

器官晶片技術與應用－以肺晶片為例

Organ-on-a-chip Technology and Application – Taking Lung-on-a-chip as an Example

陳冠宇、石昂東、李珊宣

Guan-Yu Chen, Ang-Tung Shih, Shan-Hsuan Li

長久以來，實驗動物在新藥開發中扮演著重要角色，然而越來越多研究顯示，動物實驗結果與人體臨床試驗之間存在巨大差異，在研發上需更有效的試驗方法，預測藥物在人體內的功效及安全性，其中器官晶片 (organ-on-a-chip, OoC) 技術能準確模擬體內複雜結構、細胞生理等優勢，提供更精準且可靠的實驗結果，加速臨床前藥物研發過程，近年已受到國際上極大關注，本文將依序介紹 OoC 的研發背景、核心技術，並以肺晶片 (lung-on-a-chip, LoC) 為例說明相關應用實例。

For a long time, animal testing has played a crucial role in the development of new drugs. However, an increasing number of studies have shown significant differences between the results of animal experiments and human clinical trials, highlighting the need for more effective testing methods to predict the efficacy and safety of drugs in humans. Among these, organ-on-a-chip (OoC) technology, with its ability to accurately simulate complex bodily structures and cell physiology, offers more precise and reliable experimental outcomes, thereby accelerating the preclinical drug development process. This technology has garnered immense international attention in recent years. This article will sequentially introduce the background of OoC research, its core technologies, and present the lung-on-a-chip (LoC) as an example to illustrate related application instances.

一、藥物開發與器官晶片

一項藥物的開發，通常需耗費超過 10 年及 10 億美元才能成功走向市場，而造成研發進程如此緩慢與高成本的原因，主要是開發過程中的高失敗率，根據全球臨床試驗龍頭公司 IQVIA 的研究報告，在 2022 年時仍有超過 94% 經過動物安全及有效性實驗的候選藥物，最終無法通過人體臨床試驗⁽¹⁾。

回頭來看，現今藥物試驗大多仰賴細胞培養與動物實驗，其中細胞培養雖有快速且一致性高的實驗參數，但其平面的培養環境無法模擬體內複雜的三維組織結構，甚至重現生理功能。而動物模型雖為臨床前驗證的黃金標準，可評估藥物在生物體內的釋放、吸收與代謝等

作用，但由於物種間差異，其結果通常無法有效類推至體內療效、副作用與毒性。其中在毒性評估上，若藥物在動物實驗中出現危害性，將面臨終止開發命運，但有時也導致許多潛在良藥被錯誤的排除，從另一方面來看，若動物實驗誤將有毒藥物識別為安全，也可能會讓對人體有害的藥物進入市場，引發潛在公共健康危機⁽²⁾。

面對如此挑戰，基於生物晶片和微流道技術的 OoC 應運而生，透過材料、化學、物理、細胞生物學和工程技術結合，能重現人體器官複雜度的三維培養環境，同時還能以動態輸送方式模擬血液循環，讓養分及細胞代謝物維持在可控濃度梯度，幫助細胞在形態、相互作用及功能上都更加接近體內自然狀態。相比於過去二維細胞培養或動物實驗，OoC 能更快、更準確的預測藥物在體內的療效和潛在毒性，加速研發過程並降低成本。此外，這種晶片也成為疾病研究和個人化醫療的有力工具，近年已有不少研究提出癌症、慢性病甚至是遺傳疾病的晶片模型，這不僅可幫助研究人員了解疾病發展過程和病理機制，更可以針對個體差異提供精準的醫療決策⁽³⁾；值得一提的是，在 2022 年底美國國會正式簽屬「FDA 現代法案 2.0」，允許藥廠利用此替代方法加速臨床前藥物開發，證明 OoC 在醫藥領域受到的重視與前景。

儘管此項技術在臺灣仍處於發展階段，但已有越來越多學研單位和新創公司投入研發，與此同時，國科會、國研院也提供大力支持，推進替代技術的發展與深耕。而在晶片技術發展過程中，由於空汙問題日益嚴重及 COVID-19 疫情的爆發，全球對呼吸道疾病的需求和關注不斷提升，肺部的 OoC 技術 (LoC) 已成為人體中需求占比最高的器官之一，這將有助理解空汙、病毒和細菌對肺部健康危害，提供更準確有效的藥物開發結果，未來這種晶片技術甚至不僅限於藥物研究，更能融合臺灣資通電優勢，擴展至疾病預防、美妝保養等領域，在促進產業創新和科技發展同時，替全球帶來更好的健康效益。

二、器官晶片的關鍵技術

OoC 目標是在晶片中模擬人體器官微環境，提供理想的體外模型做為動物實驗替代選擇，為了準確達成上述目標，晶片會根據不同目標器官，從材料、結構、細胞種類甚至是培養方式等不同面向進行設計，本章節將介紹 OoC 的製作材料、生物塗層、動態培養環境、結構以及目前需求最多之 LoC 的獨特環境介紹。

1. 常見的 OoC 材料

OoC 製作材料會因實驗目的、晶片結構與各式細胞對於材料特性需求而有所變動，常被使用的有玻璃、彈性合成材料和熱塑性塑膠等。其中，玻璃雖有優秀的化學穩定性、高親水性和出色的光學性質，但透氣度欠佳、加工不易且價格高昂，因此近年來更多研究使用聚二甲基矽氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 作為 OoC 製作材料。PDMS 因其具透光度、透氣性、高生物相容性且富有彈性的特性，可用於對細胞施加機械刺激，且 PDMS 製造容易，只需將其注入加工模具並低溫烘烤固化即可完成製作，使其成為生物應用之常見選擇，但 PDMS 容易吸收或沾黏化學品，於藥物或是毒化物測試時造成不可忽視之影響⁽⁴⁾。聚氨酯 (polyurethanes, PU) 在保有與 PDMS 相似優點的同時，還可以防止小分子化學品吸收，並抵抗水和紫外線導致降解，不過 PU 容易受到光和溫度等因素影響而老化，熱穩定性也較差。最後，聚甲基丙烯酸甲酯 (poly (methyl methacrylate), PMMA)，也就是俗稱的壓克力，在穩

定性、化學相容性以及透光度上表現優異，還可透過射出成型或熱壓等方式大量製作，然而，PMMA 對於紫外線和熱的耐受度較低，容易產生變形，不適用於生物實驗中常使用之紫外線或高溫高壓滅菌，因此需特別注意材料清消方式。綜上所述，不同材料各有其優缺點(表 1)，因此當研究人員在製作 OoC 時，需要充分考慮細胞特性、實驗需求和材料性質，才可確保實驗結果不會因材料而受到影響⁽⁵⁾。

表 1. 常見 OoC 材料之比較。

材質	優點	缺點
玻璃	化學穩定性、高親水性和光學性質	透氣不佳、加工不易和價格昂貴
PDMS	透光度、透氣性、生物相容性、彈性和製作容易	易吸收或沾黏化學品
PU	透光度、生物相容性、防止小分子化學品吸收和抵抗由水或紫外線引發之降解	易因光、溫度和氧影響老化與熱穩定性差
PMMA	穩定、化學相容性、透光度和生產便捷	對紫外線和熱之耐受度低，較易變形

2. 生物塗層

人體除了血球細胞外，多數細胞都需要細胞外基質 (extracellular matrix, ECM) 以協助維持細胞功能、生長型態和穩定性，此外 ECM 的軟硬度和結構排列也會影響細胞分化和相互作用，因此在晶片中培養細胞時，會根據不同細胞選擇對應的 ECM 塗層，作為細胞生長支架並增加其在晶片內貼附性及細胞表徵維持 (圖 1)。常見 ECM 材料包括膠原蛋白 (collagen)、基質膠 (matrigel) 和明膠 (gelatin) 等，它們不但具有優良的生物相容性，也不需額外的化學修飾即可協助細胞貼附，為各研究之 ECM 首選⁽⁶⁾。

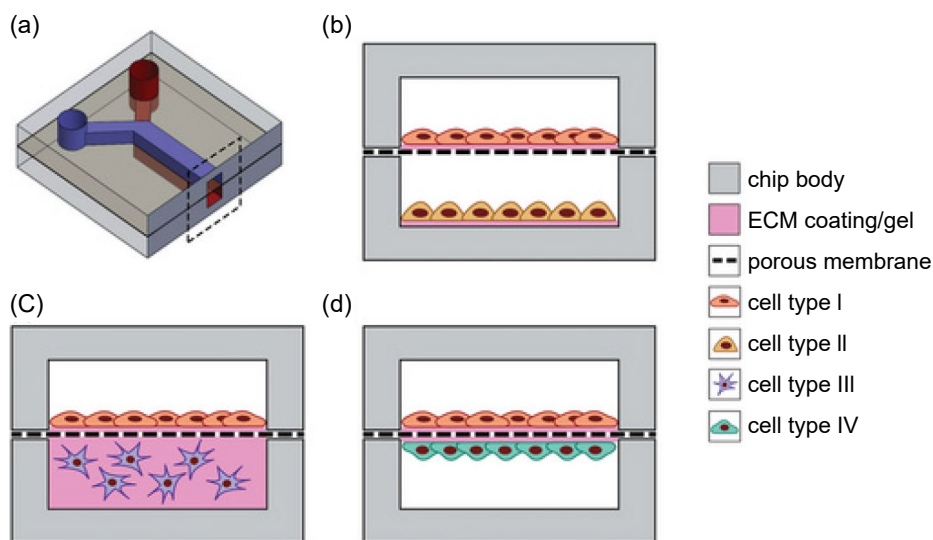


圖 1. ECM 於 OoC 中之整合示例。(a) 雙流道 OoC 的截面示意圖。(b) 藉由 ECM 塗佈輔助細胞在多孔膜上或下層流道貼附。(c) 以水凝膠灌注的方式模擬 3D 培養環境。(d) 在多孔薄膜的上下兩側塗佈 ECM 進行細胞的共培養⁽⁷⁾。

3. 動態培養環境

傳統細胞培養系統雖然提供了穩定生長環境，但缺乏模擬人體血液流動產生的流體剪切應力 (fluid shear stress, FSS) 和細胞在體內會受到各式機械刺激，這些微小應力對於研究細胞生理現象至關重要 (圖 2)。研究指出，動態培養系統以幫浦和管道連接提供流體流動，不但可模擬血液中循環養分供給及代謝反應，也藉施加 FSS 促使細胞更完整分化⁽⁸⁾。FSS 不僅對血管內皮細胞的健康狀態和血管功能具有重要作用，也影響細胞形態、增殖、黏附和訊號傳遞等生理過程。此外，透過對 OoC 施加循環的收縮或拉伸力，即可模擬如呼吸運動過程中對肺部細胞的拉伸和舒張、心肌細胞搏動、小腸細胞蠕動等過程，重現體內各種機械力。對於 LoC，除了機械力的施加外，如何準確的模擬人體呼吸的氣流也十分重要，因為氣體流動也能賦予肺部細胞優良的分化表現。以上這些機械力的施加不僅有助於刺激細胞分化，還能促使細胞間有更緊密的相互黏附以及貼近體內排列結構，從而更全面模擬人體內生理環境，實現對人體生理功能之模擬與評估⁽⁹⁾。

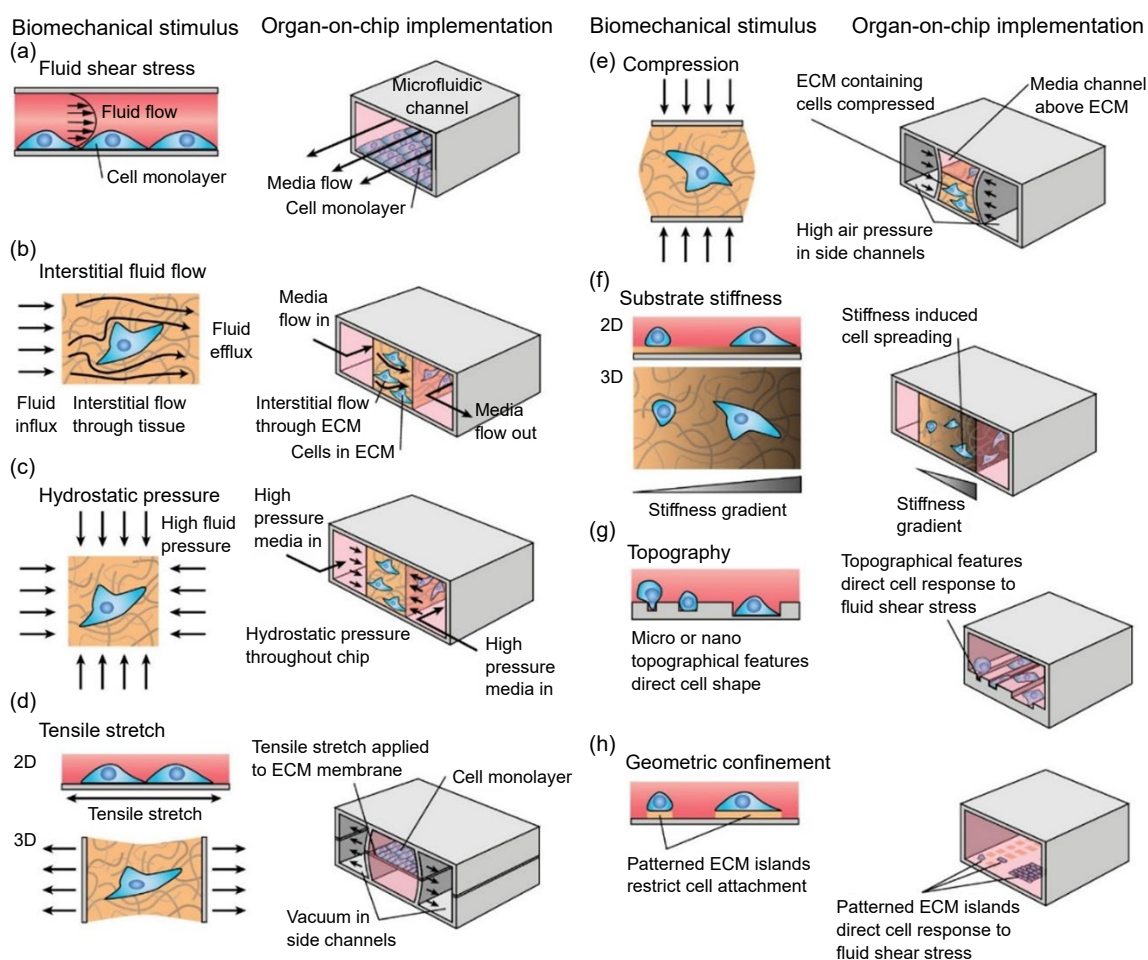


圖 2. FSS 和機械應力對於細胞的獨特影響，其中 (a)-(e) 為外界刺激，分別為 (a) FSS、(b) 血液和組織細胞交換物質所形成之間質流動力、(c) 流體在靜止下所呈現之壓力、(d) 拉伸應力和 (e) 壓縮力。(f)-(h) 為固定刺激，包含 (f) 基質本身之硬度、(g) 奈米或微米之基質表面結構差異和 (h) 基質幾何形狀⁽¹⁰⁾。

4. 常見晶片結構

OoC 尺寸、形狀和流道數量會依據目標器官的種類和結構有所變化 (圖 3)，其中單流道為最簡單之晶片結構，常用於模擬初期毒性測試或藥物篩檢，為相對基本的生理過程，不涉及複雜組織間交互作用。雙層流道可以分為平行和垂直流道，彼此緊靠並以多孔薄膜分開，多孔薄膜除了具有優異的滲透性，能供給細胞和培養基進行營養物質交換，也可以促進細胞間交流⁽¹¹⁾，這種將兩個流道區隔開的特色，很適合被用於不同相之研究⁽¹²⁾，用來重現更為複雜生理機制，全面地模擬器官功能和反應，例如結構和組成較為複雜的肺、腎臟以及大腦，使能更精確模擬生理系統之微環境，有助深入了解器官中複雜生理過程。

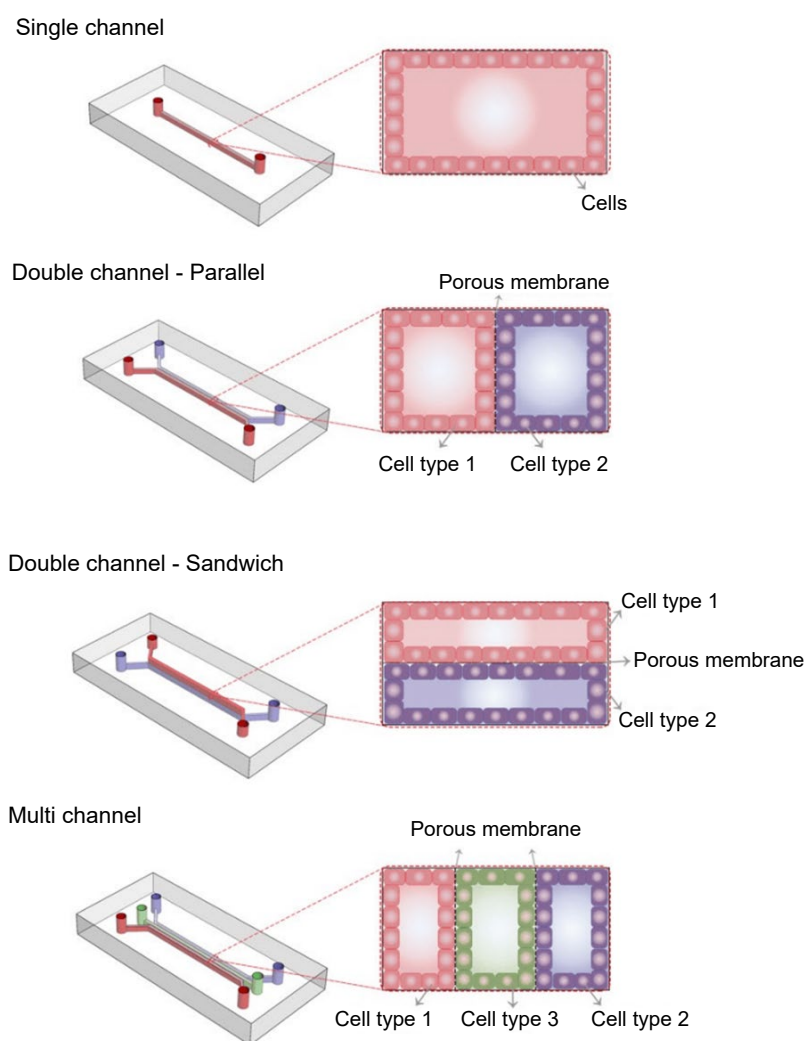


圖 3. 單、雙、三流道組合的 OoC 示意圖⁽¹¹⁾。

5. 肺晶片中的氣液介面環境

相較其它器官，呼吸系統特別是如肺泡中的血液－氣體屏障扮演著關鍵角色，它負責將氧氣從吸入的空氣中擴散到血液，同時排出二氧化碳，在這個過程中，氣液介面 (air-liquid interface, ALI) 就成為了模擬呼吸道微環境的一種方法，而這種特殊的氣液結合環境，

在晶片中 (特別是肺晶片) 可使用雙層通道和多孔性薄膜，就能在體外有效模擬真實的呼吸道條件 (圖 4)。ALI 環境對於肺部仿生至關重要，因為某些細胞表達需要在 ALI 培養環境下才能表現重要生理特徵，例如黏液層 (mucus layer) 以及與其密切相關之黏液纖毛清除行為 (mucociliary clearance)，過往研究也發現，ALI 環境中的組織結構相較於傳統浸沒培養有更優異之效果，同時能重現呼吸道輸送現象，幫助藥物開發時能將藥物以吸入性方式作用於細胞，並精密地控制藥物劑量和試驗條件⁽¹⁴⁾。

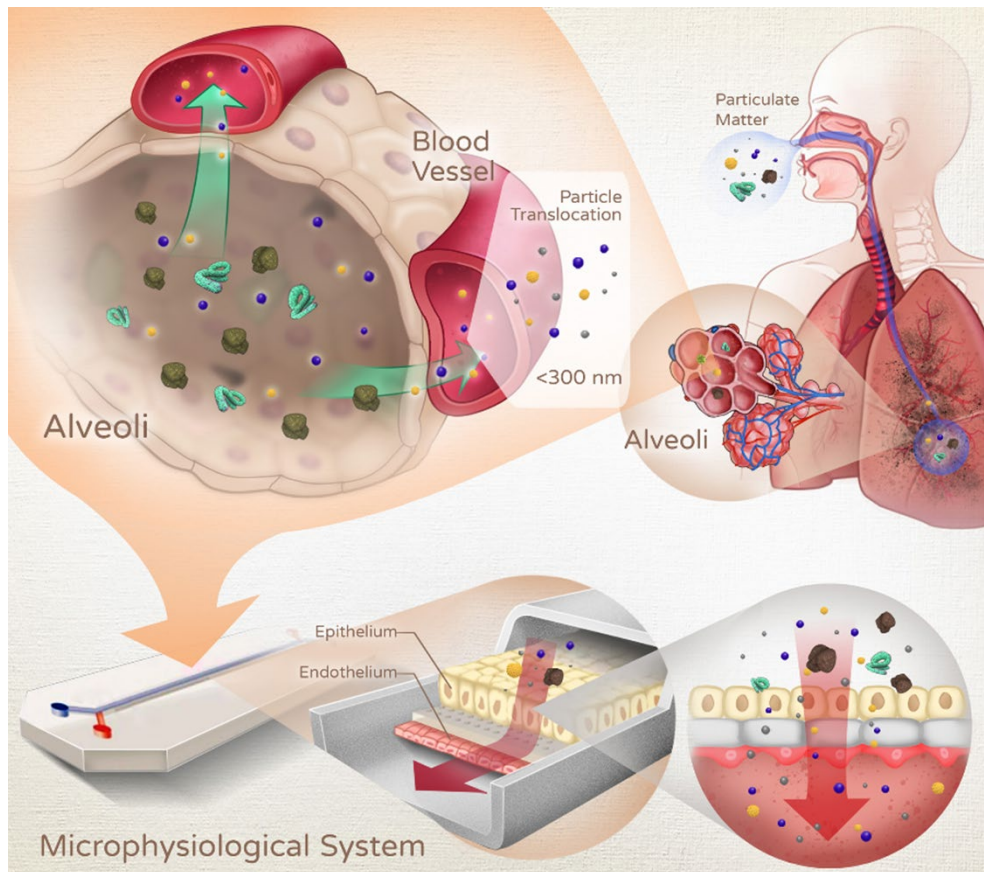


圖 4. 人體肺部中 ALI 環境與 LoC 之雙層結構對照示意圖。可以透過分別在上層流道控制氣體流動，下層流道控制液體流動，並以多孔膜分隔來實現⁽¹³⁾。

三、肺晶片的應用實例

1. 懸浮微粒危害評估

懸浮微粒 (particulate matter, PM) 是泛指懸浮在空氣中的固體顆粒或液滴，其中粒徑小於或等於 $2.5 \mu\text{m}$ 的 $\text{PM}_{2.5}$ 最具有威脅性，由於極小的體積， $\text{PM}_{2.5}$ 除了會隨人體呼吸深入肺部引起呼吸系統的損傷及發炎反應，還會穿透過肺泡組織進入血液循環系統，增加心血管疾病的風險，甚至有可能引起免疫系統與內分泌系統的異常。儘管過去數十年來臨床研究已提供了大量證據表明 $\text{PM}_{2.5}$ 會對人體健康造成危害，但由於其會通過多種途徑使人體組織產生病變，且組成 $\text{PM}_{2.5}$ 的成分相當複雜，因此對於真正的致病機制仍未有完整解釋⁽¹⁵⁾。

在這樣的背景下，團隊先前成功利用 LoC 技術成功模擬並觀察到 $PM_{2.5}$ 對人體組織造成的危害⁽¹³⁾，為了解 $PM_{2.5}$ 的相關機制以提供新的見解，晶片設計上首先透過共培養的方式讓 LoC 同時具有肺上皮組織與血管組織，隨後選用 $PM_{2.5}$ 中常見的兩種成分—二氧化矽奈米粒子 (SiO_2) 與柴油引擎懸浮微粒 (diesel exhaust particles, DEP)，通過動態暴露的方式將多種粒徑範圍的 PM 遞送至上皮組織，模擬人體吸入 PM 的損傷過程，並透過測定組織的屏障功能與量測 PM 的滲透率進行分析。從實驗結果發現， SiO_2 與 DEP 皆會顯著地造成組織損傷與屏障功能下降，其中直徑 200 nm 以下的 PM 具有更強的組織穿透能力 (圖 5)，而以上結果與過往的臨床研究高度相似，證明了 LoC 在模擬 $PM_{2.5}$ 對人體健康影響方面的可靠性與潛力。

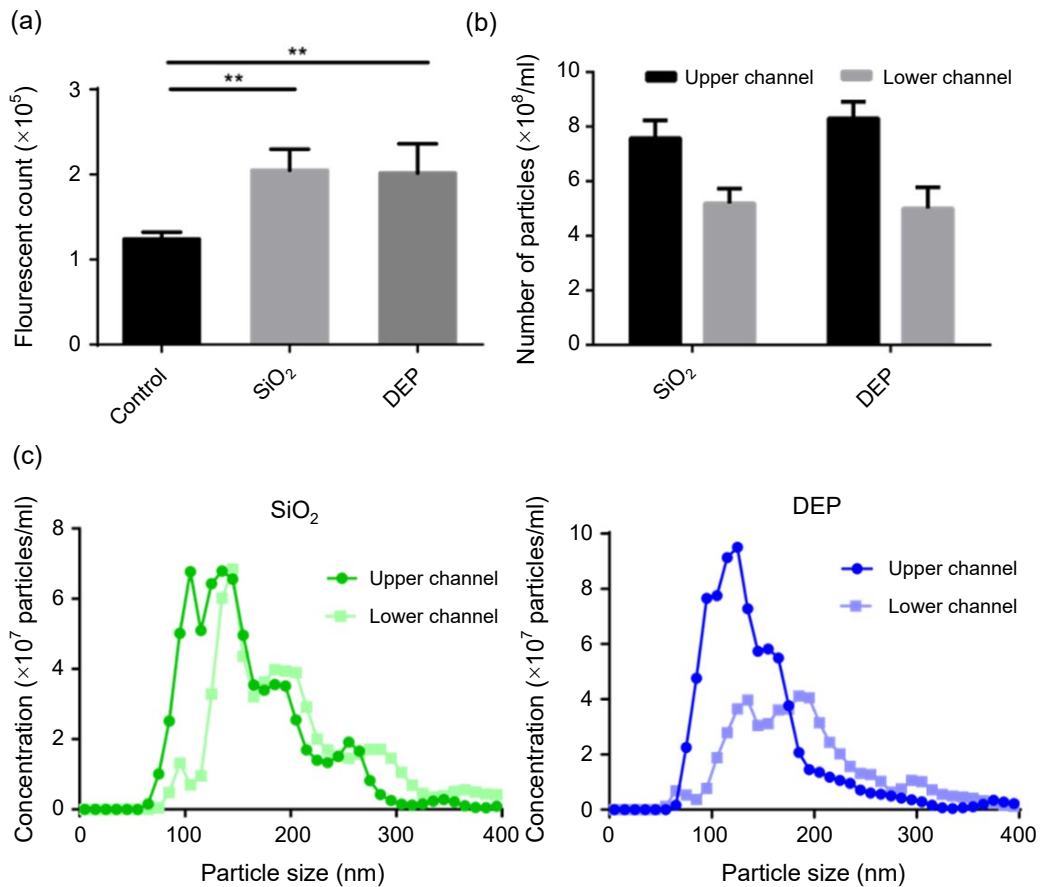


圖5. SiO_2 與 DEP 影響細胞屏障之結果。(a) 經過 SiO_2 與 DEP 的暴露後細胞受到損害，因此與控制組相比細胞屏障效果變差，致使滲透性上升。(b) 以奈米粒子追蹤儀計算上層流道 (未穿透) 與下層流道 (成功穿透) 中的 SiO_2 與 DEP 顆粒數量之比較。(c) SiO_2 與 DEP 顆粒在晶片中的尺寸分布，其中直徑 200 nm 以下的 PM 在下層流道內有最高的穿透比例⁽¹³⁾。

2. 疾病模型建立

在 PM 導致的眾多肺部疾病中，尤以慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 最為常見，COPD 是一種因呼吸道長期發炎，致使呼吸道變狹窄與黏液過度

分泌的疾病，並伴隨咳嗽、疲勞和憂鬱等症狀，病患可能因呼吸困難而影響工作和日常生活，最終因肌肉失調或呼吸道感染出現症狀上的惡性循環。然而，COPD 在臨床上因為沒有客觀的量化指標，以及個體中的病徵差異而難以在早期被測出，並因為難以根治及伴隨的嚴重併發症，容易被誤判而錯估疾病的嚴重程度，往往等到病情加重或失去肺功能才被發現，在目前已位列全球前三大死因⁽¹⁶⁾。

而為理解 COPD 的複雜的致病機制並研究更有效的治療手段，在 LoC 中創建群體的疾病模型即成為關鍵解方^(17, 18)，但技術上除了需維持與人體相似的生理結構外，更重要的是如何更好的重現關鍵肺部疾病特徵與生理變異，如纖毛黏液的分化異常及細胞屏障的損害，值得一提的是，目前臺灣的研發能量已能滿足此需求 (圖 6)，現階段更可在晶片中透過來自健康人和病患的細胞，建立具不同纖毛黏液特徵的 LoC，並藉其病變特徵進行藥物開發的準確評估。

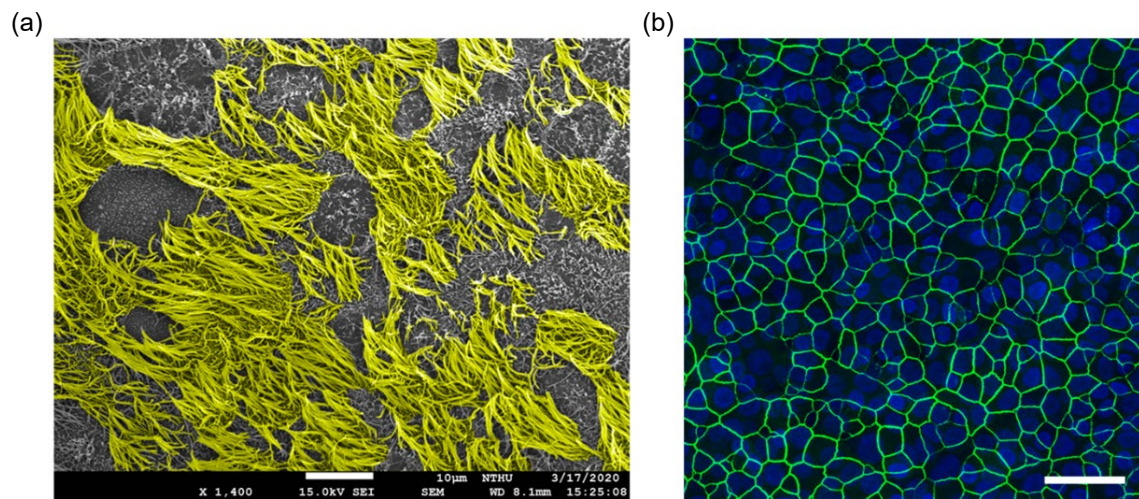


圖 6. 小氣道組織的關鍵生理特徵。(a) 以掃描電子顯微鏡拍攝之纖毛影像。(b) 表現明顯組織屏障之上皮組織層影像，其分別對細胞核 (藍) 與緊密連接蛋白 (綠) 進行螢光染色標記⁽¹⁹⁾。

3. 藥物治療與開發

組織重建的優勢不僅在於幫助理解致病機制，還在研究藥物開發方面具有巨大潛力，團隊過往就曾發現原先用來治療瘧疾的氯喹 (CQ) 與對抗寄生蟲的伊維菌素 (ivermectin, IVM)，在 COPD 具調節潛在致病機制的功效，並顯著改善肺部組織所受之影響 (圖 7)。而除了 COPD 外，在先前 COVID-19 疫情蔓延的背景下，體外仿生技術就對快速了解 SARS-CoV-2 病毒的感染機制、疾病發展及潛在治療策略做出貢獻，許多研究在當時迅速提出完整的病毒感染機制，部分還加入免疫反應模擬，以更完整了解病毒感染全貌^(20, 21)。同時，也有研究在病毒感染模型的基礎上進行了潛在藥物的試驗，如瑞德西韋與阿莫待奎，其中瑞德西韋抑制病毒複製的效果更與人體臨床表現一致^(21, 22)。這些研究都一再突顯了 LoC 在藥物研發領域的重要性，相較於動物模型可以更好的理解人類疾病，並加速對潛在藥物的研發與測試。

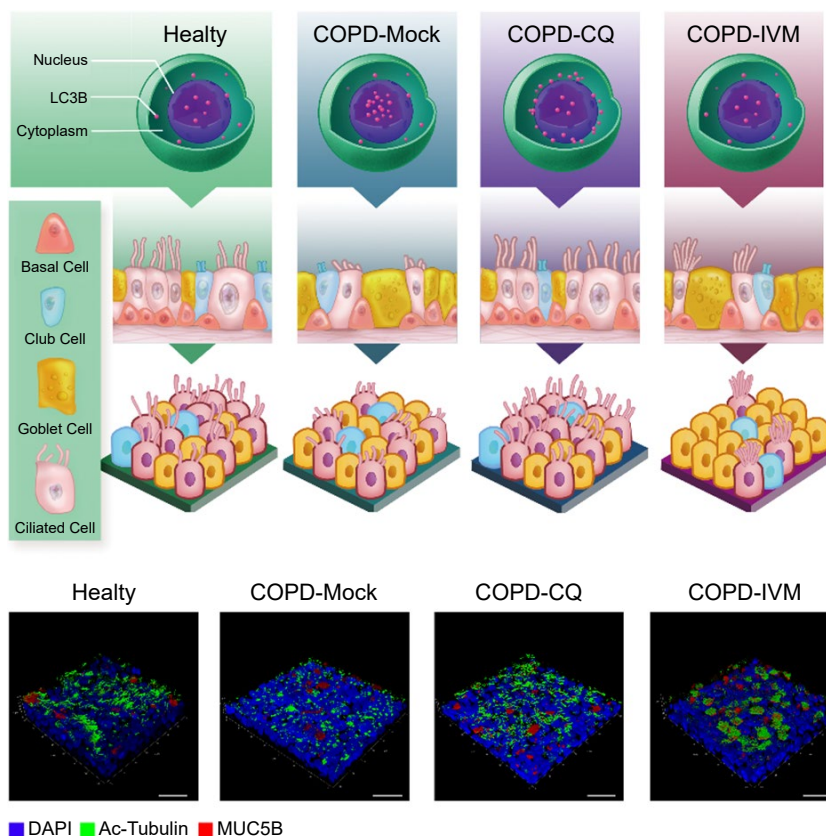


圖 7. 健康細胞、COPD 細胞與經過潛在藥物治療後的細胞之比較示意圖。經 CQ 刺激後可以改善 COPD 細胞的纖毛表現，而使用 IVM 刺激後，COPD 細胞則表現出多纖毛細胞的分化特徵。最下排則分別對細胞核 (藍)、纖毛 (綠) 與黏液 (紅) 進行螢光染色標記。比例尺為 $25 \mu\text{m}^{(19)}$ 。

四、器官晶片的未來與挑戰

上述的研究表明，OoC 對於了解疾病和探詢潛在療法都有莫大的幫助，能針對單一器官或特定組織功能進行研究，相較於動物實驗能夠提供更接近人體臨床實驗的結果。然而，晶片模型尚無法完全模擬生物體的複雜度，若需要研究多生物系統之間的相互作用，如免疫系統與神經系統之間的調控，仍需要借助動物模型以達到全面的觀察。

此外，OoC 在近年雖已逐漸廣泛發展，但由於組織微環境的複雜性、細胞的來源差異，且各團隊在開發過程中缺少標準操作規範，使不同晶片在實驗結果較難有一致的基準參考，難以互相比對，因此將 OoC 大規模的投入藥物研發前，需建立完善的標準化流程，才可確保各晶片的實驗結果具參考性和再現性，推動 OoC 技術進一步的落地與應用。

而在追求仿生模型的過程中，也需發展相對應的新型分析方法，現行晶片中的數據分析方法仍依賴大型精密儀器、繁瑣操作與多次迭代，導致實驗過程相當費時，而且經過傳統的終點式分析後細胞通常即失去活性，然而臨床研究中非常需要人體健康變化的連續追蹤。因此，如何提升 OoC 的實驗吞吐量，並達到對細胞微生理訊號的靈敏、連續且即時量測，將很大程度決定晶片在臨床前研究可發揮的價值。

雖然歐美在器官晶片的發展領先臺灣多年，但近年隨著微機電系統技術的進步，在晶片中整合穩定、高靈敏度的感測工具將更有價值，而臺灣有著領先全球的資通電技術與半導體產業鏈，若能在這樣的基礎上進行整合，將可有效改善上述侷限。值得一提的是，團隊從2022年即啟動「器官晶片3.0」的次世代開發計畫，期許透過Bio-ICT的技術導入，加速消除OoC上真實疾病情形和模擬結果之間的差異，從而提高疾病診斷和藥物開發之準確度，替未來藥物試驗提供更可靠的數據支持，相信整合半導體跟臨床醫學的優勢，這項技術在全球競爭上，臺灣的彎道超車將不會只是口號，而是不久就會看到的光景。

參考文獻

1. IQVIA Institute. Global Trends in R&D 2024 (IQVIA Institute, 2024).
2. Van Norman, G. A., *JACC: Basic to Translational Science*, **4** (7), 845 (2019).
3. Ingber, D. E., *Nature Reviews Genetics*, **23** (8), 467 (2022).
4. Leung, C. M., De Haan, P., Ronaldson-Bouchard, K., Kim, G. A., Ko, J., Rho, H. S., ... & Toh, Y. C., *Nature Reviews Methods Primers*, **2** (1), 33 (2022).
5. Nahak, B. K., Mishra, A., Preetam, S., & Tiwari, A., *ACS applied bio materials*, **5** (8), 3576 (2022).
6. Kutluk, H., Bastounis, E. E., & Constantinou, I., *Advanced Healthcare Materials*, **12** (20), 2203256 (2023).
7. Kutluk, H., Bastounis, E. E., & Constantinou, I., *Advanced Healthcare Materials*, **12** (20), 2203256 (2023).
8. Dufva, M., *Scientific Reports*, **13** (1), 8233 (2023)
9. Corral-Nájera, K., Chauhan, G., Serna-Saldívar, S. O., Martínez-Chapa, S. O., & Aeinehvand, M. M., *Microsystems & Nanoengineering*, **9** (1), 107 (2023).
10. Thompson, C. L., Fu, S., Heywood, H. K., Knight, M. M., & Thorpe, S. D., *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, **8**, 602646 (2020).
11. Tajeddin, A., & Mustafaoglu, N., *Micromachines*, **12** (12), 1443 (2021).
12. Huh, D., Matthews, B. D., Mammoto, A., Montoya-Zavala, M., Hsin, H. Y., & Ingber, D. E., *Science*, **328** (5986), 1662 (2010).
13. Lin, K. C., Yang, J. W., Ho, P. Y., Yen, C. Z., Huang, H. W., Lin, H. Y., ... & Chen, G. Y., *Applied Materials Today*, **26**, 101281 (2022).
14. Bennet, T. J., Randhawa, A., Hua, J., & Cheung, K. C., *Cells*, **10** (7), 1602 (2021).
15. Thangavel, P., Park, D., & Lee, Y. C., *International journal of environmental research and public health*, **19** (12), 7511 (2022).
16. Vogelmeier, C. F., Roman-Rodriguez, M., Singh, D., Han, M. K., Rodriguez-Roisin, R., & Ferguson, G. T., *Respiratory medicine*, **166**, 105938 (2020).
17. Benam, K. H., Villenave, R., Lucchesi, C., Varone, A., Hubeau, C., Lee, H. H., ... & Ingber, D. E. Small airway-on-a-chip enables analysis of human lung inflammation and drug responses in vitro. *Nature methods*, **13** (2), 151 (2016).
18. Benam, K. H., Novak, R., Nawroth, J., Hirano-Kobayashi, M., Ferrante, T. C., Choe, Y., ... & Ingber, D. E., *Cell systems*, **3** (5), 456 (2016).
19. Chen, S. L., Chou, H. C., Lin, K. C., Yang, J. W., Xie, R. H., Chen, C. Y., ... & Chen, G. Y., *Materials Today Bio*, **13**, 100182 (2022).
20. Yang, J. W., Lin, Y. R., Chu, Y. L., Chung, J. H., Lu, H. E., & Chen, G. Y., *Communications Biology*, **5** (1), 70 (2022).
21. Si, L., Bai, H., Rodas, M., Cao, W., Oh, C. Y., Jiang, A., ... & Ingber, D. E., *Nature biomedical engineering*, **5** (8), 815 (2021).
22. Zhang, M., Wang, P., Luo, R., Wang, Y., Li, Z., Guo, Y., ... & Qin, J., *Advanced Science*, **8** (3), 2002928 (2021).

作者簡介

陳冠宇先生為國立清華大學化學工程研究所博士，現為國立陽明交通大學生醫工程研究所教授。

Guan-Yu Chen received his Ph.D. in the Department of Chemical Engineering from National Tsing Hua University. He is currently a Professor at the Institute of Biomedical Engineering, College of Electrical and Computer Engineering, National Yang Ming Chiao Tung University.

石昂東先生現為國立陽明交通大學生醫工程研究所碩士班研究生。

Ang-Tung Shih is currently an M.S. student at the Institute of Biomedical Engineering, College of Electrical and Computer Engineering, National Yang Ming Chiao Tung University.

李珊宣小姐現為國立陽明交通大學生醫工程研究所碩士班研究生。

Shan-Hsuan Li is currently an M.S. student at the Institute of Biomedical Engineering, College of Electrical and Computer Engineering, National Yang Ming Chiao Tung University.