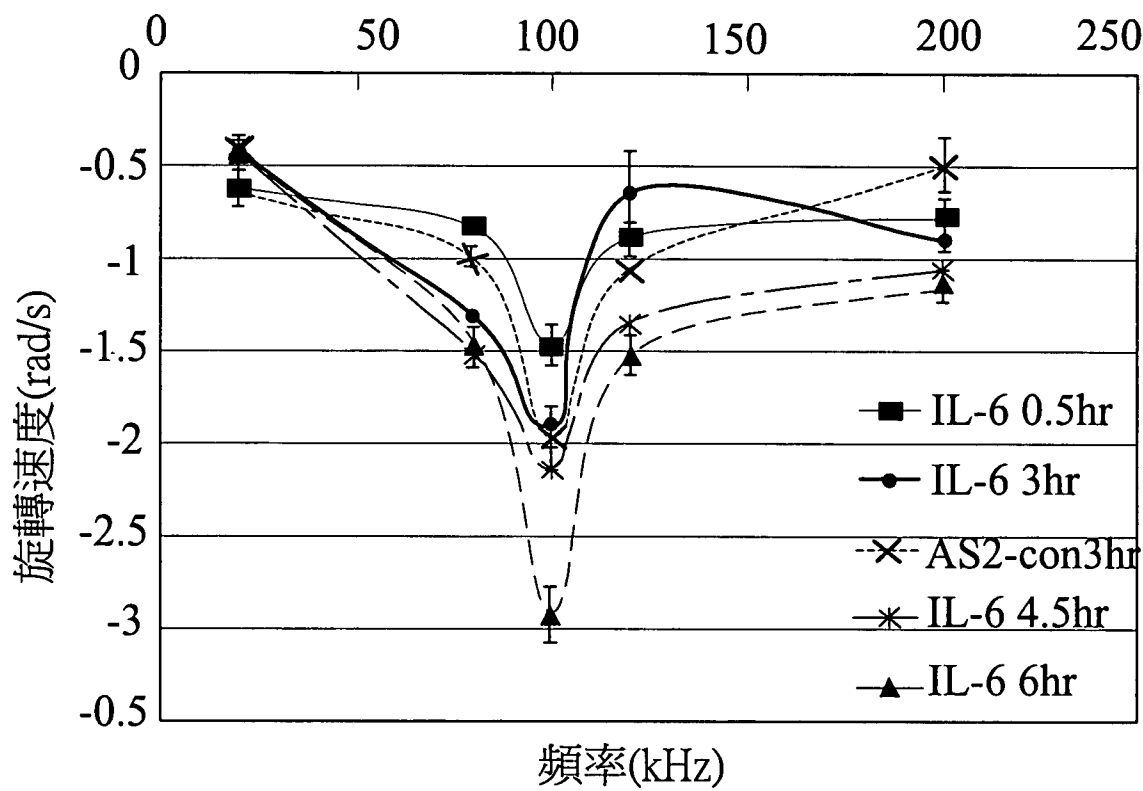


圖8

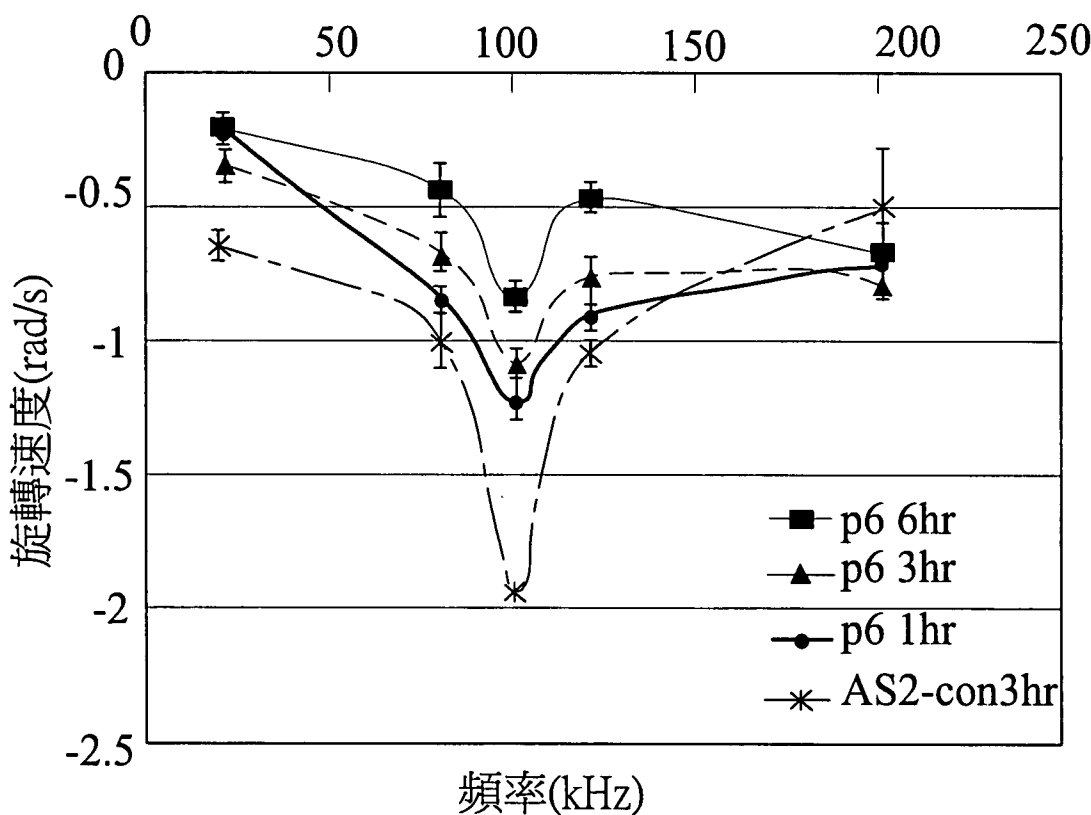


圖9