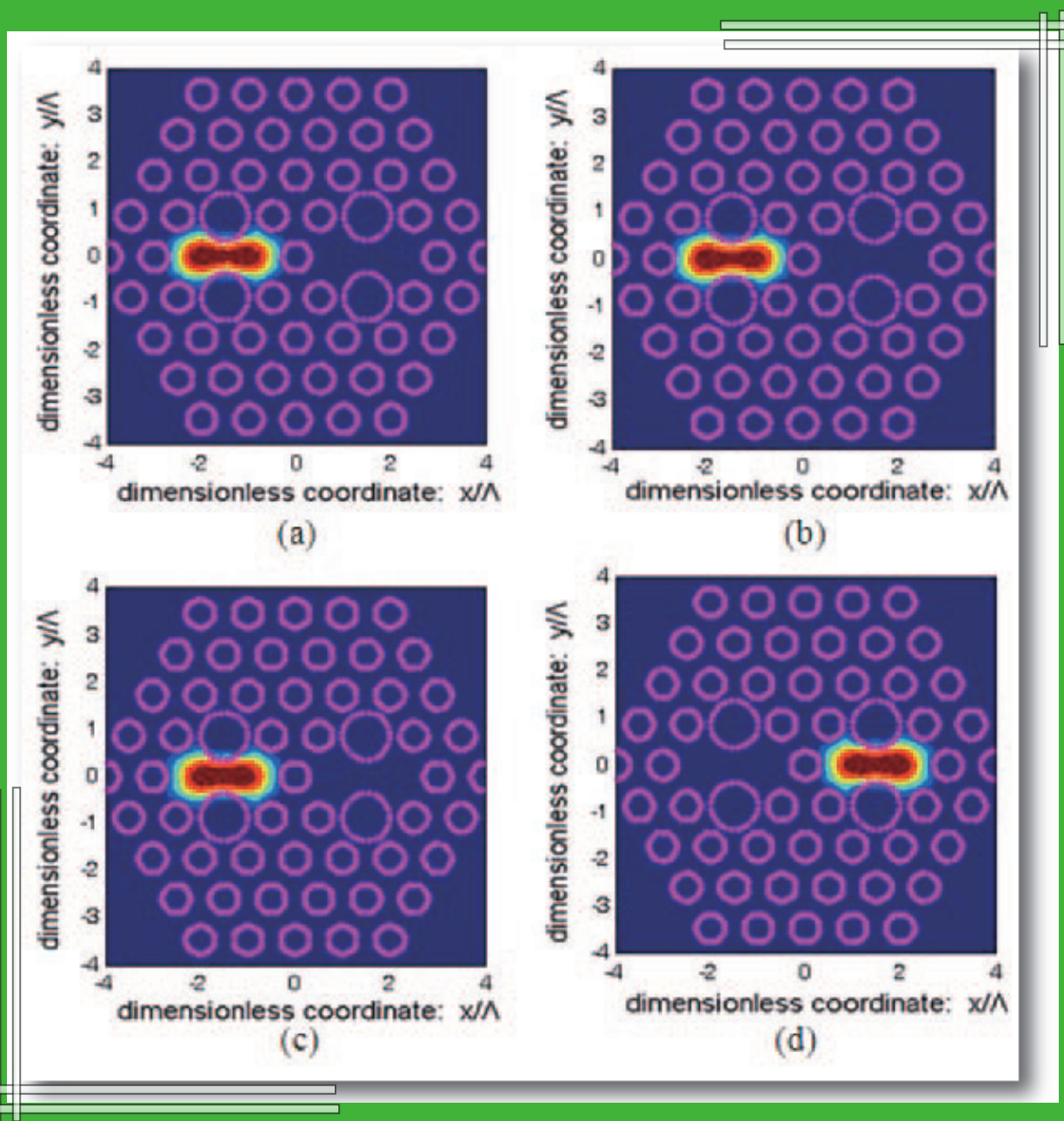
spring 2011

義大 研訊

SEARCH & DISCOVERY

RESEARCH AT ISU & EDH



雙核心光子晶體光纖極化分光器之場量分布圖: (a)輸入端 x極化光, (b)長度爲0.3mm輸出端 x極化光;以及 (c) 輸入端 y極化光, (d) 長度爲0.3mm輸出端 y極化光

I-SHOU UNIVERSITY
E-DA HOSPITAL

目錄

02 消息報導

08 文摘

超小型光子晶體光纖極化分光器

非線性支撐之齒輪-碰摩轉子-軸承系統分岔與混沌分析

應用cDNA微陣列探討動物學習記憶之分子機制

芍藥甘草湯對高尿酸患者體質及療效之評估

無電極式介電泳晶片微米粒子補集分離之特性研究

52 活動

56 機會

61 編輯室

義大俳句賽國際發光

日本知名雜誌熱烈刊載

爲了讓台灣學生體驗日本文化，義守大學應用日語系(所)2010年六月舉辦全國首屆俳句大賽，引起全國日語相關系所師生熱烈迴響，甚至於10月初被日本知名雜誌「俳壇」大幅報導，除了提升應用日語系(所)在日本的知名度外，更成功地將義守大學行銷東瀛，全校師生皆與有榮焉！

台灣俳句文化源由於日據時代，當時不少接受日本教育的台灣人，也會學習創作俳句。然而，隨著政局變化，物換星移，台灣俳句文化逐漸失傳，僅剩下老一輩的俳句詩人致力於創作。目前在義守大學任教的日籍專任教師花城可裕表示，爲了培養學生創作力，引領應用日語系學生練習俳句，練習俳句可促進學生多多認識日本單字，提升學生的文學內涵，同時也透過創作詩句增進學生觀察力與生活敏銳度。經過師生努力地投入，在2010年6月舉辦的全國俳句賽中，義守大學學生多人亦從150篇參賽作品中脫穎而出，有數人得獎，其中並有學生獲得首獎。花城老師進一步地表示，從台灣學生創作的俳句可看出台灣意象。

正因爲這樣的感動，花城可裕老師在日本俳句界大家三浦加代子老師的引介下，將義守大學舉辦之首屆俳句大賽作品及應用日語系所創辦的俳句雜誌『ゆうかり』（『尤嘉麗』）之內容，介紹給日本頗負盛名的日本出版社，受到日本出版社高度青睞，並以大篇幅方式刊載於該出版社出版之雜誌「俳壇」中。義守大學應用日語系(所)主任李守愛表示，這篇報導不僅讓日本各界首度認識到台灣的大学生，特別是義守大學學生精湛的日本俳句創作能力，同時更提高學校在日本的能見度，將義守大學成功行銷至日本。

義守大學再添院士(Fellow)

電機系教授黃瑞初榮獲IET院士

繼校長傅勝利、副校長柯明道、資工系教授張肇健相繼榮獲IEEE院士(Fellow)後，義守大學電機工程系教授兼通識教育中心主任黃瑞初榮膺歐洲IET (Institution of Engineering and Technology)工程技術學會院士(Fellow)。此項榮譽不僅彰顯出黃教授卓越的學術成就，更代表義守大學師資優異，並以傑出研究享譽國際。

國際工程技術學會(IET)前身爲國際電機工程師學會(IEE)，爲電子電機工程領域之國際知名專業學術團體，總部設在英國的Stevenage。IEE創立於1871年，最早名稱爲電報工程師學會(Society of Telegraph Engineers)，1888年正式更名爲國際電機工程師學會(IEE)。2006年國際電機工程師學會(IEE)和國際工業工程師學會(IIE)合併，才又更名爲國際工程技術學會(IET，www.theiet.org)。

IET學會目前在全球擁有15萬以上的會員，爲全歐洲規模最大且涉及工程領域最廣的工程學會。IET學會設有多種會員類型，包含學生會員(Student Member)、會員(Member)及院士(Fellow)等。而Fellow是該學會頒給在科學與工程技術領域具有領導能力，且有重要學術成就及傑出貢獻專業人士之最高榮譽。

IET會員必須具備下列條件方才具備有院士候選人資格，包含優越的領導才能、傑出的學術或專業表現、卓越的服務貢獻及至少五年以上傑出的個人表現與經歷。選拔過程中，更要有兩位國際知名學術組織的院士推薦；如一位IET院士與一位IEEE院士，最後經IET院士審核委員會

投票，贊成通過後才可成爲該學會之院士。

IET學會每年經推薦成爲院士候選人來自世界各地，均爲工程領域傑出人士，黃瑞初教授能脫穎而出並且獲選，完全是因爲他的傑出研究表現。截至目前爲止黃教授已發表超過一百七十篇以上的期刊及學術研討會論文，加上其積極參與國際學會活動，如擔任過IEEE Computational Intelligence Society Tainan Chapter (台南分會)主席，同時擔任過許多國際研討會之委員及許多知名國際期刊審查委員等，由於如此卓越的學術聲望，才能獲得這項榮譽。黃教授本次獲選國際工程技術學會院士，除了是IET學會對黃教授個人優秀成就之肯定外，更是對該校教師學術研究成果的極大肯定。

義守大學榮獲國科會「能源國家型科技計畫」研究實力再獲肯定

在節能減碳已成爲國家重大政策的今日，國家科學委員會推動「能源國家型科技計畫」進行能源研發與使用效率提升的相關研究，義守大學榮獲國科會審核通過補助執行「能源國家型科技計畫智慧電網與讀表主軸計畫－先進配電自動化先導型計畫」，金額高達二千九百餘萬，本次計畫除由台灣大學、中正大學、成功大學獲得補助外，義守大學是唯一入選的私立大學，研究實力再獲肯定。

計畫主持人陳朝順教授目前擔任義守大學講座教授，過去曾積極參與國內重大公共工程建設，曾擔任高雄捷運局副局長，高雄捷運路網建設推動小組機電召集人及履勘小組總召集人，帶領機電、土建及營運委員，進行營運前之系統缺失改正。目前則擔任高雄捷運系統協調委員會主任委員，亦曾擔任台南科學園區供電安全委員及台電公司穩定與可靠度小組成員，除平常授課之外，多年來則專注於電力科技與軌道機電相關研究，其中包括配電自動化、智慧型電網、捷運電力系統與電力品質等不同領域。歷年來所發表之期刊及研討會論文已超過125篇，其中發表於電力界最重要之IEEE/IEE國際期刊之論文篇數超過60篇。

陳教授表示，目前研究重點在於從事配電自動化各種應用軟體功能開發，並應用自動圖資系統，完成資料平台建置，可支援配電系統分析、規畫及運轉自動化之功能，達到智慧型電網之功能。也由於陳教授有關配電自動化卓越之研究成果，曾應聘爲美國華盛頓大學客座教授，共同指導智慧配電網自動控制系統應用軟體之研究。除智慧電網之研究外，陳教授亦針對再生能源併網所產生之系統衝擊，發展一套整合自動圖資之併網審查工具，達到高效能之太陽光電併聯至配電系統審核作業平台，並探討彈性交流控制系統改善供電品質與提升PV併網之容量。

陳教授目前所進行的研究是能源科技很重要的先導型研究，對於電力運用的效率提升將有很大的助益，未來若是這樣的研發成果可以市場化，將有助於推動國內智慧電網產業的發展，南台灣將成爲綠能相關產業的群聚區。

世界大學網路排行榜

義守大學進入亞洲百大、世界500大

根據西班牙網路計量研究中心一月份最新公布的2011年世界大學網路排名，台灣共有24所大學排入亞洲百大，其中台灣大學獨占鰲頭，超越日本東京大學，位居亞洲及台灣大學之冠，世界排名第12名；成功大學也超越新加坡大學和香港大學，其名次躍居亞洲第4名。台灣各大學網路排名皆大幅上升，位於高雄的義守大學排名也持續穩定領先，已進入世界五百大與亞洲百大的行列之中。在本次公布的排名上，義守大學晉升至世界排名第480名，亞洲第51名，台灣第14名，已超越許多國立大學與老牌私立大學，表現十分優異。

義守大學校長傅勝利表示，隨著網際網路的發達，高等教育重視E化教學將是一種未來的趨勢。義守大學順應這樣潮流，因此積極投入龐大資源建置E化環境，讓學生的學習不再受限於教室課堂，並跨越時空的限制，學習更便捷、多元、有彈性。再者，E化教學也不是僅僅建置網頁或是使用多媒體教學而已，結合這二年義守大學榮獲教育部補助「教學卓越計畫」的經費挹注，學校也透過現代網路與資訊科技，協助教師改善教學品質，增進學生學習興趣與成效，並要求學生建置個人的學習檔案和學習地圖，以作爲未來就業或升學的「個人電子履歷」，因此義守大學排名的不斷提升，不僅僅是義聯集團與國內各界對於義守大學辦學的大力支持，更是國際評鑑單位對於義守大學多年來努力的肯定。

打造義大休閒電動車 學研攜手共創新模式

國內極負盛名的研發法人「財團法人金屬工業研究發展中心」捐贈一輛KYMCO UXV 500多功能休閒車，與南台灣高等學府「義守大學」共同開發本土電動車輛-義大休閒電動車，同時也落實了教育部與經濟部「啓動產業人力扎根計畫」，積極推動電動車輛研發設計與製造維修人才的培訓。

捐贈儀式由義守大學理工學院吳裕文院長、金工中心黃士宗處長共同舉行，觀禮的有義守大學產學合作中心徐祥禎主任、機械與自動化工程系金佩傑主任、朱力民副主任及機動系的許多學生。此次合作開發義大電動車計畫，完全符合理工學院機動系執行車輛零組件的人才培育計畫目標。未來理工學院教師藉由在電動車輛之輕型底盤、電池儲電、動力馬達、整車控制系統等技術精進改善的產學合作計畫，將可協助業界培育優質的設計製造維修人才，學生畢業後可優先推薦至國內相關車輛產業，解決業界人力缺口。

此次義守大學教師也加入研發聯盟，透過聯盟的平台以及學研間的共同合作，絕對有信心培育出電動車輛產業所需的優質人才，透過學研合作計畫及相關實務學程，引進校外師資與業界資源，將可培育青年學子的設計製作能力，讓電動車輛產業根留台灣，爲台灣產業做出重大貢獻。

Back

超小型光子晶體光纖極化分光器

蔣榮生[1]、孫迺翔[1]、林士強[2]

[1]義守大學電機工程學系

[2]義守大學通訊工程學系

摘 要

極化分光器可將輸入光分離成兩個正交極化光，在光通訊和光感測系統中是基礎元件之一。已有多種光學極化分光器被提出探討，但是因爲需要較爲複雜的結構與材料來組成或傳統光纖需要較長的耦合長度。在本文中，我們提出一種超小型光子晶體光纖極化分光器結構，該超小型光子晶體光纖極化分光器因其簡單而對稱的耦合器結構，而具有容易製作的優點。利用向量邊界元素法和正規模態耦合理論，進行數值模擬分析雙核心結構之光子晶體光纖極化分光器，經相關參數的萃取並應用於設計超小型光纖極化分光器。由結果可知，本超小型極化分光器其分光器長度僅0.3mm，且具有消光比達23dB，此結構另一優點僅需調整一個氣孔參數便可達到最佳化光纖極化分光器。

關鍵詞：光子晶體光纖、極化分光器、向量邊界元素法

蔣榮生 副教授

1.前言

極化分光器可將輸入光分離成兩個正交極化光，在光通訊和光感測系統中是基礎元件之一，其可應用於極化劃分多工器、極化模態色散補償器、與光放大器之泵結合器等。由文獻探討可知，已有多種光學極化分光器被提出探討[1-16]，其中有Y分支型、方向耦合型半導體波導[1-8]，但其需要較爲複雜的結構與材料來組成；也有數種利用傳統光纖製作之光纖極化分光器被提出[9-16]，分

別運用於雙折射光纖耦合器、熔融式光纖耦合器、與拋光式光纖耦合器等符合成本又容易製造的元件上，但缺點就是光纖需要較長的耦合長度，例如262mm與22.5mm[14,15]，原因爲傳統玻璃光纖的雙折射率太小。

一種新穎光纖利用微小化的週期性結構-光子晶體(photonic crystal)-取代傳統光纖之纖殼(cladding)，製造出軸向延伸至整條光纖之二維微孔結構。此新設計大大擴展了光纖的界限，這類新型光纖稱爲光子晶體光纖(photonic crystal fiber)。光子晶體光纖可以分爲兩大類:折射率(微結構)孔洞光纖[17-20]及光子能隙光纖[21-23]。折射率孔洞光子晶體光纖具有很高的折射率差異，可增強光纖核心之模態雙折射特性[24]，提供了製作高效能極化相依元件的可能性。

近幾年來以光子晶體光纖研製光纖元件受到高度重視，利用高雙折射雙核心光子晶體光纖可以實現微型光纖極化分光器[25-28]，雖然已提出之光子晶體光纖極化分光器結構具有不錯的極化分光器之效能(最佳結果:分光器長度爲0.995mm，消光比(extinction ratio)是21.359dB)，但複雜結構需要審慎調整數個不同的氣孔尺寸來最佳化極化分光性能。目前而言，設計出有簡單氣孔分布的極化分光器，使得其可以易於被實作是爲一關鍵問題。不過在此之前，尚未有同時具有高消光比(>20 dB)、短長度(<0.5mm)與容易製造等特性的微小型光纖極化分光器出現。

我們提出一種新式超小型雙橢圓核心光子晶體光纖極化分光器結構[29]，在本論文中經由利用向量邊界元素法[30-32]，結合正規模態耦合理論進行分析及設計超小型光子晶體光纖極化分光器。該超小型極化分光器其分光器長度僅0.3mm，且具有消光比達23dB，此結構另一優點僅需調整一個氣孔參數便可達到最佳化光纖極化分光器。因此，本超小型光子晶體光纖極化分光器完全達到高消光比、短長度與容易製造等特性之要求。

2. 元件設計

圖1爲雙橢圓核心光子晶體光纖極化分光器的結構截面示意圖，其中Λ是氣孔間距，d_0是結構的一般氣孔直徑， d_1是調控放大氣孔之直徑，而其中背景的二氧化矽結構折射率設爲1.45。此雙橢圓核心光子晶體光纖極化分光器結構的氣孔成六邊型晶格排列，內部有兩個完全相同的橢圓核心區域，A和B，而橢圓核心區域是分別於核心區域移除兩個氣孔形成。透過調控放大耦合器之橢圓形核心附近的4個氣孔大小可有效提升雙折射率。

極化分光器運作主要是因於兩個正交化極化模態之耦合係數的差異，導入高雙折射特性可以使得分光器的兩個核心間的極化相依耦合效果被增強。本文所提出之超小型光子晶體光纖極化分光器，即利用雙橢圓核心的高雙折射特性。

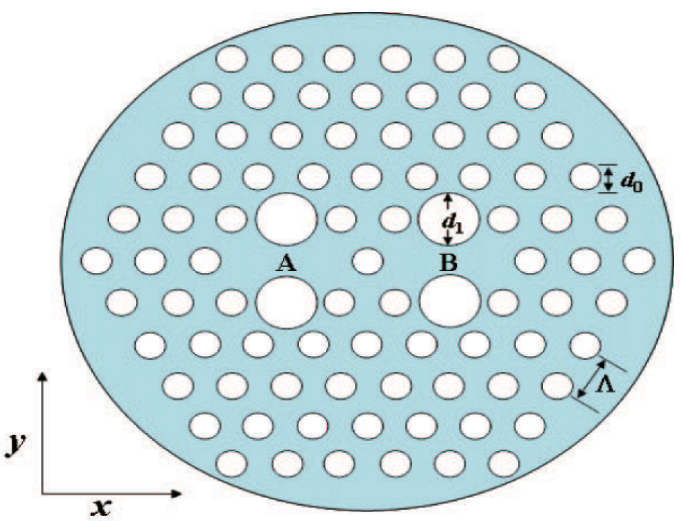


圖-1 微小型光子晶體光纖極化分光器的截面示意圖

3. 數值分析

3.1數值方法

向量邊界元素法(Vector boundary element method, VBEM)，即爲本文應用分析光子晶體光纖極化分光器相關特性之數值方法，以求得傳播係數與模態場。考慮如圖1所示的光纖極化分光器之二維結構，此結構由空氣與二氧化矽等兩種均勻介質所構成。利用格林函數帶入兩介質的運算，僅需考慮邊界面的計算，大大減少未知數及自由度，有效增進分析效能。假設有一角頻率ω的時間諧波(time-harmonic)電磁波傳播在z軸方向上，由於結構爲均勻性介質，故電磁場在每一個區域滿足赫姆霍茲方程式(Helmholtz equation):

$$\nabla_t^2 F(\vec{r}) + k^2 F(\vec{r}) = 0 \qquad (1)$$

其中F 直角座標中任何場量，∇_t^2則爲二維拉普拉斯運算子(Laplacian operator)。

$$k = \begin{cases} \sqrt{k_0^2 n^2 - \beta^2} & , k_0^2 n^2 > \beta^2 \\ -j\sqrt{\beta^2 - k_0^2 n^2} & , \beta^2 > k_0^2 n^2 \end{cases} . \qquad (2)$$

k_0，β 代表自由空間之波數與傳播係數。其理論爲依據格林第二恆等式(Green’ s second identity)，可將定義於一均勻區域R中的赫姆霍茲方程式(Helmholtz equation)由微分方程式轉換成積分方程式，適當選擇函數G具有 $G = (-j/4)H_0^{(2)}(k|\vec{r} - \vec{r}'|)$ 的形式，爲二維格林函數(2-D Green’ s function)。簡化爲下列的形式：

當 $\vec{r} = \vec{r}'$ 時，上式中格林函數的法向微分會產生一個奇異點(singularity)。爲了避開奇異點，我們可以改變在這個點的積分路徑，將這個點的積分路徑向外變形爲一個半圓，並且將半徑趨近於零。經由這樣的處理並且利用漢克函數(Hankel function)的特性，式(3)可以轉換成下列的形式：

$$F(\vec{r}) = \oint_\Gamma \left(F(\vec{r}') \frac{dG(k,\vec{r},\vec{r}')}{dn} - G(k,\vec{r},\vec{r}') \frac{dF(\vec{r}')}{dn} \right) d\vec{r}' \qquad (3)$$

$$\frac{1}{2} F(\vec{r}) = P\int_\Gamma \left(F(\vec{r}') \frac{dG(k,\vec{r},\vec{r}')}{dn} - G(k,\vec{r},\vec{r}') \frac{dF(\vec{r}')}{dn} \right) d\vec{r}'. \qquad (4)$$

其中 $P\int$ 爲柯西主值積分(Cauchy principle value integral) 。

利用VBEM計算光纖元件特性隨不同折射率、幾何結構及極化相關等的關係。本文目標在於求解極化分光器的分光器長度和消光比。

3.2元件耦合與參數

可運用正規模態耦合理論針對雙橢圓核心光子晶體光纖的耦合行爲進行量化分析，此理論早就廣泛使用於傳統具有拉錐結構之融燒式光纖耦合器中，用於解釋功率耦合特性且有相當好的準確性[33,34]。當若有四個最低階模態被激發，分別爲符合x極化跟y極化之對稱(偶模態)與非對稱的(奇模態)模態，如圖2所示。對於極化分光器而言，其需要由同一輸入端入射同時具有x極化跟y極化的電磁場量，而能於不同輸出端將兩不同極化分離開來。分光器的耦合機制是當耦合模態分別以偶模態與奇模態，沿著耦合長度爲L的雙橢圓核心光子晶體光纖之耦合區域進行拍動。若輸入能量$P_0 = P_{0x} + P_{0y}$ 入射元件之一個輸入端，直接輸出端能量

$$P_A = P_{Ax} + P_{Ay} = P_{0x} \cos^2 C_x L + P_{0y} \cos^2 C_y L \qquad (5)$$

其中C_x與C_y爲x極化與y極化的耦合係數，推導關係如下:

$$C_x = (\beta_e^x - \beta_o^x)/2,\ C_y = (\beta_e^y - \beta_o^y)/2 \qquad (6)$$

β_e^i 和 β_0^i 分別爲偶模態與奇模態的傳播係數，其中i 代表極化狀態(i = x或 y)。由於耦合器於傳播方向(z-direction)上視爲均勻介質，高階模態將無法激發。因此，耦合輸出端之輸出能量P_B 可以計算如下:

$$P_B = P_{Bx} + P_{By} = P_{0x}\sin^2 C_x L + P_{0y}\sin^2 C_y L. \quad (7)$$

因此，雙橢圓核心光子晶體光纖的能量耦合行爲可藉由精準計算出的四個傳播係數來準確推算產生，而向量邊界元素法即是用來求出這些傳播係數。

4. 數值結果

圖2爲分光器在 Λ=2μm、d_0/Λ =0.6、d_1/Λ =1.0、及波長 λ=1.55μm參數下之x極化與y極化之偶模態與奇模態的向量磁場場量圖。磁場之極化狀態方向的定義和電場是爲正交關係。

圖3 (a)與(b)兩個圖分別顯示d_1/Λ = 0.6和1.0時，雙橢圓核心光子晶體光纖某一輸出端的兩個極化狀態之正規化輸出功率與耦合長度(L)的變化關係。其餘相關參數爲 Λ= 2μm和 d_0/Λ= 0.6。符合正規模態耦合理論設計的極化分光器的耦合長度分別爲5.2mm和0.3mm。因爲d_1/Λ = 0.6其耦合係數和雙折射率相對較小，故需較長元件長度；而d_1/Λ =1.0，由於氣孔增大使得兩極化方向耦合係數和雙折射率明顯變大，僅需長度L=0.3mm 即可達成極化分光器的效能。

圖4顯示極化分光器於輸入與輸出端場量分布圖。當選擇極化分光器長度爲0.3mm時，求得之x極化與y極化方向消光比分別爲ER_x =23.70dB和ER_y=23.08dB；同時過量損失爲EL_x=0.043dB及EL_y=0.061dB。由圖可見到，當分光器長度爲0.3mm時，x極化與y極化能量同

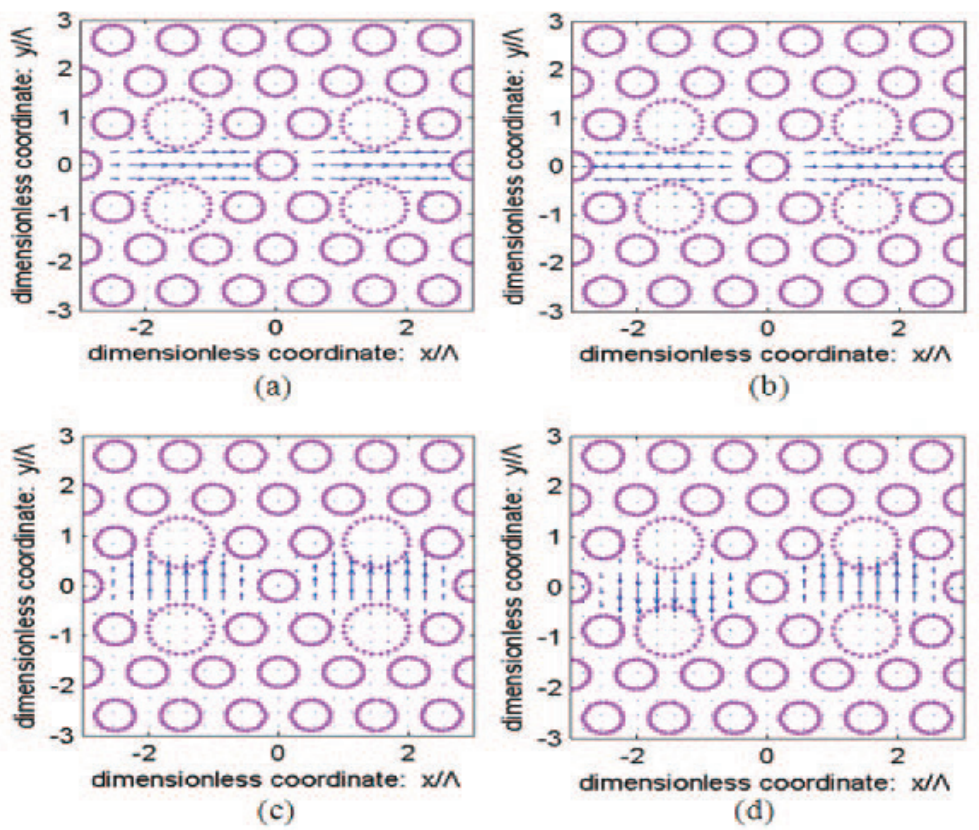


圖-2 磁場向量場分布圖: (a)偶模態, (b) 奇模態在x極化態下；以及 (c) 偶模態, (d)奇模態在y極化態下

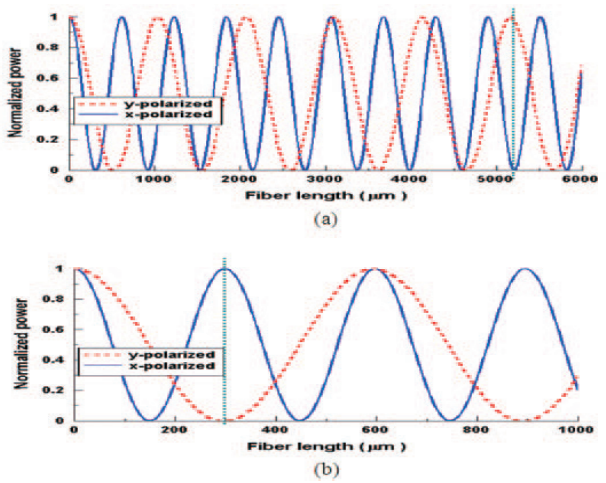


圖-3 兩個極化狀態之正規化輸出功率與耦合長度(L)的變化關係: (a) d1/Λ=0.6, (b) d1/Λ=1.0。圖中實線表x極化, 虛線表y極化; 點線表極化分光長度

時入射左邊(A core)輸入端，而輸出則分別將x極化能量於直接輸出端(A core)，y極化能量則輸出於耦合輸出端(B core)。

圖5表示四個氣孔參數大小分別爲d_1/Λ= 0.6、0.8、1.0及1.2的極化分光器輸出端消光比之波長響應關係圖。由圖可知當極化分光器d_1/Λ= 0.6、0.8、1.0及1.2時，高於標準13dB消光比[25], [27], [28]之頻寬分別爲10nm、20nm、80nm、60nm。

圖6顯示頻寬及耦合長度隨調控氣孔尺寸大小關係圖。氣孔大小從d_1/Λ = 0.6 到 1.2 作改變，由圖可知耦合長度隨著氣孔大小增加而顯著地減少，其符合耦合理論之分光器長度分別是5.21mm、1.86mm、0.3mm及0.185mm。同時因調控氣孔的放大增加了耦合強度以及雙折射率，使得頻寬漸增，可發現頻寬最大值靠近在d_1/Λ = 1.0 處，之後就變爲漸減。

由以上討論，本文設計完成超小型光子晶體光纖極化分光器之最佳設計參數:氣孔間距Λ=2 μm 、調控氣孔正規化直徑大小d_1/Λ = 1.0和一般氣孔尺寸爲d_0/Λ = 0.6，接著將討論

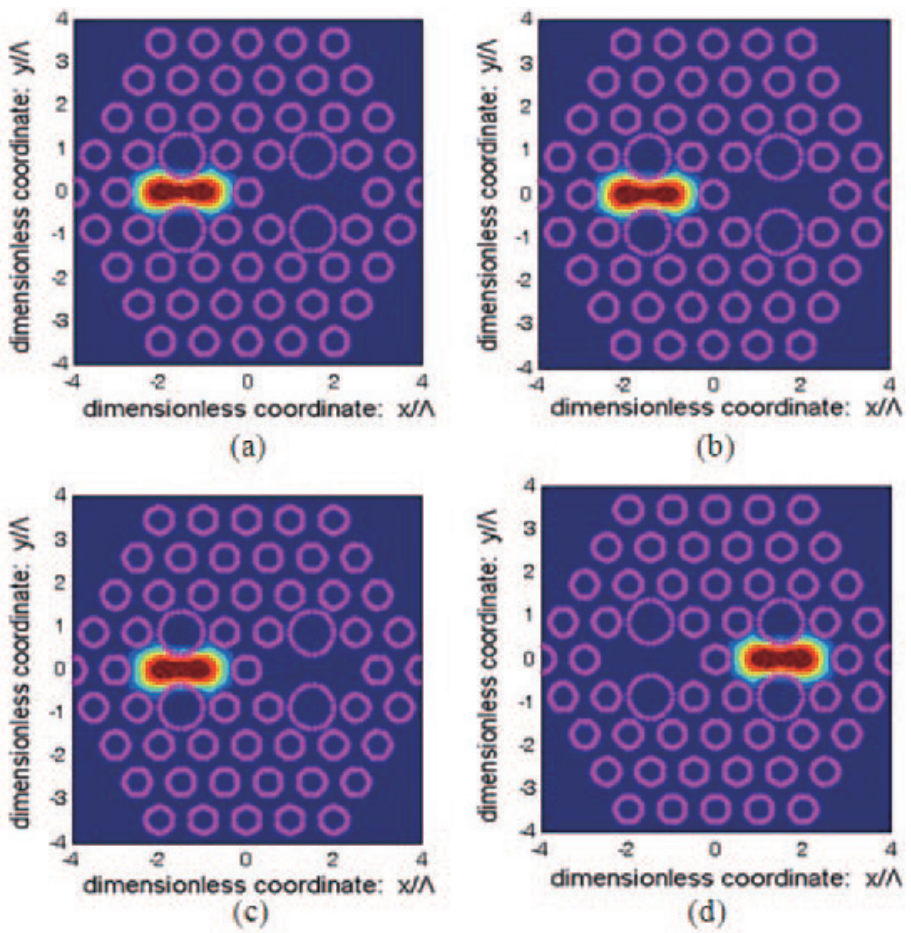


圖-4 雙核心光子晶體光纖極化分光器之場量分布圖: (a)輸入端 x極化光, (b)長度爲0.3mm輸出端 x極化光;以及 (c)輸入端 y極化光, (d) 長度爲0.3mm輸出端 y極化光

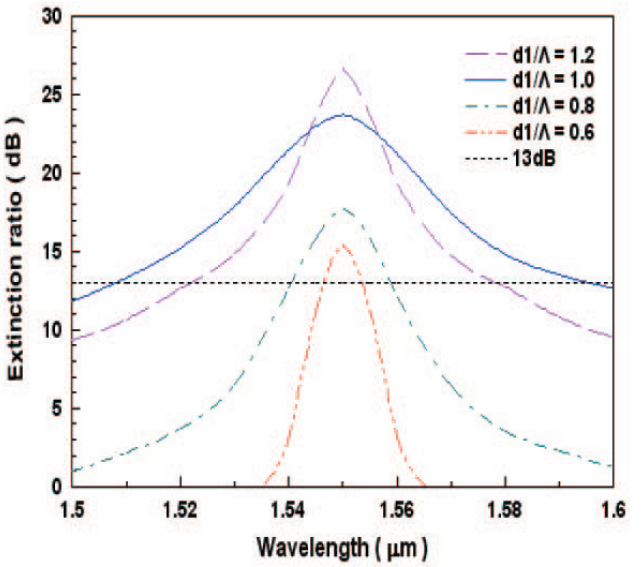


圖-5 四個氣孔參數大小分別爲d1/Λ= 0.6、0.8、1.0及1.2的極化分光器輸出端消光比之波長響應關係圖

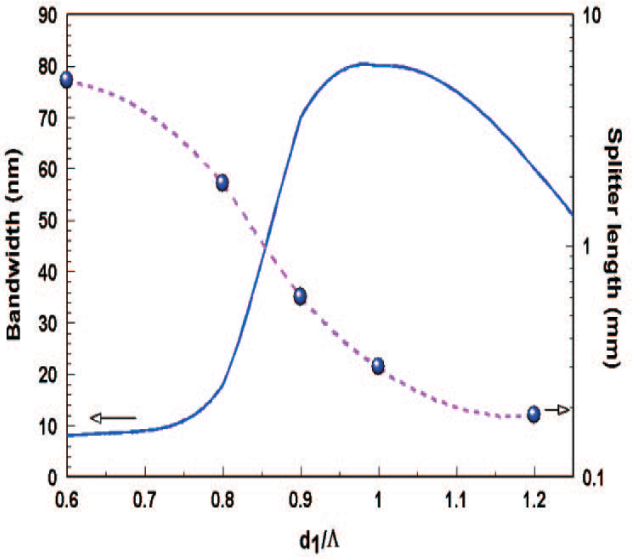


圖-6 頻寬與極化分光器長度隨調控氣孔尺寸大小變化關係圖

有關元件製作議題。本文提出之超小型極化分光器的實體架構類似於高雙折射光子晶體光纖，並且因本元件結構較其他光子晶體光纖極化分光器具有簡單而易於製造的特性，如同高雙折射光子晶體光纖製作方法有良好精確度。

由於本文設計之超小型光子晶體光纖極化分光器相當短僅0.3 mm，因而在此提出一個實施例，以克服實作問題。本實施例以光纖尾端製作程序(the optical fiber pigtail manufacture process)來完成，如圖7所示，利用玻璃套管結合一端單模光纖及本光子晶體光纖極化分光器的架構。單模光纖接合本光子晶體光纖極化分光器其中一個輸入端，然後置於內徑與外徑爲0.26和1.8 mm的玻璃套管中，將粘合膠注入套管並固化接合處，最後以尾端研磨方式製成所需長度。

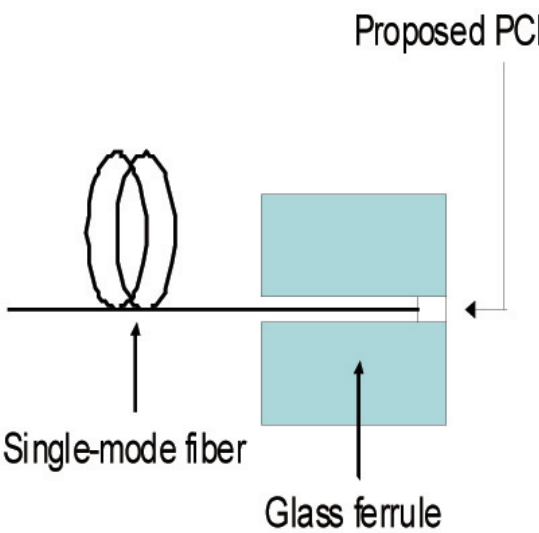


圖-7 玻璃套管結合光子晶體光纖極化分光器與單模光纖之架構示意圖

5. 結論

在本文中，我們提出一種超小型光子晶體光纖極化分光器結構設計，其具有雙橢圓光纖核心架構。透過不同的氣孔大小對於此新穎超小型雙橢圓核心光子晶體光纖極化分光器的影響進行分析。由結果可知當選定氣孔間距與調控放大之氣孔直徑爲Λ= 2μm和d_1/Λ= 1.0時，可以設計一般氣孔直徑爲d_0/Λ= 0.6以獲得元件長度0.3mm與23dB消光比之最佳化設計。該超小型光子晶體光纖極化分光器同時具有超短長度、高消光比，以及因其簡單而對稱的耦合器結構，兼具容易製作的技術等優點。

6. 參考文獻

1. Y. Shani, C. H. Henry, R. C. Kistler, R. F. Kazarinov, and K. J. Orlowsky, “Integrated optic adiabatic polarization splitter on

silicon," Appl. Phys. Lett., vol. 56, pp. 120–121, Jan. 1990.

2. J. J. M. van der Tol and J. H. Laarhuis, "A polarization splitter on $LiNbO_3$ using only Titanium diffusion," J. Lightwave Technol., vol. 9, pp. 879– 886, July 1991.
3. T. Mizumoto, N. Iwakiri, T. Kaneko, and Y. Naito, "Analysis and experimental study of waveguide optical polarization splitter with Langmuir-Blodgett cladding layer," J. Lightwave Technol., vol. 10, pp. 1807–1813, Dec. 1992.
4. R. M. de Ridder, A. F. M. Sander, A. Driessen and J. H. J. Fiuitman, "An itegrated optical adiabatic TE/TM mode splitter on silicon," J. Lightwave Technol., vol. 11, pp. 1806–1810, Nov. 1993.
5. P. K. Wei and W. S. Wang, "A TE-TM modes splitter on lithium niobate using Ti, Ni, and MgO diffusion," IEEE Photon. Technol. Lett., vol. 6, pp. 245–248, Feb. 1994.
6. K. C. Lin, W. C. Chuang, and W. Y. Lee, "Proposal and analysis of an ultrashort directional-coupler polarization splitter with an NLC coupling layer," J. Lightwave Technol., vol. 14, pp. 2547–2553, Nov. 1996.
7. J. J. M. van der Tol, J. W. Pedersen, E. G. Metaal, J. J. –W. van Gaalen, Y. S. Oei, and F. H. Groen, "A short polarization splitter without metal overlays on InGaAsP-InP," IEEE Photon. Technol. Lett., vol. 9, pp. 209–211, Feb. 1997.
8. T. Hayakawa, S. Asakawa, and Y. Kokubun, "Arrow-B type polarization splitter with asymmetric Y-branch fabricated by a self-alignment process," J. Lightwave Technol., vol. 15, pp. 1165–1170, July 1996.
9. M. S. Yataki, D. N. Payne, and M. P. Varnham, "All-fibre polarising beamsplitter," Electron. Lett., vol. 21, pp. 249–251, Mar. 1985.
10. I. Yokohama, K. Okamoto, and J. Noda, "Fiber-optic polarizing beam splitter employing birefringent-fiber coupler," Electron. Lett., vol. 21, pp. 415–416, May 1985.
11. A. W. Snyder, "Polarizing beam splitter from fused-taper couplers," Electron. Lett., vol. 21, pp. 623–625, July. 1985.
12. A. W. Snyder and A. J. Stevenson, "Polished-type couplers acting as polarizing beam splitters," Opt. Lett., vol. 12, pp. 254–256, Apr. 1986.
13. K. S. Chiang, "Birefringent-fiber polarisation splitters," Electron. Lett., vol. 23, pp. 908–909, Aug. 1987.
14. G. D. Peng, T. Tjugiarto, and P. L. Chu, "Polarization beam splitting using twin-elliptic-core optical fibers," Electron. Lett., vol. 26, pp. 682–683, May. 1990.
15. A. N. Miliou, R. Srivastava, and R. V. Ramaswamy, "A 1.3-μm directional coupler polarization splitter by Ion exchange," J. Lightwave Technol., vol. 11, pp. 220–225, Feb. 1993.
16. C. W. Wu, T. L. Wu and H. C. Chang, "A novel fabrication method for all-fiber, weakly fused, polarization beamsplitters," IEEE Photon. Technol. Lett., vol. 7, pp. 786–788, July 1995.

17. J. C. Knight, T. A. Birks, P. St. J. Russell, and D. M. Atkin, "All-silica single-mode optical fiber with photonic crystal cladding," Opt. Lett., vol. 21, pp. 1547–1549, Oct. 1996.
18. M. J. Steel and R. M. Osgood Jr., "Polarization and dispersive properties of elliptical-hole photonic crystal fibers," J. Lightwave Technol., vol. 19, pp. 495–503, Apr. 2001.
19. V. Finazzi, T. M. Monro, and D. J. Richardson, "Small-core silica holey fibers: nonlinearity and confinement loss trade-offs," J. Opt. Soc. Am. B, vol. 20, pp. 1427–1436, July 2003.
20. K. M. Hilligsøe, H. N. Paulsen, J. Thøgersen, S. R. Keding, and J. J. Larsen, "Initial steps of supercontinuum generation in photonic crystal fiber," J. Opt. Soc. Am. B, vol. 20, pp. 1887–1893, Oct. 2003.
21. J. C. Knight, J. Broeng, T. A. Birks, and P. St. J. Russell, "Photonic band gap guidance in optical fibers," Science, vol. 282, pp. 1476–1478, Nov. 1998.
22. J. Broeng, D. Mogilevstev, S. E. Barkou, and A. Bjarklev, "Photonic crystal fibers: A new class of optical waveguides," Opt. Fiber Technol., vol. 5, pp. 305–330, July 1999.
23. K. Saitoh and M. Koshiba, "Photonic bandgap fibers with high birefringence," IEEE Photon. Technol. Lett., vol. 14, pp. 1291–1293, Sep. 2002.
24. T. P. Hansen, J. Broeng, S. E. B. Libori, E. Knudsen, A. Bjarklev, J. R. Jensen, and H. Simonsen, "Highly birefringent index-guiding photonic crystal fibers," IEEE Photon. Technol. Lett., vol. 13, pp. 588–590, July 2001.
25. L. Zhang and C. Yang, "Polarization splitter based on photonic crystal fibers," Opt. Express, vol. 11, pp. 1015–1020, May 2003.
26. K. Saitoh, Y. Sato, and M. Koshiba, "Coupling characteristics of dual-core photonic crystal fiber couplers," Opt. Express, vol. 11, pp. 3188–3195, Dec. 2003.
27. L. Zhang and C. Yang, "Polarization-dependent coupling in twin-core photonic crystal fibers," J. Lightwave Technol., vol. 22, pp. 1367–1373, May 2004.
28. L. Zhang and C. Yang, "A novel polarization splitter based on the photonic crystal fiber with nonidentical dual cores," IEEE Photon. Technol. Lett., vol. 16, pp. 1670–1672, July 2004.
29. J. S. Chiang, "A new compact polarization beam splitter based on dual-elliptical-core photonic crystal fiber," Conference on Lasers and Electro-Optics (CLEO), JTuA60, Baltimore, Maryland, U.S.A., 2007.
30. T. L. Wu and C. H. Chao, "Photonic crystal fiber analysis through the vector boundary-element method: Effect of elliptical air hole," IEEE Photon. Technol. Lett., vol. 16, pp. 126–128, Jan. 2004.
31. T. L. Wu, J. S. Chiang, and C. H. Chao, "A novel approach for calculating the dispersions of photonic crystal fibers," IEEE Photon. Technol. Lett., vol. 16, pp. 1492–1494, June 2004.
32. J. S. Chiang and T. L. Wu, "Analysis of propagation characteristics for an octagonal

photonic crystal fiber (O-PCF)" Opt. Commun., vol. 258, pp. 170–176, Feb. 2006

33. S. W. Yang, T. L. Wu, C. W. Wu, and H. C. Chang, "Numerical modeling of weakly fused fiber-optic polarization beamsplitters—Part II: The three-dimensional electromagnetic model," J. Lightwave Technol., vol. 16, pp. 691–696, Apr. 1998.
34. M. Eisenmann and E. Weidel, "Single-mode fused biconical coupler optimized for polarization beamsplitting," J. Lightwave Technol., vol. 9, pp. 853–858, July 1991.

Back

非線性支撐之齒輪-碰摩轉子-軸承系統分岔與混沌分析

張簡才萬

義守大學機械與自動化工程學系

摘 要

由於軸承外殼的支撐大多是具有撓性的，爲了能讓動態方程式更接近真實系統，本研究中將模擬軸承外殼爲撓性支撐的齒輪-碰摩轉子-軸承系統在強非線性碰摩力、非線性液膜力、非線性支撐效應與非線性齒輪嚙合力作用下，探討系統的非線性動態行爲。爲了能夠瞭解軸承幾何中心、轉子幾何中心與齒輪幾何中心的運動情況，所以本研究將由系統的動態軌跡、頻譜響應、龐卡萊映射與分叉圖來分析其中週期、準週期或其他非週期性的動態行爲，而對於其中的非週期性振動則透過最大李雅普諾夫指數的計算與碎形維度的分析來鑑定其是否爲混沌振動。瞭解系統中主要參數變化對系統動態行爲的影響，做爲提供類似之旋轉機械系統在設計與控制時達到最佳化。

關鍵詞: 齒輪對、混沌、非線性支撐、碰摩、轉子-軸承系統

張簡才萬副教授

1.前言

齒輪系統動力學是研究齒輪系統在傳遞動力和運動過程中的動力行爲。齒輪系統包括齒輪副、傳動軸、支承軸承及箱體，也可以包括與齒輪有關的聯軸器、飛輪、原動機與負載等。齒輪系統動力行爲包含齒輪動態嚙合力、動載係數、齒輪系統的振動及噪聲等。通過齒輪系統動力學的研究，可以了解齒輪系統結構形式、幾何參數與加工方法等對這些動力學行爲的影響，可幫助改善齒

輪系統的設計與製造。齒輪系統中動力和運動是通過輪齒共軛齒面間連續的相互作用而傳遞的，因此齒輪副嚙合傳動問題是其核心問題之一。早期人們以嚙合衝擊作爲描述並解釋齒輪動態激勵及動態響應的基礎，因此將齒輪系統簡化爲簡單的單自由度系統，用沖擊作用下的單自由度系統的動態響應來表達齒輪系統的動力學行爲。在線性振動理論的範疇內，人們以平均嚙合剛度替代時變的嚙合剛度，並由此計算齒輪副的固有頻率和振型，利用數值積分法計算系統的動態響應，這一過程不考慮由時變嚙合剛度引起的非線性，並且忽略多對輪齒、齒輪副與支撐軸承及時變剛度的相互關係對系統的影響。近期人們將齒輪系統作爲彈性的機械振動系統，以振動理論爲基礎，分析在嚙合剛度、傳遞誤差和嚙合沖擊作用下系統的動力學基礎。同時在振動理論的基礎下，齒輪系統動力學又經歷了由線性振動理論向非線性振動理論的方向發展。而齒輪系統的非線性振動理論則考慮了嚙合剛度的時變性、齒側間隙以及齒輪嚙合誤差等非線性因素，把齒輪系統作爲一種非線性的參數振動系統研究其基本理論。在振動的理論基礎下，將嚙合輪齒模擬成時變的彈性元件，可以統一描述和研究齒輪嚙合中剛度的時變激勵，誤差的週期性激勵和沖擊的瞬時性激勵，且這種彈性元件作爲整個齒輪系統的一組成部分，可以在研究一個完整的彈性機械系統的過程中，研究激勵、系統與響應間的相互作用。從激勵與系統行爲的統一性方面研究系統參數與結構的最佳化設計與配置。齒輪系統振動力學儘管可以自成一套研究科學，但其研究方法皆是利用非線性振動理論的研究方法。因此非線性振動理論的相關研究方法皆在齒輪系統中得到了廣泛的應用，例如:Rayleigh法、Dunkerly法、矩陣迭代法、擾動法、有限元素法等。但是齒輪系統震動力學又有其本身的特點，單純利用非線性震動理論的思想方法來研究齒輪系統振動力學問題又有一些缺陷及不足。齒輪系統動力學中所建立的力學模型均是離散後的單自由度和多自由度模型，包括動載係數模型、齒輪副扭振振動模型、傳動系統模型與齒輪系統模型等；而求解方法主要有解析法和數值法。

Daw等人提出了分頻傳遞矩陣法，此法可以求解具有較大振幅值的時變參數振動問題的動態響應，但方程式的階數大爲增加且必須事先估計響應中所含的頻率成分。Riz法最初是由Klotter提出的一種求解非線性振動問題的定量方法。Benton將這種方法用於求解具有時變的參數振動系統的穩態響應。對於求解齒輪系統間隙非線性振動的穩態響應的方法，主要是由數值方法進行求解的，近年來Kaharman等利用Comparin等人對”振-沖”問題的分析方法，同時採用了數值模擬和諧波平衡法對齒輪系統進行了研究。這些方法雖然能夠分別解決參數非線性振動或間隙非線性振動的問題，但對於將參數非線性振動和間隙非線性振動聯合起來以及高自由度的數學模型時，其解決能力就顯得不足。故尋求新的適合將參數非線性振動和間隙非線性振動聯合起來之高自由度問題的解法還有待進一步研究。Ozguven and Houser 提出一個數學模型藉由使用負載靜態傳遞誤差來模擬齒輪系統線性動態。Kahraman 及Singh 研究多間隙對正齒輪對及齒輪-轉子-軸承系統非線性動態造成的影響，並且比較齒輪系統單自由度、雙自由度及三自由度振動特性。同樣的作者證明並且強調時變嚙合剛度與間隙非

線性之間的作用對齒輪系統非線性動態的影響。Padmanabhan 及 Singh使用參數連續法來模擬週期激勵之非線性齒輪系統，結果並顯示系統在特殊控制條件下將呈現高階次諧振響應。Nadolski發表多篇一系列的論文關於線性與非線性動態負載效應對齒輪齒對於單齒輪傳遞時的影響；該系列研究主要將輪齒剛度之非線性現象分別以三階多項式函數、雙曲切線函數及指數型態函數之方式來近似，其結果皆獲得不錯之近似。Amabili 及 Rivola應用一時變嚙合阻尼方法來分析一正齒輪對系統的動態響應。Lin 及 Parker也發表一系列關於研究行星齒輪振動特性及自然頻率的論文。Parker等人應用一獨特有限元素接觸分析方法來模擬正齒輪系統之非線性動態並且以實驗證明數值預測。Theodossiades等人使用一準線性方法來獲得齒輪系統的二階近似解，並且獲得相當準確的計算結果。Theodossiades及 Natsiavas以週期剛度特性與沖擊來分析齒輪系統的非線性動態響應；模擬結果顯示一些相當有趣的發現，但是其結果亦是對高精度要求的系統有所限制。Vaishya 及 Singh使用一滑動摩擦方法來模擬齒輪系統的非線性動態，並且由此證明滑動摩擦與嚙合阻尼之間相互關係對系統造成的影響。已有很多的研究針對齒輪嚙合模型以固定撓性模型來模擬，其中包括Kahraman 及 Singh、Lin等人、Yoon 及 Rao、Ichimaru 及 Hirano與 Amabili 及 Fregolent皆不約而同的提出以量測齒輪扭轉振動爲基礎的方法來判斷系統的自然頻率、阻尼係數及等效齒輪傳遞誤差。 Ozguven 及 Houser提出以變嚙合剛度、阻尼、齒輪誤差及沖擊等效應相結合來模擬系統動態特性。Cai 及 Hayashi計算以最佳化的剖面修正來獲得零振動的齒輪對。Umezawa 等人分析單自由度數值齒輪對模型並且比較數值結果與實驗動態傳遞誤差值之間的差異。Mcfadden 及 Toozhy 使用高頻率方法結合同步平均法對滾動軸承-齒輪系統的破壞性檢測。 Litvin等人針對非對稱正齒輪驅動的系統提出一修正幾何效應來達到設計一最佳傳遞誤差形狀並進而減少齒輪因接觸或彎矩應力作用下的振動情形。Guan等人以有限元素法來模擬以樑及集中載重/剛度元素所建立之齒輪-轉子系統，並且比較所需之驅動效益、強健控制特性與執行成本。Giagopulos等人提出一齒輪系統以滾動軸承支撐時之非線性動態分析，並且使用合適之基因方法來量測系統之噪聲與模態誤差。Theodossiades 及 Natsiavas 觀察以軸頸軸承支撐之轉子動態系統結合齒輪對，系統的動態響應及穩定性特性。同時他們也發表另一篇研究論文分析結合沖擊之馬達趨動齒輪系統，並且發現相當豐富的週期及混沌動態響應存在於系統之中。

本研究模擬撓性支撐的齒輪-碰摩轉子-軸承系統在強非線性碰摩力、非線性液膜力、非線性支撐效應與非線性齒輪嚙合力作用下，探討系統的非線性動態行爲。爲了能夠瞭解軸承幾何中心、轉子幾何中心與齒輪幾何中心的運動情況，所以本研究將由系統的動態軌跡、頻譜響應、龐卡萊映射、最大李雅普諾夫、碎形維度與分叉圖來分析系統出現週期、準週期或其他非週期性的動態行爲。

2. 理論推導與研究方法

圖-1是非線性支撐齒輪-碰摩轉子-承系統，於結合非線性碰摩力、非線性液膜力、非線性支撐效應與非線性齒輪嚙合力作用下，探討系統的非線性行爲。圖(二) (a)是齒輪對之間的力圖模型，(b)是轉子與定子之間

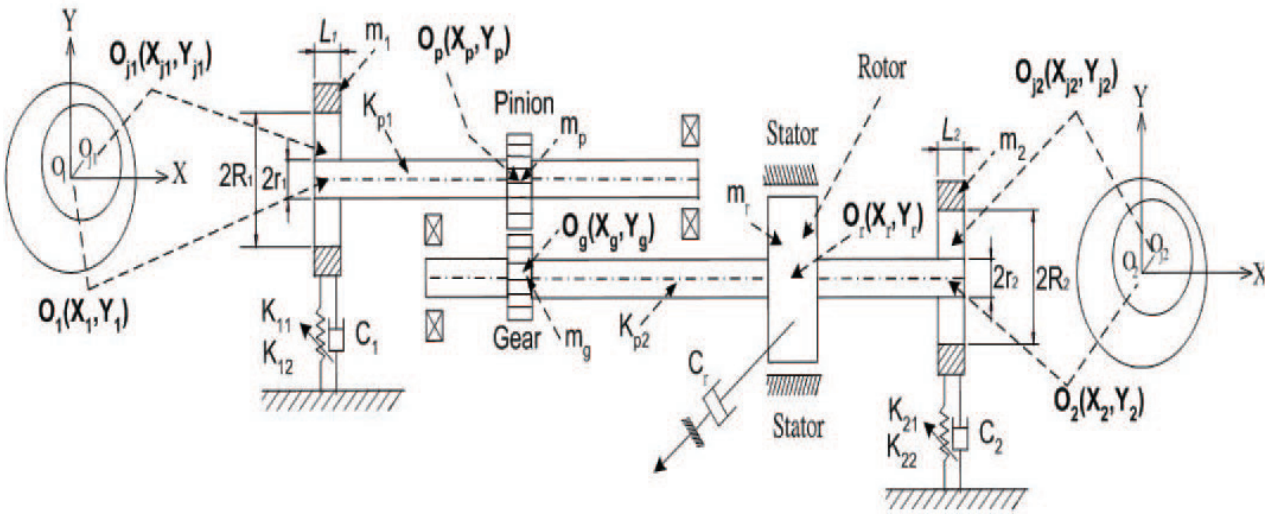


圖-1 非線性支撐齒輪-碰摩轉子-軸承系統

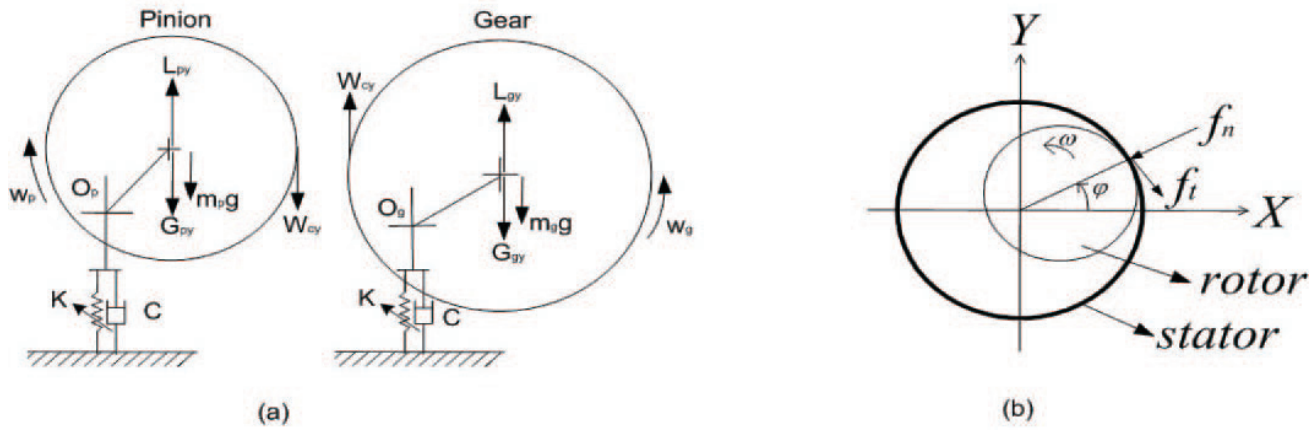


圖-2 (a) 齒輪對之間的力圖模型 (b) 轉子與定子之碰摩模型

的碰摩力模型。O_g 和 O_p 是齒輪對個別的幾何中心； O_r 是轉子的幾何中心； O_1 和O_2 分別是１號軸承及２號軸承的幾何中心；O_{j1} 及 O_{j2} 分別是1號軸頸及2 號軸頸；m_1 是1號軸承質量；m_2 是２號軸承質量；m_r 是轉子質量; m_p 與m_g是齒輪對的質量；K_{p1} 與 K_{p2} 是軸的剛度; K_{11}, K_{12}, K_{21} 及 K_{22} 是支撐兩個軸承的等效剛度；C_1及C_2是等效阻尼係數。

本研究擬建立以下之非線性動態方程式:

$$m_p\ddot{X}_p + C\dot{X}_p + K(X_p - X_{j1}) = C_m(\dot{X}_p - \dot{X}_g - e_p\Omega\sin(\Omega t)) + K_m(X_p - X_g - e_p\cos(\Omega t)), \quad (1)$$

$$m_p\ddot{Y}_p + C\dot{Y}_p + K(Y_p - Y_{j1}) = m_p e_p w_p^2 \sin q_1 - C_m(\dot{Y}_p - \dot{Y}_g - e_p\Omega\cos(\Omega t)) - K_m(Y_p - Y_g - e_p\sin(\Omega t)) - m_p g, \quad (2)$$

$$m_g\ddot{X}_g + C\dot{X}_g + K(X_g - X_{j2}) = -C_m(\dot{X}_p - \dot{X}_g - e_p\Omega\sin(\Omega t)), \quad -K_m(X_p - X_g - e_p\cos(\Omega t)) \quad (3)$$

$$m_g\ddot{Y}_g + C\dot{Y}_g + K(Y_g - Y_{j2}) = m_g e_g w_g^2 \sin q_2 - C_m(\dot{Y}_p - \dot{Y}_g - e_p\Omega\cos(\Omega t)) + K_m(Y_p - Y_g - e_p\sin(\Omega t)) - m_g g, \quad (4)$$

$$m_1\ddot{X}_1 + C_1\dot{X}_1 + K_{11}X_1 + K_{12}X_1^3 = F_{x1}, \quad (5)$$

$$m_1\ddot{Y}_1 + C_1\ddot{Y}_1 + K_{11}Y_1 + K_{12}Y_1^3 = -m_1 g + F_{y1}, \quad (6)$$

$$m_2\ddot{X}_2 + C_2\dot{X}_2 + K_{21}X_2 + K_{22}X_2^3 = F_{x2}, \quad (7)$$

$$m_2\ddot{Y}_2 + C_2\ddot{Y}_2 + K_{21}Y_2 + K_{22}Y_2^3 = -m_2 g + F_{y2}, \quad (8)$$

$$m_r\ddot{X}_r + c_r\dot{X}_r + K_r(X_r - X_g) + K_r(X_r - X_{j1}) = m_r\rho\omega^2\cos\phi + R_x, \quad (9)$$

$$m_r\ddot{X}_r + c_r\dot{X}_r + K_r(X_r - X_g) + K_r(X_r - X_{j1}) = m_r\rho\omega^2\cos\phi + R_x, \quad (10)$$

$$F_{x1} = f_{e1}\cos\varphi_1 + f_{\varphi 1}\sin\varphi_1 = K(X_p - X_{j1})/2\,, \quad (11)$$

$$F_{y1} = f_{e1}\sin\varphi_1 - f_{\varphi 1}\cos\varphi_1 = K(Y_p - Y_{j1})/2\,, \quad (12)$$

$$F_{x2} = f_{e2}\cos\varphi_2 + f_{\varphi 2}\sin\varphi_2 = K(X_g - X_{j2})/2\,, \quad (13)$$

$$F_{y2} = f_{e2}\sin\varphi_2 - f_{\varphi 2}\cos\varphi_2 = K(Y_g - Y_{j2})/2\,, \quad (14)$$

此處 f_{e1} 及$f_{\varphi 1}$分別是１號軸頸的徑向及切線方向的黏滯阻尼力； f_{e2}及 $f_{\varphi 2}$分別是２號軸頸的徑向及切線方向的黏滯阻尼力；R_x及R_y分別是橫向及縱向的碰摩力。

將方程式(1)~(14)結合並且無因次化之後可得:

$$x_p'' = -\frac{2\xi_2}{s}x_p' - \frac{1}{s^2}\left(x_p - x_1 - \varepsilon_1\cos\varphi_1\right) + \beta\cos(\phi/4) - \frac{2\xi_3}{s}(x_p' - x_g' - E_p\sin\phi) - \frac{\Lambda}{s^2}(x_p - x_g - E_p\cos\phi)\,, \quad (15)$$

$$y_p'' = -\frac{2\xi_2}{s}y_p' - \frac{1}{s^2}\left(y_p - y_1 - \varepsilon_1\sin\varphi_1\right) + \beta\sin(\phi/4) - \frac{2\xi_3}{s}(y_p' - y_g' - E_p\cos\phi) - \frac{\Lambda}{s^2}(y_p - y_g - E_p\sin\phi) - \frac{f}{s^2}\,, \quad (16)$$

$$x_g'' = -\frac{2\xi_4}{s}x_g' - \frac{1}{s^2}\left(x_g - x_2 - \varepsilon_2\cos\varphi_2\right) + \beta_g\cos(\phi/8) + \frac{2\xi_5}{s}(x_p' - x_g' - E_p\sin\phi) - \frac{\Lambda_g}{s^2}(x_p - x_g - E_p\cos\phi)\,, \quad (17)$$

$$y_g'' = -\frac{2\xi_4}{s}y_g' - \frac{1}{s^2}\left(y_g - y_2 - \varepsilon_2\sin\varphi_2\right) + \beta_g\sin(\phi/8) + \frac{2\xi_5}{s}(y_p' - y_g' - E_p\cos\phi) + \frac{\Lambda_g}{s^2}(y_p - y_g - E_p\sin\phi) - \frac{f_g}{s^2}\,, \quad (18)$$

$$x_1'' + \frac{2\xi_1}{s_1}x_1' + \frac{1}{s_1^2}x_1 + \frac{\alpha_1}{s_1^2}x_1^3 - \frac{1}{2C_{1p}s_1^2}(x_p - x_1 - \varepsilon_1\cos\varphi_1) = 0\,, \quad (19)$$

$$y_1'' + \frac{2\xi_1}{s_1}y_1' + \frac{1}{s_1^2}y_1 + \frac{\alpha_1}{s_1^2}y_1^3 - \frac{1}{2C_{om}s_1^2}(y_p - y_1 - \varepsilon_1\sin\varphi_1) + \frac{f}{s_1^2} = 0\,, \quad (20)$$

$$x_2'' + \frac{2\xi_6}{s_2}x_2' + \frac{1}{s_2^2}x_2 + \frac{\alpha_2}{s^2}x_2^3 - \frac{1}{2C_{2p}s^2}(x_g - x_2 - \varepsilon_2\cos\varphi_2) = 0\,, \quad (21)$$

$$y_2'' + \frac{2\xi_6}{s_2}y_2' + \frac{1}{s_2^2}y_2 + \frac{\alpha_2}{s^2}y_2^3 - \frac{1}{2C_{2p}s^2}(y_g - y_2 - \varepsilon_2\sin\varphi_2) + \frac{f}{s^2} = 0\,, \quad (22)$$

$$x_r'' + \frac{2\xi_2}{s_3}x_r' + \frac{1}{s_3^2}\left(x_r - x_g\right) + \frac{1}{s_3^2}\left(x_r - x_1 - \varepsilon\cos\varphi\right) = \beta_r\cos\phi + \frac{R_x}{p}\,, \quad (23)$$

$$y_r'' + \frac{2\xi_2}{s_3}y_r' + \frac{1}{s_3^2}\left(y_r - y_g\right) + \frac{1}{s_3^2}\left(y_r - y_1 - \varepsilon\sin\varphi\right) = \beta_r\sin\phi - \frac{f}{s_3^2} + \frac{R_y}{p}\,, \quad (24)$$

$$\varepsilon_1' = \frac{1}{1/2\pi^2(1+2\varepsilon_1^2) - 8\varepsilon_1^2}\left\{\pi b_1(1-\varepsilon_1^2)^{5/2}\left[(x_p - x_1)\cos\varphi_1 + (y_p - y_1)\sin\varphi_1 - \varepsilon_1\right] - 4\varepsilon_1 b_1(1-\varepsilon_1^2)^2[(x_p - x_1)\sin\varphi_1 - (y_p - y_1)\cos\varphi_1]\right\}\,, \quad (25)$$

$$\varphi_1' = \frac{1}{2} - \frac{1}{2\varepsilon_1(1-\varepsilon_1^2)^{1/2}[\varepsilon_1^2 - 1/16\pi^2(1+2\varepsilon_1^2)]}\left\{b_1\varepsilon_1(1-\varepsilon_1^2)^{5/2}[(x_p - x_1)\cos\varphi_1 + (y_p - y_1)\sin\varphi_1 - \varepsilon_1] - \frac{1}{4}\pi b_1(1+2\varepsilon_1^2)(1-\varepsilon_1^2)^2[(x_p - x_1)\sin\varphi_1 - (y_p - y_1)\cos\varphi_1]\right\}\,, \quad (26)$$

$$\varepsilon_2' = \frac{1}{1/2\pi^2(1+2\varepsilon_2^2) - 8\varepsilon_2^2}\left\{\pi b_2(1-\varepsilon_2^2)^{5/2}\left[(x_g - x_2)\cos\varphi_2 + (y_g - y_2)\sin\varphi_2 - \varepsilon_2\right] - 4\varepsilon_2 b_2(1-\varepsilon_2^2)^2[(x_g - x_2)\sin\varphi_2 - (y_g - y_2)\cos\varphi_2]\right\}\,, \quad (27)$$

$$\varphi_2' = \frac{1}{2} - \frac{1}{2\varepsilon_2(1-\varepsilon_2^2)^{1/2}[\varepsilon_2^2 - 1/16\pi^2(1+2\varepsilon_2^2)]}\left\{b_2\varepsilon_2(1-\varepsilon_2^2)^{5/2}[(x_g - x_2)\cos\varphi_2 + (y_g - y_2)\sin\varphi_2 - \varepsilon_2] - \frac{1}{4}\pi b_2(1+2\varepsilon_2^2)(1-\varepsilon_2^2)^2[(x_g - x_2)\sin\varphi_2 - (y_g - y_2)\cos\varphi_2]\right\}\,, \quad (28)$$

經由數值分析求解系統的動態響應，在適當的參數條件及初始條件下，透過動態軌跡圖(Phase Oribts)、龐卡萊映射(Poincaré Section)、頻譜分析圖(Power Spectrum)、李雅普諾夫指數(Lyapunov Exponent)、碎形維度(Fractal Dimension)與分叉圖(Bifurcation Diagram)來分析其動態行爲。本研究用以分析系統動態特性的主要分析方法簡述如下:

- 動態軌跡圖(Phase Oribts)與頻譜分析圖(Power Spectrum)

爲了研究非線性動態行爲，我們可以採用直接觀察狀態變量的時域響應或是在相空間(或相平面)的軌跡圖。但是在運動很複雜或是出現混沌時，時間響應相當不規則，而相空間軌跡圖可能是混亂一團，甚至很可能充滿某一區域而看不出什麼規律，這導致直接觀察狀態時域響應，即使時間很長，也不一定可以看出什麼端倪。爲了能夠對非線性系統的動態行爲有更深入的瞭解，我們必須對其訊號作其它方面的分析，這樣才能讓我們區分複雜運動是混沌或是其它形式的振盪(如噪音、準週期運動等)。在訊號分析方面，最爲大家耳熟能詳的是頻譜分析，這也是對一個訊號分析最快最簡潔的分析方法。如果系統是週期運動，則其訊號的頻譜圖將呈現離散分立的形式，若頻譜圖爲寬闊且連續時，系統此時呈現不規則運動，而此不規則運動爲混沌運動或是準週期運動則無法直接由頻譜響應圖來鑑定。

- 龐卡萊映射(Poincaré Section)

龐卡萊截面法的觀念是法國數學家Poincarè在十九世紀末提出的一種分析非線性動態響應的方法，以下將介紹自律系統與非自律系統中如何選取龐卡萊截面，並說明龐卡萊截面上映射點的分佈與系統動態行爲的關係。所謂的龐卡萊截面是一個在狀態向量空間中被系統動態軌跡所橫向穿越的超平面(Hypersurface)(在一個n維的狀態向量空間，超平面爲維度小於n的平面)。爲了保證系統的軌跡在狀態向量空間中來回橫向通過此超平面，所以該平面的法向量$\vec{n}$必須滿足

$$\vec{n}\cdot\vec{F}\neq 0 \quad \text{或是} [n(X)]^T[F(X)] \neq 0$$

第一章 龐卡萊截面的選擇只要滿足上述條件即可，其選擇方式不唯一。當我們對系統動態軌跡之穩態解在狀態空間取適當的龐卡萊截面時，我們可以透過龐卡萊截面上之映射點的分佈情形來瞭解系統的動態行爲，它可以提供的訊息爲：

a. 當龐卡萊截面上的映射點爲一不動點或是少數的離散點時，此時系統呈現週期運動；
b. 當龐卡萊截面是一封閉曲線時，系統呈現準週期運動；
c. 當龐卡萊截面出現一些密集點時，系統運動呈現混沌。

- 李雅普諾夫指數(Lyapunov Exponent)

對於一個微分方程所定義的n維連續動態系統，不論是自律系統或是非自律系統

$$\dot{X}=F(X,t)\Rightarrow \dot{x}_i=F_i(x_1,x_2,\ldots,x_n,t)\ ,$$

$$i=1,2,3,\ldots,n$$

對於初始狀態X_0及其附近的微擾初始狀態$X_0+\Delta X_0$在相平面空間軌跡的變化情形如圖(三)所示，其中$p_i(t)$表示此兩個初始狀態在第i個維度方向上的距離，則在第i維方向上的李雅普諾夫指數定義爲 $\lambda_j=\lim_{t\to\infty}\frac{1}{t}\left(\ln\frac{p_i(t)}{p_i(0)}\right)$ 而所有李雅普諾夫指數的和 $\lambda_1>\lambda_2>\ldots>\lambda_m$ 則決定了整個n維微擾的超球體演化成超橢球體時的體積變化，因此無論系統軌跡是否爲奇異吸子，應有 $\lambda_{sum}=\lambda_1+\lambda_2+\cdots+\lambda_n\leq 0$

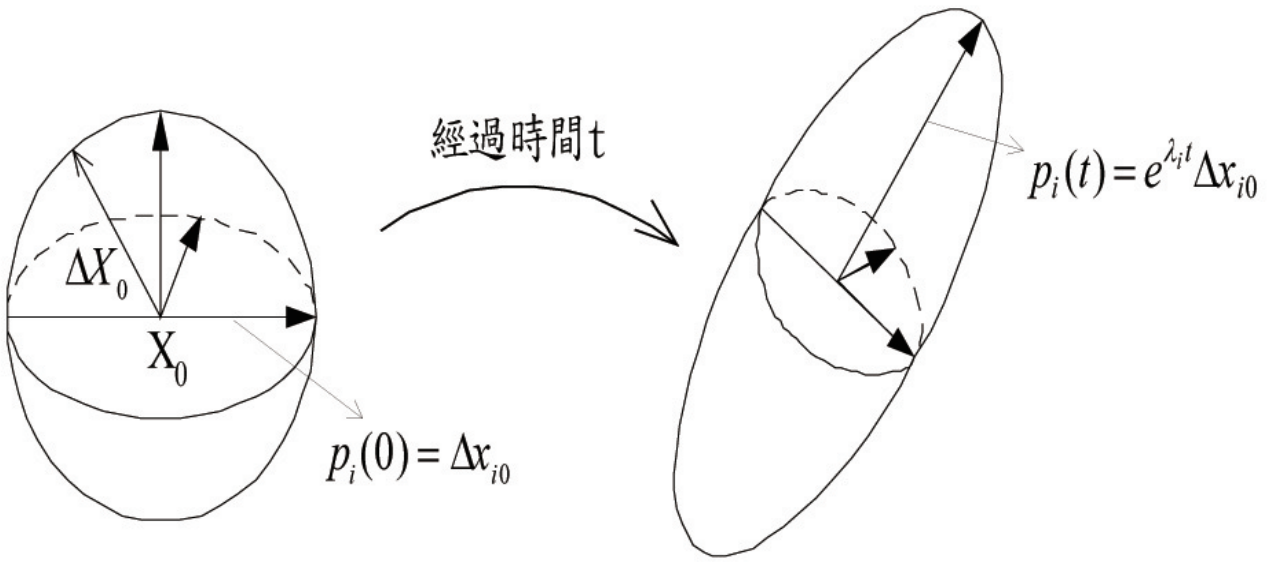


圖-3 在第i維方向經過時間t後相鄰軌跡的距離變化示意圖

否則整個系統必發散。除此之外，動態系統中除了系統的解爲固定點(fixed point)(所有李雅普諾夫指數均爲負)外，系統中至少具有一個李雅普諾夫指數爲0，而在耗散系統中，則至少存在一個李雅普諾夫指數值爲負。由於李雅普諾夫指數決定系統中相鄰軌跡的發散與收斂情形，所以對於穩態爲固定點或週期解的系統中，李雅普諾夫指數不可能爲正。對於混沌運動的系統，則至少存在一個李雅普諾夫指數爲正，因此只要由計算得知，吸引子中至少存在一個正的李雅普諾夫指數，便可以肯定該系統爲奇異吸子，且該系統呈現混沌運動。

- 碎形維度(Fractal Dimension)

對於一個動力系統，假設我們可以量測的物理量爲 $x(t)$ ，在適當的取樣時間(時間延遲) τ 下，由時間t=0開始，我們可以量得的時間序列爲

$$x_i = \{x(i\tau)\ i = 0,1,2,3,\ldots,N\}$$

我們可以利用延遲座標系統來重建一個n維的向量空間，相對應之狀態向量爲

$$X = (x(j\tau)\ x[(j+1)\tau],\ x[(j+2)\tau],\ldots,\ x[(j+n-1)\tau])$$

其中 $j = 0,1,2,3\ldots,(N-n+1)$ ，即可以得到 $(N-n+2)$ 個狀態向量，然後將其畫在n維的嵌入空間，此時的維度稱爲嵌入維(embedding dimension)。

定義 $d=\lim_{e\to 0}\frac{\ln M(e)}{\ln(\frac{1}{e})}$ 來判斷碎形維度。

- 分叉圖(Bifurcation Diagram)

對於非線性方程組

$$\dot{x}_i = f(x_j,\mu)$$

其中 μ 是控制參數，如果參數 μ 在其中一值 μ_c 附近微小變化將引起運動的性質(或相空間解的軌線的拓璞結構)發生突變，足此現象稱爲分岔(bifurcation)，此時 μ_c 稱爲臨界值或分岔值；由此可知分岔圖可提供系統動態響應一整體的分析圖。

3. 結果與討論

由於軸承的油膜力、齒輪嚙合力與碰摩力具有高度的非線性，再者軸殼的支撐力爲非線性恢復力，所以我們利用Runge-Kutta數值積分來求其動態響應。在以下的數值範例中，我們採用無因次時間間隔爲 $\frac{\pi}{300}$ ，積分

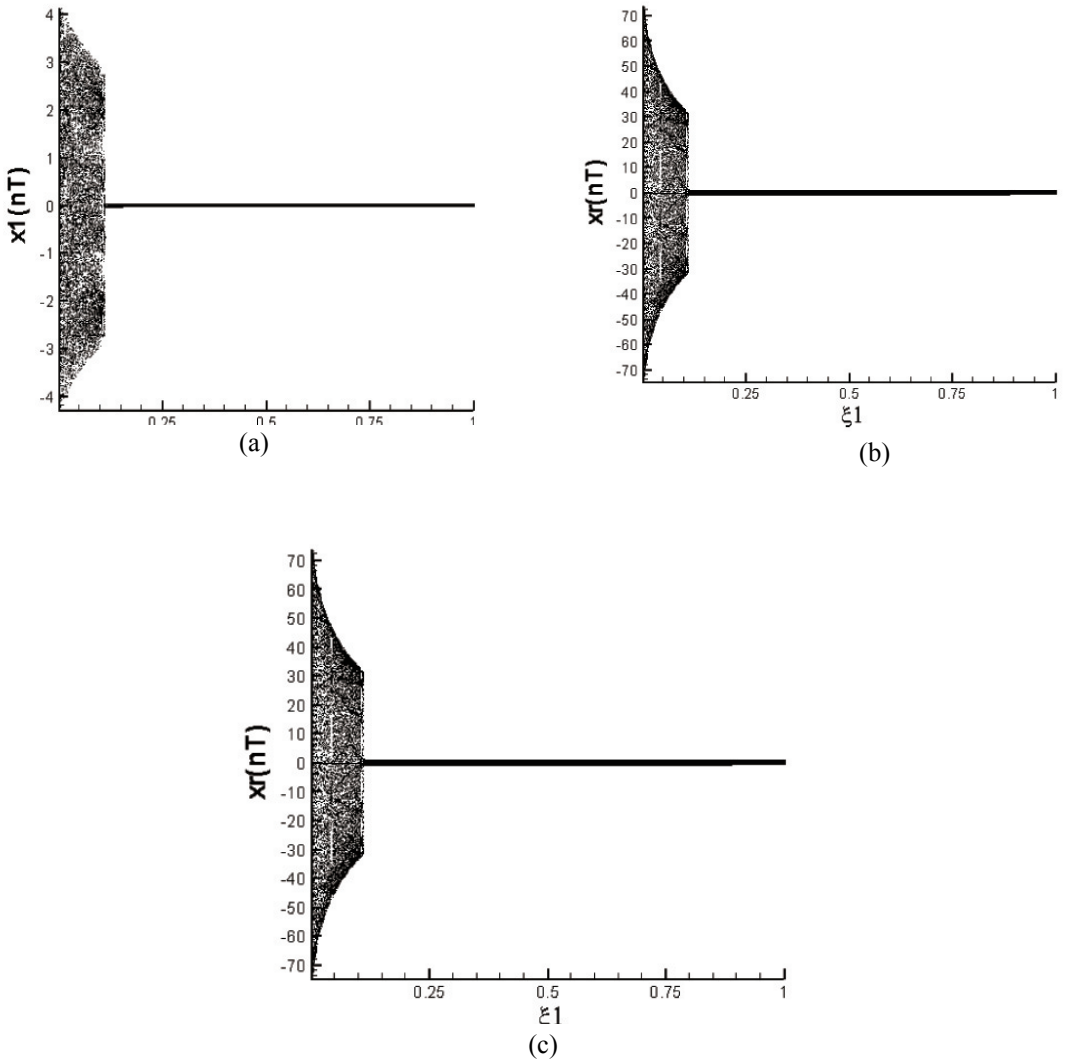
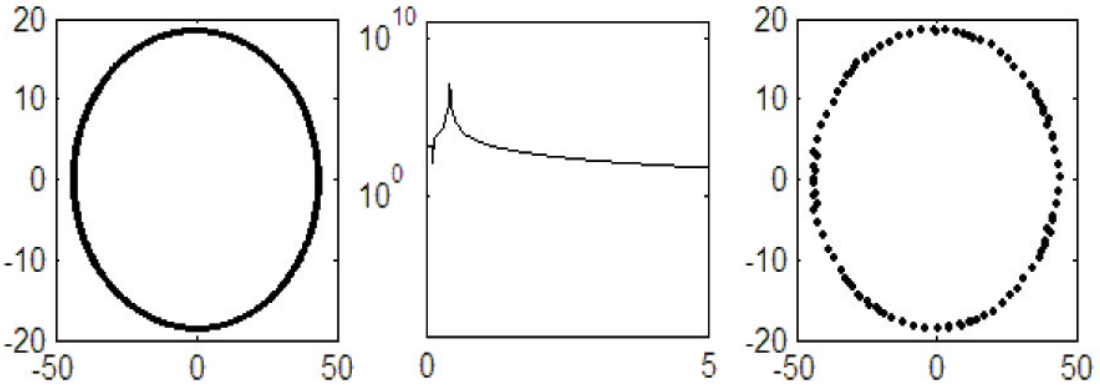


圖-4 軸承中心(x1)、齒輪幾何中心(xg)及轉子幾何(xr)中心軌跡相對無因次阻尼係數, 的分叉圖

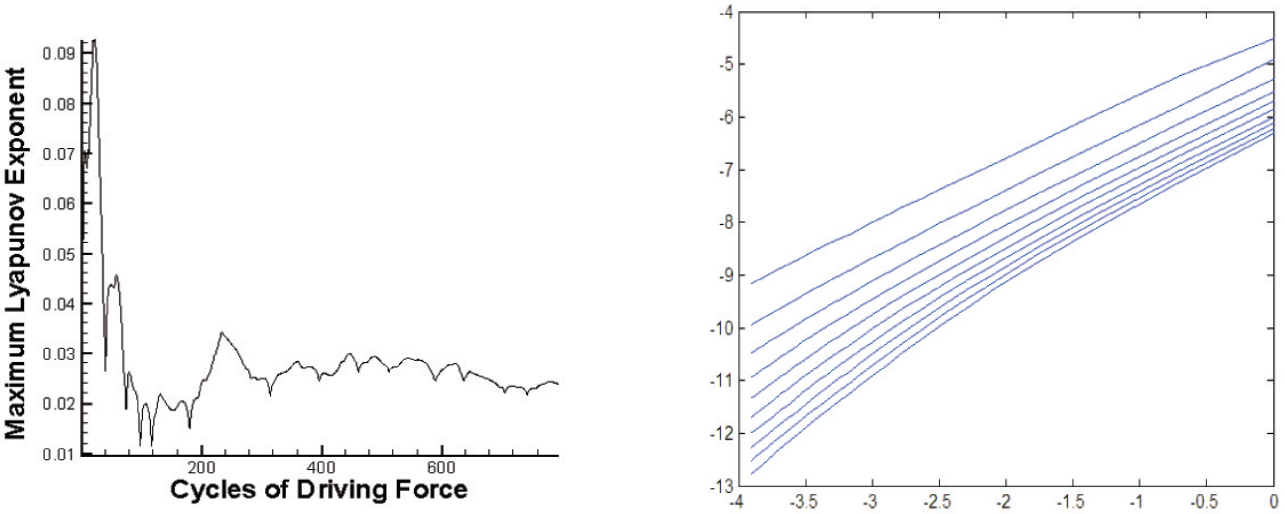
時的容忍誤差爲小於0.0001。在積分所得的時間響應中，我們從轉軸旋轉800圈後開始取資料，以確保系統動態響應已經達到穩態解。產生的資料包括軸承中心軌跡O_1、轉子中心軌跡O_r與齒輪幾何中心軌跡O_p，這些資料將被用來產生頻譜分析圖、龐卡萊映射、分岔圖、李雅普諾夫指數與碎形維度。

在本研究中，無因次參數值設定爲 $s = 2.0,\ \xi_2 = 0.015,\ \xi_3 = 0.01,\ C_{1p} = 2.0,\ C_{01} = 0.2,$ $\Lambda = 0.04,\ \alpha_1 = 1.0$。由數值積分所得到的資料，我們可以畫出軸承中心軌跡O_1、轉子中心軌跡O_r與齒輪幾何中心軌跡O_p的軌跡圖，利用這些資料可以分析軌跡在水平與鉛直方向的頻譜響應，再者經由軌跡行爲相對 ξ_1 的分叉圖可以清楚看出隨著阻尼比的提升，系統中心軌跡所呈現週期解變化。除此之外，龐卡萊映射則用來判斷中心軌跡呈現何種運動，而李雅普諾夫指數與碎形維度亦用來對混沌運動作更進一步的確認。

首先藉由分岔圖提供一個動態系統基本動態特性的全貌，尤其是對非線性系統更是十分有用。圖四(a)~(c)分別爲軸承中心、齒輪中心與轉子中心於水平方向上的分岔圖分析；圖五(a) ~(e)分別爲無因次阻尼係數 ξ_1=0.05下，對應之轉子幾何中心動態軌跡圖、頻譜分析圖、龐卡萊映射、李雅普諾夫指數與碎形維度；圖六(a) ~(e)分別爲無因次阻尼係數 ξ_1 =0.11下，對應之轉子幾何中心動



(a) 動態軌跡圖　(b) 頻譜分析圖　(c) 龐卡萊映射



(d) 李雅普諾夫指數　(e) 碎形維度

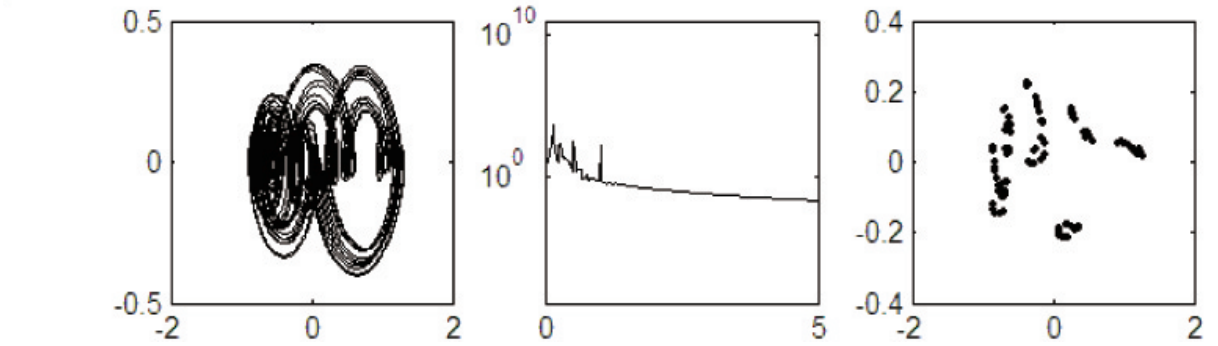
圖-5 無因次阻尼係數 ξ_1=0.05時對應之轉子幾何中心動態軌跡圖、頻譜分析圖、龐卡萊映射、李雅普諾夫指數與碎形維度

態軌跡圖、頻譜分析圖、龐卡萊映射、李雅普諾夫指數與碎形維度(由於不論轉子、軸承或齒輪中心軌跡行爲相似僅振幅有所差異，故只擷取轉子中心運動軌跡做討論。)。結果顯示不論在水平(x)或垂直(y)方向都呈現相同的運動現象。分岔圖顯示在高轉速時(s=2.0)，齒輪、軸承與轉子中心運動軌跡於低阻尼比($\xi_1 \le 0.12$)時皆爲非週期運動，當較高阻尼比時系統才由非週期運動轉而進入T週期運動；由此顯示，系統在強非線性效應下，需要調整系統相關的阻尼以避免進入非週期振動。

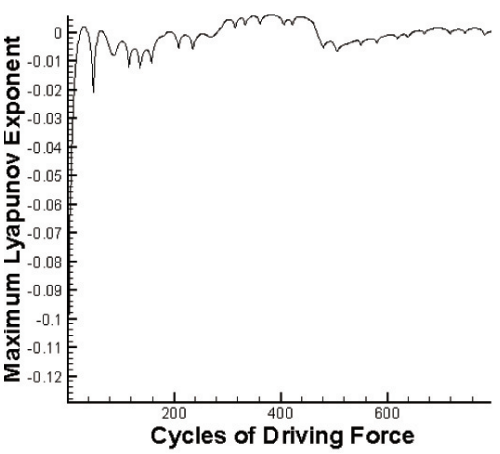
ξ_1 =0.05時，轉子的動態軌跡呈現不規則運動，而龐卡來映射圖中映射點並非離散的固定點而是呈現一封閉曲線的軌跡，再由頻譜分析圖、李雅普諾夫指數與碎形維度分析中，可判斷 ξ_1 =0.05時動態軌跡爲準週期運動； ξ_1 =0.11時，轉子中心的動態軌跡爲非週期運動，龐卡來映射圖是呈現一種類似碎形結構而非離散或任何形式之封閉曲線的結構，而且頻譜圖亦呈現離散與簡單的分佈情形，再藉由最大李雅普諾夫指數圖得知其平均李雅普諾夫指數爲正值，碎形維度分析中顯示非整數維度，故可得知系統在 ξ_1 =0.11時，轉子中心的動態軌跡進入混沌運動。

4. 結論

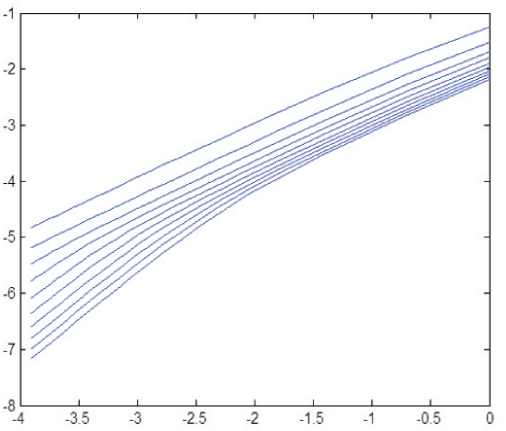
本文藉由上述的轉子-定子碰摩故障分析在非線性油膜力、非線性支撐與非線性齒輪嚙合力狀況下，碰撞初期應當會出現低頻；



(a) 動態軌跡圖　(b) 頻譜分析圖　(c) 龐卡萊映射



(d) 李雅普諾夫指數



(e) 碎形維度

圖-6 無因次阻尼係數 =0.11時對應之轉子幾何中心動態軌跡圖、頻譜分析圖、龐卡萊映射、李雅普諾夫指數與碎形維度

隨著碰摩的發展，可能會出現某些高頻分量，即意味著碰摩相當嚴重；碰摩過程具有非線性的特徵，在一定的條件下改變控制參數，如：轉速比、不平衡量或阻尼等等，碰摩出現混沌特徵。模擬計算結果顯示，當轉子間隙較小或由於不平衡等原因所導致間隙減小，轉子都會發生碰摩。故由數值模擬得知，由於強非線性油膜力、非線性齒輪嚙合力、非線性支撐與非線性碰摩力的存在，動態信號都將具有豐富的非線性特徵。一般非週期不規則的振動容易使得系統產生疲勞破壞，如果工廠中的旋轉機械因爲處在此種非週期振動下而使得機器產生故障，影響是相當可觀的。經由本研究可以提供相關系統設計的參考，特別是當該系統處於不想要的工作狀態時提供控制系統參數的改變原則，使得系統避開不規則複雜振動而達到一種適當的工作狀態。

5. 參考文獻

1. Ehrich, FF. Some Observations of Chaotic Vibration Phenomena in High-Speed Rotordynamics. ASME Journal of Vibration and Acoustics 1991; 113: 50-57.
2. Holmes AG., Ettles, CM. and Mayes, LW. Aperiodic behavior of a rigid shaft in short journal bearings. International Journal of Numerical Mechanical Engineering 1978; 12: 695-702.
3. Brown, RD., Addison, P. and Chan, AHC. Chaos in the unbalance response of journal Bearings. Nonlinear Dynamics 1994; 5: 421-432.

4. Adiletta, G., Guido, AR. and Rossi, C. Chaotic motions of a rigid rotor in short journal Bearings. Nonlinear Dynamics 1996; 10: 251-269.
5. Adiletta, G., Guido, AR. and Rossi, C. Nonlinear dynamics of a rigid unbalanced rotor in short bearings. Part I: theoretical analysis. Nonlinear Dynamics 1997; 14: 57-87.
6. Adiletta, G., Guido, AR. and Rossi, C. Nonlinear dynamics of a rigid unbalanced rotor in short bearings. Part II: theoretical analysis. Nonlinear Dynamics 1997; 14: 157-189.
7. Vedmar, L. and Anersson, A. A method to determine dynamic loads on spur gear teeth and on bearings. Journal of Sound and Vibration 2003; 267: 1065-1084.
8. Kahraman, A. and Singh, R. Nonlinear dynamics of a spur gear pair. Journal of Sound and Vibration 1990; 142: 49-75.
9. Lin, HH. Huston, RL. and Coy, JJ. On dynamic loads in parallel shaft transmission: Part 1- modeling and analysis. ASME Journal of Mechanical Design 1988; 110: 221-225.
10. Yoon KY. ana Rao, SS. Dynamic load analysis of spur gears using a new tooth profile. Journal of Mechanical Design 1996; 118: 1-6.
11. Ichimaru, K. and Hirano, F. Dynamic behavior of heavy-loaded spur gears. Journal of Mechanical Design 1974; 12: 373-381.
12. Amabili, M. and Fregolent, A. A method to identify model parameters and gear errors by vibrations of a spur gear pair. Journal of Sound and Vibration 1998; 214(2): 339-357.
13. Ozguven, HN. and Houser, D. R. Mathematical models used in gear dynamics. Journal of Sound and Vibration 1988; 121: 383-411.
14. Ozguven, HN. and Houser, D. R. Dynamic analysis of high speed gears by using loaded static transmission error. Journal of Sound and Vibration 1988; 125: 71-83.
15. Cai, Y. and Hayashi, T. The linear approximated equation of vibration of a pair of spur gears. ASME Journal of Mechanical Design 1994; 116: 558-564.
16. Umezawa, K., Sato, T. and Ishikawa, J. Simulation on rotational vibration of spur gears, Bulletin of the Japan Society of Mechanical Engineers 1984; 27: 102-109.
17. Mcfadden, PD. and Toozhy, MM. Application of synchronous averaging to vibration monitoring of rolling element bearings. Mechanical Systems and Signal Processing 2000; 14(6): 891-906.
18. Litvin, FL., Lian, Q. and Kapelevich, AL. Asymmetric modified spur gear drives: reduction of noise, localization of contact, simulation of meshing and stress analysis. Computer methods in applied mechanics and engineering 2000; 188: 363-390.
19. Guan, YH., Li, MF., Lim, TC. and Shepard, WS. Comparative analysis of actuator concepts for active gear pair vibration control. Journal of Sound Vibration 2004; 269: 273-294.
20. Giagopulos, D., Salpistis, C. and Natsiavas, S. Effect of non-linearities in the identification

and fault detection of gear-pair systems. International Journal of Nonlinear Mechanics 2006; 41: 213-230.

21. Theodossiades, S. and Natsiavas, S. On geared rotordynamic systems with oil journal bearings. Journal of Sound and Vibration 2001; 243(4): 721-745.
22. Theodossiades, S. and Natsiavas, S. Periodic and chaotic dynamics of motor-driven gear-pair systems with backlash, Chaos, Solitons & Fractals 2001; 12: 2427-2440.

Back

應用CDNA微陣列探討動物學習記憶之分子機制

林立偉[1] 蔡金川[1,2] 周明加[1] 謝明村[2] 黃國華[3]

[1]義守大學 學士後中醫學系
[2]義大醫院 中醫部
[3]國立交通大學 奈米科技研究所

摘 要

乙醯膽鹼(acetylcholine)神經系統在學習記憶方面扮演著重要的角色，在相關的研究中已證實毒蕈素接受體作用劑 (muscarinic receptor agonist)，確能改善學習記憶障礙。爲了探討乙醯膽鹼神經在學習記憶中涉及的分子層次機轉，本實驗應用cDNA微陣列之技術，經由乙醯膽鹼酯酶阻斷劑scopolamine所誘發學習記憶障礙模式，研究其對大鼠海馬回中表現異同之基因。

經由腦室投予scopolamine 30分鐘後，立即取其海馬回，萃取mRNA進行反轉錄，再與microchip雜交(hibridization)，利用此結果來比較投予scopolamine與投予生理食鹽水二者之基因表現差異。結果發現，有42個基因表現具有差異性，而這些具差異性的基因，再經由半定量的方式以老鼠的引子(primer)作RT-PCR(reverse transcriptase polymerase chain reaction)來加以確認，結果有28個基因是正確無誤的。而這些基因的表現反映出經由scopolamine誘發學習記憶障礙之細胞分子訊息的傳遞；我們依照其功能，將28基因分爲三大群，除了與毒蕈素接受體訊息調控機制相關的基因外，亦有與Alzheimer’ s Disease相關聯的基因,及功能不明確的基因存在。

本研究的成果應能爲scopolamine所誘發學習記憶障礙模式，提供分子層次的研究依據，以及藉由此分子訊息來開發中草藥之智能增進劑。

關鍵字：失智症、微陣列、基因表現

林立偉 助理教授

1. 前言

中樞乙醯膽鹼神經系統在學習記憶功能上，扮演著重要之角色[1,2]。許多研究指出學習新訊息之貯存和再現過程，乙醯膽鹼神經有明顯增加之現象，而利用蕈毒素乙醯膽鹼拮抗劑scopolamine (SCOP)誘發學習障礙之動物模式廣被用於智能增進劑的開發[3]。而在動物學習行爲研究中，發現蕈毒素乙醯膽鹼拮抗劑SCOP可藉降低腦內乙醯膽鹼系統之活性而誘發大鼠學習行爲操作之障礙[4-7]。

近來生物晶片的快速發展，正加速瞭解許多基因的功能，迅速而大量地同時分析成千上萬個基因，是現代基因分析技術的主要特徵，微陣列(microarray)即是發展及應用較爲成熟的技術之一，此基因晶片技術已廣泛的應用於疾病之診斷、分類及藥物治療之評估[8-11]。本研究利用基因晶片技術來探討SCOP誘發大鼠學習記憶障礙其海馬迴基因表現的差異。

2. 實驗設計與方法

2.1建立學習記憶障礙模式

將老鼠至於立體定位儀，記憶障礙組將scopolamine(20 μl at 10mg/kg)以1 μl/min之流速緩緩注入腦室[12]，而正對照組以normal saline, 注射完畢立刻進行將老鼠犧牲取其海馬回，所有流程皆遵守Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals.

2.2 cDNA chip的製作

(1) chip製作：microarry由9600點人類基因，點在2㎝ ×3㎝nylon membrane上[13]，此人類基因library爲系列檢驗過，是由國家衛生院自Research Genetics購入而贈送爲學術用途。PCR產物之特定DNA序列經電泳分析後無誤，濃縮至濃度爲0.3 μg/ μl，於烘箱中加熱95℃乾燥後，加入10% 的甘油與0.01%的溴酚藍溶液混合溶解，置於96孔盤中待用；利用DNA打點機將製成的樣品，打點於帶有正電的耐龍薄膜上，打點後經紫外光UV(0.3 J)照射，樣品與晶片便能緊密結合行成鍵結。

(2) chip雜交檢測與分析：

A. 預雜交反應(Pre-hybridization)：製作完成之耐龍晶片，在雜交反應之前與1ml Ultrahyb solution混合1 μl Salmon sperm DNA (10mg/ml) 之hybridization緩衝溶液，放在42℃水浴槽中反應至少1小時。

B. 雜交反應(hybridization)

利用Qiagen Oligotex extraction kit將老鼠海馬回中的total RNA萃取出來，純化成mRNA，經反轉錄成cDNA並標定，探針(cDNA)與試劑混合均勻後，加熱70℃、5分鐘，使雙股DNA變性成爲單股，將其置入預雜交的晶片上，用塑膠袋密封，加熱70℃、5分鐘後，放置於37℃水浴槽中反應12~16小時。

C. 經過12~16小時的雜交反應後，用5ml的清洗緩衝溶液Ⅰ(2X SSC, 0.1% SDS)，在37℃下搖動清洗兩次，每次5分鐘；然後再使用5ml的清洗緩衝溶液Ⅱ(0.1X SSC, 0.1% SDS)，在37℃下搖動清洗三次，每次15分鐘，晶片清洗後，可去除晶片上殘餘的探針溶液，或使非專一性鍵結較弱的探針脫落，以減少誤判。

D. 顯色(Color development)：阻絕(block)是將清洗後晶片，浸泡在5ml的blocking緩衝溶液中(1% BM blocking reagent containing 20% dextran sulfate)，置於震盪器上搖動，在室溫下反應1小時；接著進行結合（bind），浸泡在5ml的binding緩衝溶液中(10,000X diluted alkaline phosphotase conjugated mouse anti-DIG IgG (Gibco BRL), 4% polyethylene glycol 8000

(Sigma), and 0.3% BSA in TBS buffer (10 mM Tris, pH 7.4, 150 mM NaCl)，放在震盪器上搖動，在室溫下反應1小時；再來清洗，晶片在結合反應後，用TB buffer(10 mM Tris, pH 7.4, 150 mM NaCl)在室溫下清洗3 次，每次10分鐘；最後是顯色(stain)，晶片在清洗後，浸泡在顯色緩衝液(5 mg Fast Red and 0.75mL naphthol in substrate buffer)，放在震盪器上搖動，在室溫下反應，反應完成後，最後用停止顯色溶液終止反應。

E. 分析(Analysis)：晶片經掃描器掃描後，由軟體ScanAlyze 分析，可判定訊號有無增強與減弱。

2.3 RT-PCR之再確認

(1) 反轉錄合成cDNA（Reverse transcription）

先測定total RNA之 O.D值以估算RNA之濃度(μg/μl)，同一批實驗之濃度需調整至相同(常用50μg 、75μg或100μg)混合之後置於室溫10分鐘，在於42℃水浴槽中反應90~120分鐘，反應後放到95℃加熱器上，5分鐘後，最後置於冰上，此時cDNA便合成。

(2) 聚合胺鏈鎖反應（Polymerase chain reaction）

將海馬回中的total RNA萃取出來，純化mRNA，經反轉錄成cDNA後，經由聚合胺鏈鎖反應(Two micrograms of denatured total RNA were annealed with 0.5 µg poly dT in a total 20 µl volume containing 1 mM dNTP, 25 mM Tris-HCl, pH 8.3, 50 mM KCl, 2 mM DTT, 5 mM $MgCl_2$, as well as 1 unit Human Placental ribonuclease inhibitor)，增幅其特定DNA序列的濃度。

3. 結果與討論

Expression profiling for the hippocampus of scopolamine-treated rat

腦室投予scopolamine 30分鐘後，萃取其海馬回mRNA反轉錄成cDNA, 經過雜交、顯色後，由軟體ScanAlyze 進行分析判讀，得到基因表現值，與投予saline之組別進行比較，得到一表現比值(ratio) （如圖-1）。由圖可知，經由scopolamine誘發後，大部分的基因分布在45度位置，表示scopolamine組與 saline組相比絕大多數的基因並無變化，經過統計，超過95% 以上的基因表現比值介於0.66~1.3，而大於1.5或小於0.5者不超過1% 。我們挑選曲線上方表現值增加及曲線下方表現值低落的基因各1% ，排除EST_s以及一些未知的基因得到48個基因。

Validation of microarray datasets by semi-quantitative RT-PCR

爲了確認基因晶片所得的結果是否無誤，我們以RT-PCR的技術來加以證明。實驗中以ribosomal protein L21 和L18來作標準對

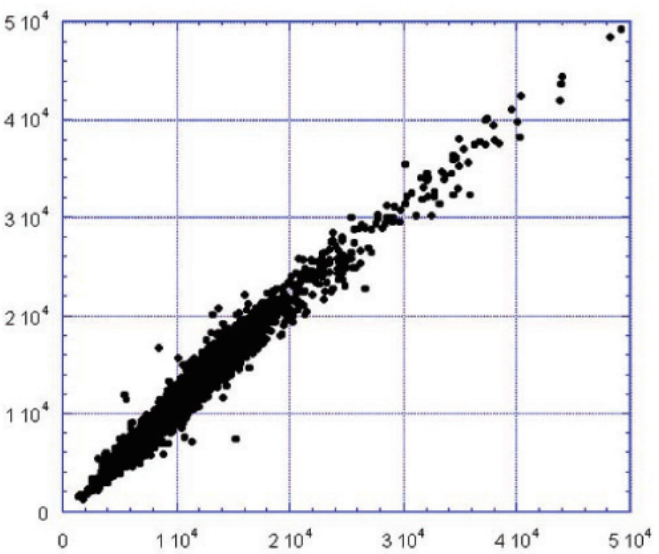


圖-1 Scatter plot of microarray dataset. Gene expression signal of scopolamine-treated rat hippocampus (Y-axis) was plotted against counterpart signal of control group (X-axis). The expression data was the average of three independent experiments. Unit for expression levels was obtained from image integration by Scanalyz and should be treated as referenced unit.

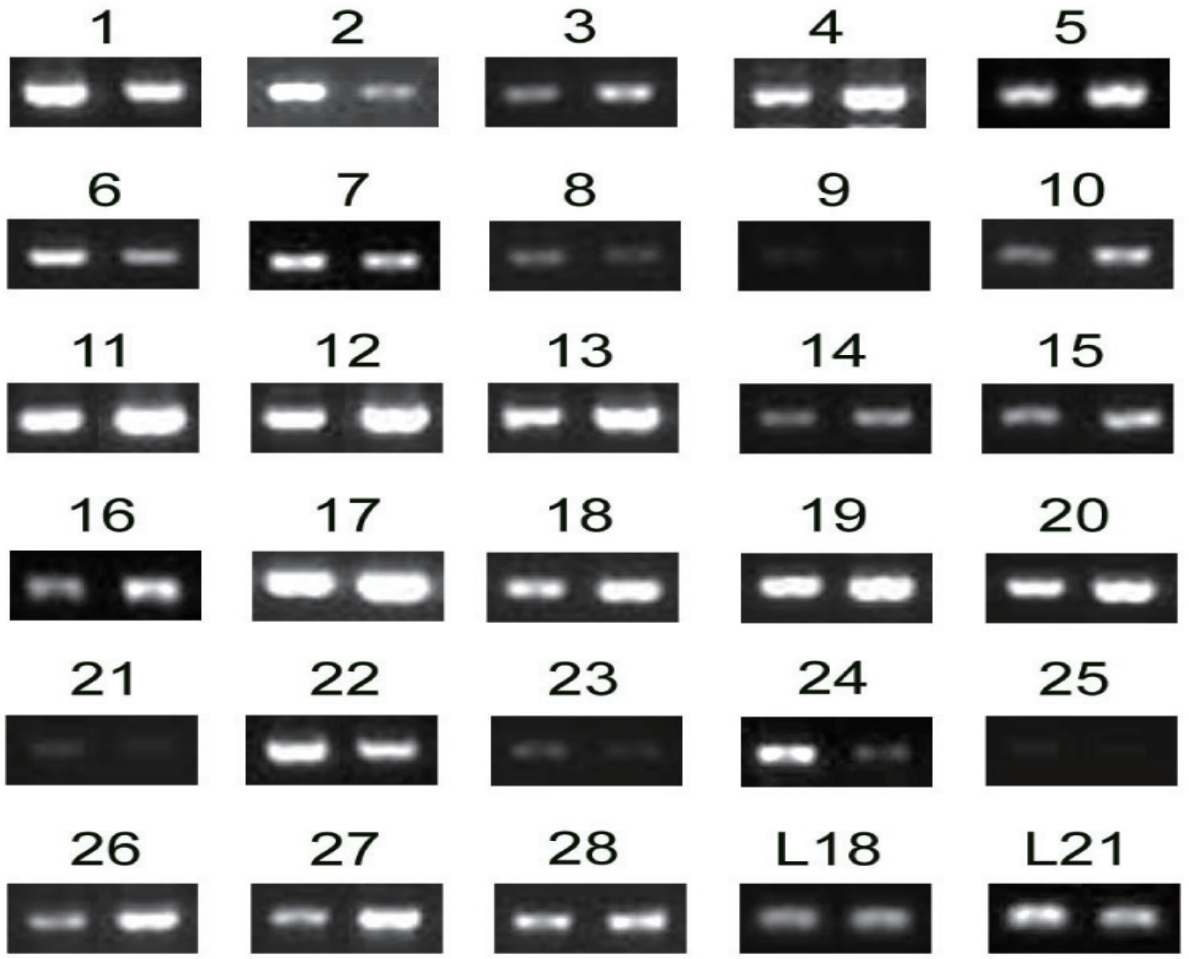


圖-2 Gel electrophoresis of the RT-PCR products of selected genes. Number above each gel slice corresponds to gene number in Table 1. In each gel slice, left lane is RT-PCR product from scopolamine-treated rat hippocampus, while right lane represents control rat. RT-PCR of ribosomal proteins L21 and L18 were performed as internal controls.

照，經由電泳跑膠得到28個RT-PCR的產物，如圖-2, 而這些表現差異的基因列於table 1。

Differentially expressed genes indicated alternative pathways

經由scopolamine誘發之學習記憶障礙，在老鼠海馬回的基因表現改變涉及許多路徑（如表-1），其中包括毒蕈素接受體訊號傳遞的基因、 Alzheimer’s Disease 相關的基因，如amyloid, protein tau, glutamine synthetase, presenilins, 我們亦發現以前尚未報導過的與此相關的基因。

Muscarinic receptor signal transduction

毒蕈素m1, m3, m5接受體，訊息傳遞路徑可能是由於IP3接受體過分表現所影響，而毒蕈素m2, m4接受體是與Ras-like GTPase superfamily有密不可分的關係且受cAMP相關性的蛋白質所影響，如Epac1 (cAMP-GEFI) 和RagA；在本實驗中，經由scopolamine誘發之空間性記憶障礙可能經由毒蕈素接受體m1活化L-type的鈣離子通道有關。

我們也發現Arginase 的還原作用、cytochrome c oxydase 的誘導與glutamine synthetase的過表現，可能與粒線體發生障礙或者是NO自由基產生有關。至於，programmed cell death 4 (PDCD4), MAP-kinase activating death domain (MADD), endothelial

表- 1 Differentially expressed genes affected by scopolamine-treatment

Gene number	Name
	Alzheimer's disease
1	microtubule-associated protein tau
2	presenilin 2 (Alzheimer disease 4)
3	ATP-binding cassette, sub-family G,member 1 (Abcg1)
4	amyloid precursor-like protein 2
5	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family A, member 1 (X11)
	Muscarinic receptor
6	protein kinase, interferon-inducible doublstranded RNA dependent
7	arginase type II
8	cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factorI (cAMP-GEFI)
9	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
10	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha1D subunit
11	cytochrome c oxidase subunit Vb
12	endothelial differentiation sphingolipid G-protein-coupled receptor 1
13	ras-related GTP-binding protein ragA
14	MAP-kinase activating death domain
15	programmed cell death 4
16	testis-specific heat shock protein-related gene hst70
17	glutamine synthetase
18	inositol 1,4,5-triphosphate receptor
19	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type substrate 1
20	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 1
	Other
21	coagulation factor C homolog (Limulus polyphemus)
22	phosphoglycerate mutase 1
23	Burkitt lymphoma receptor 1
24	glypican 3
25	epidermal growth factor receptor
26	coronin, actin binding protein 1B
27	secretory carrier membrane protein 2
28	deiodinase, iodothyronine, type II

differentiation sphingolipid G-protein-coupled receptor 1, and eukaryotic translation initiation factor-2, 這幾個爲促使MAP kinase 活化的基因。

Alzheimer's disease

在Alzheimer's Disease的病人身上，可能會發現amyloid-beta protein (A beta), presenilin 2, and microtubule-associated protein tau, 以及和amyloid-beta分泌有關的 ATP-binding cassette (ABC) transporter, 這幾個基因發生變化，在本研究中也是如此。許多報導指出，Alzheimer's Disease的病人，學習能力低落、記憶障礙的可能原因爲中樞乙醯膽鹼神經活性降低，其中又以毒蕈素m2, m4接受體的變化最爲明顯，所以毒蕈素接受體作用劑被認爲是有效的治療藥物；但是針對Alzheimer's Disease變異的基因加以治療可能才是未來的趨勢。

Others

這些基因雖然不常見，功能也不明確，但是它們可能爲學習記憶帶來新的發現，如table 1, Burkitt lymphoma receptor 在淋巴球與B cell中扮演著調解的角色，以及細胞間的運輸有關；Epidermal growth factor (EGF) 在海馬回中具有神經保護的 作用；Secretory carrier membrane proteins (SCAMPs)爲一種胞狀攜帶者(vesicular carrier)；Human type II iodothyronine deiodinase 在甲狀腺素的合成中扮演重要的角色；Glypican-3 (GPC3) 在細胞的增殖與生存中扮演一個抑制劑的角色；Coagulation factor C位於聽覺神經節與感覺神經上皮細胞的紡錘形細胞；Phosphoglycerate

mutase 具有代謝性酵素的特殊功能，但是在失智症中所扮演的角色並不清楚；Heat shock protein related gene hst70 到目前爲止並不了解。

無論是在人類或是動物，乙醯膽鹼神經系統都扮演著相當重要的角色，目前的研究顯示，毒蕈素接受體外的路徑，亦存在值得進一步研究的基因；雖然在我們的研究中並沒有證據直接證明這些基因的關連性，但亦可在學習記憶領域提供分子研究的參考。

4. 參考文獻

1. Morris, R.G., Anderson, E., Lynch, G.S., Baudry, M., 1986. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. Nature 319(6056), 774-776.
2. Winkler, J., Suhr, S.T., Gage, F.H., Thal, L.J., Fisher, L.J., 1995. Essential role of neocortical acetylcholine in spatial memory. Nature 375(6531), 484-487.
3. Izquierdo, I., 1989. Mechanism of action of scopolamine as an amnestic. Trends in Pharmacological Sciences 10(5), 175-177.
4. Carli, M., Luschi, R., Samanin, R., 1997. Dose-related impairment of spatial learning by intrahippocampal scopolamine: antagonism by ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist. Behavioural Brain Research 82(2), 185-194.
5. Rami, A., Krieglstein, J., 1998. Muscarinic-receptor antagonist scopolamine rescues hippocampal neurons from death induced by glutamate. Brain Research 788(1-2), 323-326.Ray, C.A., Blin, J., Chase, T.N., Piercey, M.F., 1992. Effects of cholinergic agonists on regional brain energy metabolism in the scopolamine-treated rat. Neuropharmacology 31(11), 1193-1199.
6. Tsukagoshi, H., Morita, T., Hitomi, S., Saito, S., Kadoi, Y., Uchihashi, Y., Kuribara, H., Goto, F., 2000. Long-term clomipramine treatment upregulates forebrain acetylcholine muscarinic receptors, and reduces behavioural sensitivity to scopolamine in mice. The Journal of Pharmacy and Pharmacology 52(1), 87-92.
7. Alizadeh, A.A., Eisen, M.B., Davis, R.E., Ma, C., Lossos, I.S., Rosenwald, A., Boldrick, J.C., Sabet, H., Tran, T., Yu, X., Powell, J.I., Yang, L., Marti, G.E., Moore, T., Hudson, J., Jr., Lu, L., Lewis, D.B., Tibshirani, R., Sherlock, G., Chan, W.C., Greiner, T.C., Weisenburger, D.D., Armitage, J.O., Warnke, R., Levy, R., Wilson, W., Grever, M.R., Byrd, J.C., Botstein, D., Brown, P.O., Staudt, L.M., 2000. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 403(6769), 503-511.
8. Chen, J.J., Peck, K., Hong, T.M., Yang, S.C., Sher, Y.P., Shih, J.Y., Wu, R., Cheng, J.L., Roffler, S.R., Wu, C.W., Yang, P.C., 2001. Global analysis of gene expression in invasion by a lung cancer model. Cancer Research 61(13), 5223-5230.
9. Schena, M., Shalon, D., Davis, R.W., Brown, P.O., 1995. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray [see comments]. Science 270(5235), 467-470.
10. Yoneda, K., Peck, K., Chang, M.M., Chmiel,

K., Sher, Y.P., Chen, J., Yang, P.C., Chen, Y., Wu, R., 2001. Development of high-density DNA microarray membrane for profiling smoke- and hydrogen peroxide-induced genes in a human bronchial epithelial cell line. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 164(10 Pt 2), S85-89.

11. Paxinos, G., Watson, C., 1986. The rat brain in the stereotaxic coordinate, Academic Press, New York.
12. Huang, G.S., Yang, S.M., Hong, M.Y., Yang, P.C., Liu, Y.C., 2000. Differential gene expression of livers from ApoE deficient mice. Life Sciences 68(1), 19-28.

Back

芍藥甘草湯對高尿酸患者體質及療效之評估

吳宗修[1,3]，蔡金川[2,3]

[1]義大醫院中藥局
[2]義大醫院中醫部
[3]義守大學學士後中醫學系

摘 要

目的: 中藥方劑治療高尿酸血症患者之血清中尿酸之變化及體質.

方法: 對照組爲健康正常者, 實驗組爲高尿酸患者, 經中醫師診斷後將其分成實證組與虛證組, 均給予芍藥甘草湯治療4周後，分別測定血中之尿酸值及應用梁月華修改Wenger自主神經平衡因子分析法而制定的綜合指標來測定體質之變化.

結果: (1)對血中尿酸之影響: 治療組的血尿酸在治療前後亦有顯著差異, $P<0.01$。(2)高尿酸血症患者之體質: 實證組和對照組比較自主神經功能以交感神經功能增強爲主($P<0.05$). 而虛證組和對照組比較自主神經功能則以副交感神經功能增強爲主($P<0.01$). 經芍藥甘草湯調養4週後: 實證組給藥前後並無明顯差異, ($P>0.05$). 虛證組給藥前後則有明顯的改善, ($P<0.01$).

結論　由本實驗結果得知芍藥甘草湯可以降低血尿酸濃度, 且具有調節高尿酸血症患者自主神經平衡狀態的作用。尤其對於高尿酸血症虛證患者, 芍藥甘草湯具有調節副交感神經的功能, 可能是治療虛證體質的原理之一。

吳宗修 藥師

關鍵詞　Wenger自主神經平衡因子　自主神經功能　高尿酸血症 芍藥甘草湯 實證及虛證

隨著社會經濟的發達，高尿酸血症及痛

風患者也隨著增加。根據統計，高尿酸血症患者約佔總人口中的5%(2-18%)左右，其中約有5-10%會得到痛風。高尿酸血症與『普林』的整個代謝過程的異常有關。

“芍藥甘草湯”源自於東漢.《傷寒論》：「芍藥白補而赤瀉, 白收而赤散，酸以收之，甘以緩之，酸甘相合，用補陰血。[12]」《醫方集解》：「治腹中不和而痛。仲景用治誤表發厥，腳攣吐逆。...此太陰陽明藥也，氣血不和，故腹痛。白芍酸收而苦瀉，能行營氣。炙甘草溫散而甘緩，能和逆氣。又痛爲木盛剋土，白芍爲瀉肝，甘草能緩肝和脾也。[13]」故在中藥標準方中分類屬和解之劑，主治裏熱虛證[11]，具有緩急止痛的效果。

傳統中藥方劑具有雙向調節作用 ,已爲人們所証實。在本實驗我們觀察了17例高尿酸血症患者1個月前後自主神經平衡指數的變化，爲探討中藥方劑中芍藥甘草湯治療尿酸過高的原理，特對高尿酸血症患者的自主神經平衡狀態進行中藥方劑調養前後做比較。

1-1. 臨床資料

1. 實驗設計與方法

試驗組係2000年4月至2000年6月在福嚴佛學院的學員共17例，經中醫師詳細詢問病史和診斷及做血液尿酸檢測, 血中尿酸值在男性超過每7.0mg/dl以上時稱爲高尿酸血症。臨床無急性關節炎、痛風石等痛風診斷依據者。且依其體質將之分爲實證組(5例)及虛證組(12例)，全部均爲男性。年齡18～52歲，平均年齡爲28.4歲; 對照組爲經中醫師詳細診斷及做血液尿酸檢測均爲正常之非素食者健康男性共11例，不給予中藥方劑，只在規定時間作自主神經功能狀態的檢測。對照組年齡，性別與試驗組相比，無顯著差異，(P>0.05)。

2. 檢測方法

2-1 血液尿酸檢測

血液尿酸正常參考值爲2.9-7.0mg/dl, 高於此值則爲高尿酸血症患者, 不在正常參考值範圍內，則爲異常.以整組異常人數和總人數的比值爲異常比例，見表2.

2-2 Wenger自主神經平衡因子分析法[1-2]

Wenger回歸方程式 y = - 28 - 0.194 x 1 + 0.031 x 2 + 0.025 x 3 - 0.792 x 4 - 0.131 x 5 + 0.649 x 6。回歸方程式中 x 1爲受檢者3分鐘唾液分泌量、 x 2爲坐位收縮壓、 x 3爲坐位舒張壓、 x 4爲由21次脈搏時間計算出2次脈搏的間隔時間、 x 5爲由11次呼吸時間計算出2次呼吸的間隔時間、 x 6爲舌下體溫,將以上指標的測定值代入方程式中 ,求出平衡系數 y 值。判定結果爲當 y = 0 ± 0.56爲正常值, y > + 0.56時爲異常，表示交感神經功能增強、 y < -0.56時爲異常，表示副交感神經功能增強。

注意 :受檢者必須靜坐30分鐘進行檢測。且無高血壓病、心律失常、發熱、大出血等情況。 x 2、 x 3爲mmHg計算。

2-3 治療方法

經中醫師詳細詢問病史和診斷另做血液尿酸檢測, 將之分爲實證及虛證兩組。兩組受試者分別進行芍藥甘草湯調養，連續給予四週，每日三次。

3. 中藥方劑製備方法

均依原出典和衛生署公告之標準方調劑每日劑量如下：

3-1 中藥材料

由台北市生元藥行購入下列各中藥材經鑑定無誤，以供處方調劑。

3-2 中藥之調劑及標準方劑之製備

中藥方劑均依原出典精稱各成分精稱

Rx：芍藥甘草湯(出典：傷寒論)

生藥材	植物學名	科名	用部	用量(gm)
白芍	*Paeonia lactiflora* Pallas (=*P.albiflora Pallas* var. *trichocarpa* Bunge)	Paeoniaceae	根	5
甘草	*Glycyrrhiza uralensis* Fischer et DC	Leguminosae	匍莖	5

方劑之各組成藥材一日量，加入二十倍量之水，煎煮沸騰三十分鐘以上至濾過所得之湯劑濃縮270ml，即爲一日之劑量，一日服用三次，每次劑量90ml。

4. 統計分析

利用血液尿酸檢測和Wenger自主神經平衡因子分析法評估體質平衡狀態，以非對稱性student-t試驗來比較不同組間血液尿酸數值與自主神經平衡指數，以對稱性student-t試驗來比較同組間治療前後血液尿酸數值與自主神經平衡指數是否有顯著差異。

5. 結果

5-1 高尿酸血症患者治療前後與對照組血中尿酸濃度之觀察

治療組給藥前尿酸爲8.56±0.24 mg/dl, 經芍藥甘草湯調養4週後尿酸值降低至6.90±0.22 mg/dl, (P<0.01), 見表1. 治療組給藥後之尿酸值與異常比例和治療組給藥前相比較亦有改善. 見表2. 說明治療組給藥前經芍藥甘草湯調養4週後能明顯改善尿酸過高症狀。

5-2 高尿酸血症患者自主神經功能狀態的觀察

高尿酸血症患者與對照組自主神經平衡指數y值比較見表3。由表3可見，高尿酸血症患者(y= -0.67±0.15)與對照組(y= -0.51±0.09)並無顯著性差異(P>0.05).

5-3 高尿酸血症患者實虛證型體質與自主神經功能狀態的觀察

中醫辨証分型實虛兩型患者應用Wenger平衡因子分析法結果表明, 實證組和對照組相較之下大部分呈現交感神經功能增強(P<0.05), 但其他各項平衡因子並無明顯差異. 虛證組和對照組相較之下大部分呈現副交感神經功能增強(P<0.01), 且唾液的分泌量較對照組增加(P<0.05). 但實證組和虛證組兩型組間比較有非常明顯差異(P<0.01), 尤其是虛證組的唾液分泌明顯高於實證組(P<0.05), 在收縮壓及舒張壓方面則低於實證組(P<0.05), 在呼吸間隔方面則明顯高於實證組(P<0.05), 詳見表4。

5-4 給予芍藥甘草湯前後高尿酸血症患者自主神經功能狀態的觀察

給予芍藥甘草湯之高尿酸血症實虛證患者與對照組自主神經平衡指數y值比較見表

表 -1 高尿酸血症治療前後與對照組血中尿酸濃度之觀察比較表 (**P<0.01)

組別		人數	Uric acid (mg/dl)
對照組	治療前	n=16	6.04±0.15
	治療後	n=16	5.74±0.22
治療組	治療前	n=17	8.56±0.24
	治療後	n=17	6.90±0.22**

表-2 芍藥甘草湯調養前後尿酸值異常比例

組別	Uric acid
對照組	0%(0/16)
治療前	100%(17/17)
治療後	41.2%(7/17)

表 -3 高尿酸血症患者自主神經功能狀態的的變化(X±SE)

組別	唾液量(ml)	收縮壓(mmHg)	舒張壓(mmHg)	脈搏間隔(S)	呼吸間隔(S)	舌下溫度(℃)	平衡指數(Y值)
對照組	0.81±0.08	106.44±1.96	72.63±1.83	0.907±0.023	4.60±0.45	36.74±0.09	-0.51±0.09
高尿酸血症組	1.06±0.10	106.00±2.14	69.59±1.39	0.950±0.044	5.30±0.33	36.92±0.11	-0.67±0.15

※本實驗以對稱性student-t試驗

表 -4 高尿酸血症患者自主神經功能狀態的的變化(X±SE)

組別	唾液量(ml)	收縮壓(mmHg)	舒張壓(mmHg)	脈搏間隔(S)	呼吸間隔(S)	舌下溫度(℃)	平衡指數(Y值)
對照組	0.81±0.08	106.44±1.96	72.63±1.83	0.907±0.023	4.60±0.45	36.74±0.09	-0.51±0.09
實證組	0.64±0.18	111.60±2.14	74.60±2.04	0.850±0.061	4.12±0.29	37.20±0.30	+0.13±0.28(a)
虛證組	1.14±0.13(a)(c)	102.67±2.25(c)	68.17±1.66(c)	1.004±0.050	5.62±0.41(c)	36.81±0.09	-0.98±0.09(b)(d)

※本實驗以非對稱性student-t試驗

※與對照組比較: (a) P<0.05;(b) P<0.01; 與實證組比較: (c) P<0.05;(d) P<0.01

表 -5 高尿酸血症患者給藥前後自主神經功能狀態的的變化(X±SE)

組別		唾液量(ml)	收縮壓(mmHg)	舒張壓(mmHg)	脈搏間隔(S)	呼吸間隔(S)	舌下溫度(℃)	平衡指數(Y值)
對照組	給藥前	0.81±0.08	106.44±1.96	72.63±1.83	0.907±0.023	4.60±0.45	36.74±0.09	-0.51±0.09
	給藥後	0.85±0.10	107.55±2.63	72.45±2.47	0.909±0.025	4.44±0.49	36.85±0.10	-0.40±0.11
實證組	給藥前	0.64±0.18	111.60±2.14	74.60±2.04	0.850±0.061	4.12±0.29	37.20±0.30	+0.13±0.28
	給藥後	0.88±0.17	114.00±2.45	73.00±2.00	0.820±0.063	4.54±0.40	37.18±0.28	+0.07±0.22
虛證組	給藥前	1.14±0.13	102.67±2.25	68.17±1.66	1.004±0.050	5.62±0.41	36.81±0.09	-0.98±0.09
	給藥後	1.09±0.13	111.25±2.76*	74.58±1.68*	0.946±0.038	4.82±0.26	36.89±0.11	-0.35±0.08**

※本實驗同組間以對稱性student-t試驗; (* P<0.05; ** P<0.01)

5。由表5可見，實證組給藥前(y=0.13±0.28)與給藥後(y= 0.07±0.22)比較無顯著性差異(P>0.05) ; 虛證組給藥前(y=-0.98±0.09)與給藥後(y=-0.35±0.08)比較呈顯著性差異(P<0.01) ; 且其收縮壓與舒張壓皆有明顯的改變(P<0.05); 說明芍藥甘草湯調節高尿酸血症虛證體質狀態有較顯著的效果。

高尿酸血症是痛風發病的生化基礎 ,但僅5%- 12%的高尿酸血症最終發展爲痛風[3]。目前認爲高尿酸血症與代謝紊亂有關 ,多伴有肥胖、高血壓、高血脂、糖尿病、心腦血管病，其心腦血管危險因素大大增加[7]。

6. 討論

6-1 尿酸的形成與代謝

高尿酸血症是痛風的主要臨床特點。高尿酸血症的發生主要由尿酸生成增多和尿酸排出減少所引起。由於血尿酸增高而引起痛風性關節炎、慢性間質性腎炎、尿酸腎結石、痛風石等臨床併發症。人體內尿酸有兩個來源 :一是從富含核蛋白的食物中核甘酸分解而來 ;二是從體內氨基酸、磷酸核糖及其它小分子化合物合成和核酸分解代謝而來。研究正常人體內尿酸池平均爲1200 mg, 每天產生約750 mg, 排出500 mg- 1000 mg, 其中2/3經尿排泄, 1/3由腸道排出, 或在腸道內被細菌分解。腎臟對尿酸鹽的排泄是一個複雜的過程, 尿酸鹽可自由透過腎小球, 但濾過的尿酸鹽幾乎完全被近曲小管所吸收, 而後腎小管分泌尿酸鹽, 分泌後的尿酸鹽又有部分被吸收。尿酸鹽結晶可沉積於腎組織、腎小管腔及形成尿路結石。痛風病目前大多缺乏病因治療, 臨床治療目的之一爲糾正高尿酸血症, 以防治尿酸鹽沉積於腎臟、關節等引起的併發症。

引起痛風患者高尿酸血症的致病機轉不外乎尿酸鹽生成過高、尿酸鹽排泄不足，或二者皆有。痛風發作的時候, 可以使用非類固醇類的消炎止痛劑，傳統上，也使用秋水仙素(colchicine)來止痛。另外，消除尿酸的藥物可以分成兩類，一類是抑制尿酸形成的

藥物allopurinol, 一類是促進尿酸排泄的藥物probenecid。但這些藥物均有很大的副作用, 一般不主張在非痛風高尿酸血症中應用。嘗試應用中醫藥防治高尿酸血症具有現實意義。

6-2 中醫對於高尿酸血症的認識

高尿酸血症爲理化檢查發現 ,中醫無相應的病証名。從臨床觀察,隨著年齡增高患者增加, 辨證有虛實二端, 實者多爲濕熱瘀濁內蘊, 虛者爲脾腎兩虧或肝腎不足, 而臨床多見虛實夾雜。《素問・陰陽應象大論》曰 :“年四十而陰氣自半也 ,起居衰矣 ,年五十而體重……”;《素問・奇病論》曰 :“此人必數食肥美而多肥……”。可以認爲高尿酸血症其病機爲腎氣虛衰, 脾失健運, 腎失氣化, 濕濁內蘊。

6-3 機制探討

6-3-1 對血中尿酸濃度之影響

由本實驗得知高尿酸血症患者尿酸爲8.56±0.24 mg/dl, 經芍藥甘草湯調養4週後尿酸值降低至6.90±0.22 mg/dl, (P<0.01), 見表1. 芍藥甘草湯治療後之尿酸值與異常比例和治療前相比較亦有改善. 見表2. 說明高尿酸血症患者經芍藥甘草湯調養4週後能明顯改善尿酸過高症狀。

6-3-2 高尿酸血症實虛證型體質與自主神經功能狀態之關係

本實驗乃將高尿酸血症患者體質分實虛兩證型研究, 進而探討與自主神經的關係. 中醫辨証分型實虛兩型患者應用Wenger平衡因子分析法結果表明, 實證組和對照組相較之下大部分呈現交感神經功能增強(P<0.05), 但其他各項平衡因子並無明顯差異. 虛證組和對照組相較之下大部分呈現副交感神經功能增強(P<0.01), 且唾液的分泌量較對照組增加(P<0.05). 但實證組和虛證組兩型組間比較有非常明顯差異(P<0.01), 尤其是虛證組的唾液分泌明顯高於實證組(P<0.05), 在收縮壓及舒張壓方面則低於實證組(P<0.05), 在呼吸間隔方面則明顯高於實證組(P<0.05), 詳見表4。由此可見高尿酸血症實證患者以交感神經功能增強爲主, 虛證患者以副交感神經功能增強爲主。本實驗亦證明, y值與唾液量、呼吸間隔和血壓有關, 臨床上高尿酸血症實證患者多爲濕熱瘀濁入蘊, 實熱體質的人經常是有身材壯碩、臉色紅潤、說話高亢有力，他們常怕熱、喜歡喝冷飲，平時尤其是夏天容易出現口乾舌燥、便秘的症狀，而壓力大時則常出現高血壓、頭痛等交感神經興奮的現象。高尿酸血症虛證患者多以脾腎兩虧或肝腎不足兩型居多, 虛證體質的人經常是身材消瘦、臉色蒼白或枯黃、說話無力，他們常很怕冷、喜歡喝熱飲，冬天時容易四肢冰冷，面臨精神壓力時容易出現下痢、腹脹、腹痛等副交感神經興奮現象的症狀。由本實驗可說明實虛證型體質可在一定程度上反映交感神經-腎上腺系統的功能狀態.

6-3-3 芍藥甘草湯對高尿酸血症患者體質的影響

給予芍藥甘草湯之高尿酸血症實虛證患者與對照組自主神經平衡指數y值比較見表5。由表5可見，實證組給藥前(y=0.13±0.28)與給藥後(y= 0.07±0.22)比較無顯著性差異(P>0.05) ; 虛證組給藥前(y=-0.98±0.09)與給藥後(y=-0.35±0.08)比較呈顯著性差異(P<0.01) ; 且其收縮壓與舒張壓皆有明顯的改變(P<0.05); 說明芍藥甘草湯調節高尿酸血症虛證體質狀態有較顯著的效果, 其可能原因與降低副交感神經功能有關, 而使得收縮壓與舒張壓提升。

本研究發現芍藥甘草湯治療高尿酸血症虛證患者自主神經功能的平衡具有調節作用

, 對于副交感神經機能偏亢均可發揮良性調節作用。但對實證患者之交感神經功能的調節卻不如預期.

Wenger早在1943年就利用幾項生理指標來衡量人體自主神經功能的平衡狀態[1]，梁月華報導[2]正常自主神經平衡指數爲0± 0.56 , 超過此範圍爲異常 ,正值增大爲交感神經機能活動增強 ,負值增大爲副交感神經機能活動增強。

中醫藥較西方醫學不同點是除了藥物治療外, 更重於養生[10]. 高尿酸血症的發生與生活方式和飲食有關。中醫養生調攝 ,有事半功倍的作用。臨床應注意要點是: 忌食煙酒, 節制飲食, 忌食高嘌呤食物如動物內臟、肉禽濃湯、魚卵蝦蟹等。適當運動, 提倡每日不少於半小時, 使少量出汗, 心率達到 100次/分-120次/分左右, 當然應視個體情況而定。避免過勞、焦慮緊張, 避免感受風寒, 此乃是引發痛風的誘因。

本研究表明: 高尿酸血症虛證患者自主神經功能異常以副交感神經功能增強爲主。關於中藥方劑對自主神經功能的影響[4-6][8-9]，國內外學者認爲具有雙向調節作用。但尚無明確定論。本研究顯示: 芍藥甘草湯對高尿酸血症患者自主神經功能狀態具有明顯的調節作用，特別是虛證患者的副交感神經功能狀態。這可能是中藥方劑治療高尿酸血症虛證患者體質的機理之一。

7. 參考文獻

1. Wenger MA: Psychorom Med, 1957, 19 :240
2. 梁月華, 等 植物神經平衡的綜合指標測定 .北京醫學院學報 , 1979, (4) :239
3. 蔣明,朱立平,林孝義. 風濕病學 [M]. 北京: 科學出版社, 1995.
4. Zhang JQ. Studies on Yin-deficiency. Journal of Traditional Chinese Medicine. 9(1):75-8, 1989 Mar.
5. Xu SQ. Tan JS. [Preliminary study on the relation of yin deficiency, yang deficiency in chronic pharyngitis and the functioning of vegetative nervous system]. [Chinese] Chung Hsi i Chieh Ho Tsa Chih Chinese Journal of Modern Developments in Traditional Medicine. 8(9):534-5, 517, 1988 Sep.
6. Ma CY. [Use of the autonomic function test to increase the effectiveness of treating according to syndrome differentiation in chronic active viral hepatitis using traditional Chinese medicine]. [Chinese] Chung Hsi i Chieh Ho Tsa Chih Chinese Journal of Modern Developments in Traditional Medicine. 8(12):720-2, 708, 1988 Dec.
7. 李紅, 張明軒, 肖靜. 中老年879例血尿酸測定及伴發疾病調查[J].實用老年醫學, 2001,15(4):15.
8. Zhang JR. Yang HT. [Changes of vegetative nervous function in qi deficiency patients]. [Chinese] Chung Hsi i Chieh Ho Tsa Chih Chinese Journal of Modern Developments in Traditional Medicine. 6(6):351-2, 325, 1986 Jun.
9. Ye XQ. [A preliminary study on the correlation between "the eight principle syndromes" and the function of vegetative nervous system in patients with menstruation disorders]. [Chinese] Chung Hsi i Chieh Ho Tsa Chih Chinese Journal of Modern Developments in Traditional Medicine. 4(4):198-200, 1984 Apr.
10. Chou CT. Kuo SC. The anti-inflammatory

and anti-hyperuricemic effects of Chinese herbal formula danggui-nian-tong-tang on acute gouty arthritis: a comparative study with indomethacin and allopurinol. [Journal Article] American Journal of Chinese Medicine. 23(3-4):261-71, 1995.

11. 顏焜熒：圖式中藥處方八綱分類，台北南天書局，1992；195-204。
12. 漢.張機：傷寒論、金匱要略，昭人出版社，1978；122-123。
13. 清.汪昂：醫方集解，昭人出版社，1988；115-116。
14. Xiao PG. Xing ST. Wang LW. Immunological aspects of Chinese medicinal plants as antiageing drugs. [Review] [28 refs] Journal of Ethnopharmacology.38(2-3):167-75, 1993 Mar.
15. Yang GZ. Geng PL. Effects of Yang-promoting drugs on immunological functions of Yang-deficient animal model induced by prednisolone. Journal of Traditional Chinese Medicine. 4(2):153-6, 1984 Jun.
16. Pang NH. [The nature of "cold" and "heat" syndromes and therapeutic effects in traditional Chinese medicine on peptic ulcer]. [Chinese] Chung His i Chieh Ho Tsa Chih Chinese Journal of Modern Developments in Traditional Medicine. 7(11):652-4, 643, 1987 Nov.
17. Zhang SZ. Chen XG. Jin JS. Zhao ZH. Yu RC. Wen ZY. Cao XP. Zhao RL. Wei BH. Clinical and laboratory studies of spleen deficiency. Chinese Medical Journal. 95(12):925-30, 1982 Dec.
18. Qi GR. A study on traditional Chinese medicine and immunology. [Chinese] Chung Hsi i Chieh Ho Tsa Chih Chinese Journal of Modern Developments in Traditional Medicine. 4(6):381-4, 1984 Jun.

Back

無電極式介電泳晶片微米粒子補集分離之特性研究

林志龍與潘家成

義守大學機械與自動化工程研究所

摘 要

本論文發展出利用無電極式介電泳微流體晶片，補集與分離微粒子的可行性方法。數值模擬和實驗觀測藉由施予固定之電場和改變操作頻率，用來調查電滲流或介電泳現象。結果顯示透過調整操作頻率，不僅可以產生正向/逆向電滲流，同時也可以分類不同粒徑補集/分離最佳化的頻率。此外，本論文提出的操作模式可以用於補集微粒子，同時輸送微粒子通過微流體晶片，而不需要外加的輸送設備。當然，此晶片可以作爲整合多功能如輸送、分離和偵測於同一晶片上，進而實現實驗室晶片的可行性。

關鍵字:補集, 分離, 無電極式介電泳, 電滲透, 介電泳

林志龍 助理教授

1.簡 介

過去幾十年，細胞或微粒子分離被應用在生物和化學領域的前處理，尤其是在微流體系統。傳統上，微流體分離通常是施予大小不同力於標定微粒子上，由於所受的動量不同而引導他們進入不同路徑產生分離作用。最近，各種細胞或微粒子分離方法已成功地發表，如密度梯度離心 [1]、 介電泳[2]、磁激發細胞收集(MACS)[3]、和螢光激發細胞收集(FACS) [4]。但是，MACS與FACS

通常用在細胞分離時，需要應用到獨特特定標定、其成本高且需要相對較大量的細胞群體。

目前，一種可替代分離方法爲介電泳(DEP)。基本上，DEP概列地分爲兩種類型：即電極陣列式DEP [9]或無電極式DEP (即EDEP) [6]。電極陣列式DEP優點具靈活性、易控制性和容易應用；已被證明是一種有效的非侵入性方法，可以分離各類型細胞而無需任何標定。然而，電極陣列式DEP將導致生物樣本損害，以及電場梯度快速衰減。這些特性顯然地將降低捕集效率和輸送流量。同時，微粒子的輸送必須使用外加的壓力式裝置驅動。因此，絕緣式DEP(或稱iDEP 或EDEP)的概念被提出，在一對絕緣結構的幾何壓縮間隙處，產生極高地電場梯度，以避免電極陣列式DEP使用造成上述的相關問題。

電動(EK) 現象通常應用在微流體生物分子和液體的操作如分離、傳輸和濃縮，爲臨床和環境樣本分析的關鍵步驟 [5-9]。EK在微流體中的兩個重要傳輸機制。一個是介電泳(DEP)，是粒子與周圍液體中在非均勻電場被誘導偶極矩。另一個稱爲電滲透(EO)，是透過雙電層 (EDL) 內的帶電粒子產生淨動量移轉到流體，使流體產生移動。當導電液體中施加一電場會產生EO和DEP，這些現象在微米世界中是並存。EO和DEP對生物分子和液體影響的程度，取決於多樣化的物理和化學特性，如固體表面、顆粒、培養液，甚至微流道的幾何形狀[9-11]。根據上述的特性已經衍生許多應用被發表，對於粒子操縱或液體傳輸使用EO或DEP，EO曳力通常主要用於粒子和液體的傳輸 [9、 12]。最近，在奈微米介面利用EO傳輸機制可以連續地補集和收集生物分子 [13-14]。另一方面， DEP 已經被證明在補集、融合、收集，和生物裂解 [6, 15-16]，這些研究顯示電動技術的多功能特色可針對不同物理機制。

在此篇研究中，我們成功地發展一個以EDEP爲基礎的微流體晶片，以實現微粒子的補集與分離。實驗發現微粒子可以藉由調整操作頻率而補集。且在沒有外部的輸送系統下，可以用於連續地分離不同粒徑之微粒子。

2. 理論原理

2-1 介電泳

假設一個球形微粒子在導電溶液介質中，其DEP力可以表示成 [17]

$$F_{DEP} = 2\pi a^3 \varepsilon_m \mathrm{Re}[CM] \nabla E^2 \quad (1)$$

其中a爲粒子的半徑； ε_m 是溶液介質的介電常數；E是電場的振幅。Re[CM]是Clausius-Mossotti因子複數的實部。F_{DEP} 與電場的平方梯度和粒子半徑三次方成正比。而複數Clausius–Mossotti 因子(CM)可以表示爲

$$CM = \frac{\varepsilon_p^* - \varepsilon_m^*}{\varepsilon_p^* + 2\varepsilon_m^*} \quad (2)$$

$$\varepsilon^* = \varepsilon - j\frac{\sigma}{w} \quad (3)$$

此處 ε^* 爲介電常數複數形式； σ 爲溶液介質之導電率；w 是電場的角頻率； j是虛數單位。下標 p 和 m 分別表示粒子和溶液介質。原則上，Re[CM]的實部值被限制在1.0和-0.5之間，本研究中數值模擬操作頻率範圍由10 到5M Hz， Re[CM]之值經計算爲-0.49。

2-2 電滲透流

電滲透流(EOF)是電雙層內(EDL)電荷受切線方向電場作用所致而引起整體液體流動。平面微電極陣列是用來感應產生直流電

流電動，發散性中某部分電場與電雙層相切，因而被誘發在電極表面。因此，擴散雙層內之離子由邊緣到電極表面產生作用力。EOF速度 (u_{EOF})可以表示爲

$$u_{EOF} = \frac{-\varepsilon_m \zeta E_x}{\eta} \quad (4)$$

此處 η 爲溶液介質之黏度；ζ 爲微流道壁面之界電位勢；E_x是x方向的電場強度，爲施加電壓與操作頻率的函數。假設球形粒子在周圍黏性介質移動，其所受的史托克曳力 (F_{st})表示成

$$F_{st} = 6\pi\eta a(u_{EOF} - u_p) \quad (5)$$

此處 u_{EOF} 和 u_p 表示溶液介質和粒子的速度。史托克曳力與粒子速度和半徑成正比。

數值模擬之目的是用來預測粒子行爲，即粒子在非均勻交流電場下補集或分離行爲。因此，三維 (3-D)數值模擬被用來進行調查，並描述電動現象。數值模擬的結果將進而利用實驗觀測驗證其實用性。目前，EDEP微流體晶片的數值計算使用商業計算流體動力學 (CFD) 軟體(CFD-ACE+, CFD-RC, USA)。在論文中利用流-、噴霧-、電-模組來模擬計算。表 1 顯示材料的物理特性。

3. 材料與方法

3-1 設計和製造

圖 1描繪本文研究之 EDEP 微流體晶片包括一雙三角絕緣結構、 一個微流道和一對驅動電極。EDEP 微流體晶片由兩個 60° 三角絕緣結構形成距離 5 μm的間隙，旨在壓縮電場產生極高地電場密度，用來補集在導電溶液中之微粒子。藉由驅動一對分離 2 毫米的電極，於微流道內產生可能需要的電場。微流道的寬度和深度分別爲 500 μm 和 5 μm。

EDEP微流體晶片乃是使用微機電系統技術製造如圖2所示。鈦/鉑(200 Å/ 2000Å)薄膜沉積在玻離基材採用剝離方法形成電極(如圖2(a)與2(b))，利用標準的微影罩幕技術和反應離子蝕刻 (RIE)，然後在矽晶圓上產生三角形狀絕緣和微流道結構(如圖2(c))。此外，逆結構乃是使用聚二甲基矽氧烷(PDMS)材料倒在矽晶圓模具中鑄造(如圖2(d))。最後，脫膜的PDMS微結構(如圖2(e))和沉積鉑電極的玻璃基板，利用氧電漿處理封裝完成EDEP微流體晶片(如圖2(f))。圖3 (a)顯示EDEP微流體晶片完成圖。圖 3 (b)爲三角形狀絕緣結構之掃描式電子顯微鏡(SEM)圖。

3-2 實驗設備

圖4爲觀察EDEP微流體晶片實驗架構圖。設備包函：信號產生器(33220A, Agilent, USA)、示波器(TDS 1002B, Tektronix, USA)和功率放大器 (LPA 400, Newtons4th, UK)，連接到一對電極。實驗的操作條件爲驅動

表-1 粒子和介質的物理特性

	密度 (kg/m^3)	相對介電常數	導電率 (Sm^{-1})
溶液介質	1000	80	0.07
微粒	1009	2.5	0.0009
PDMS	970	2.5	

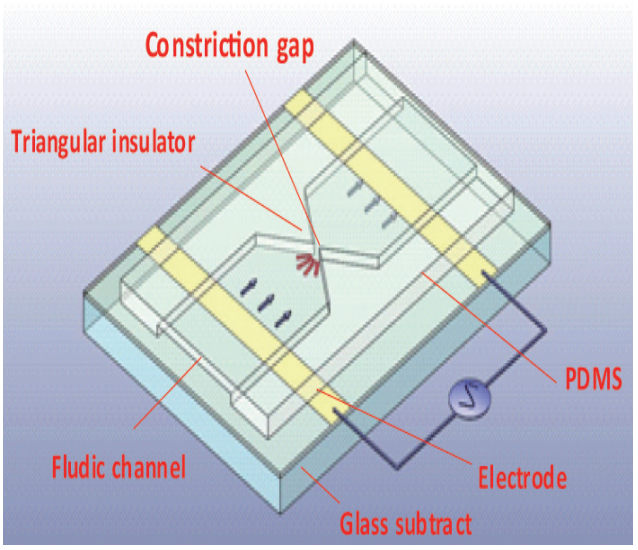
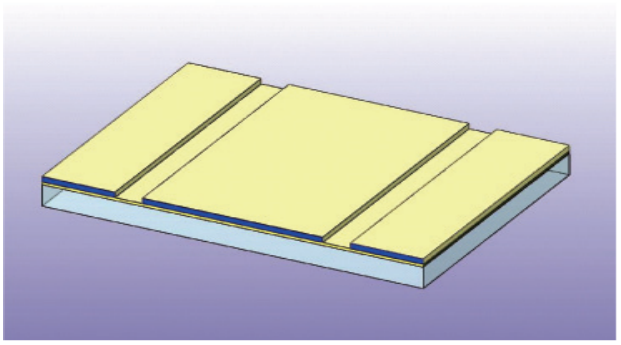
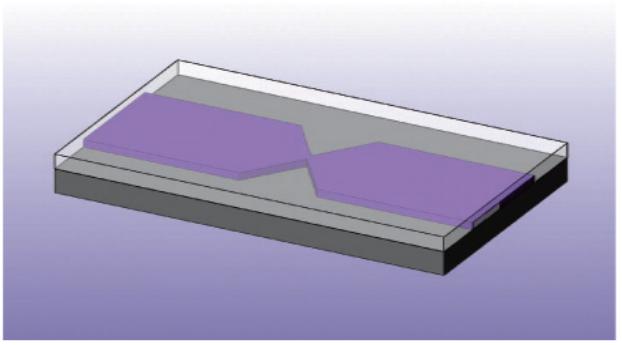


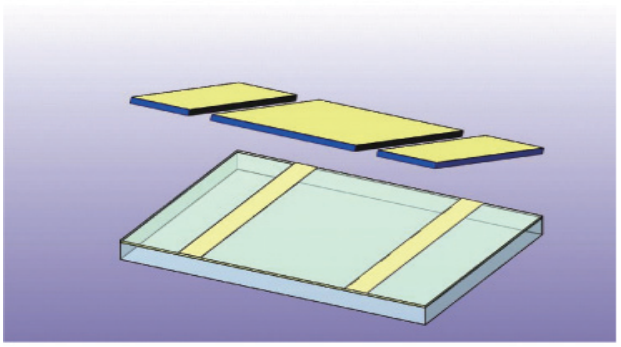
圖-1 EDEP微流體晶片示意圖。



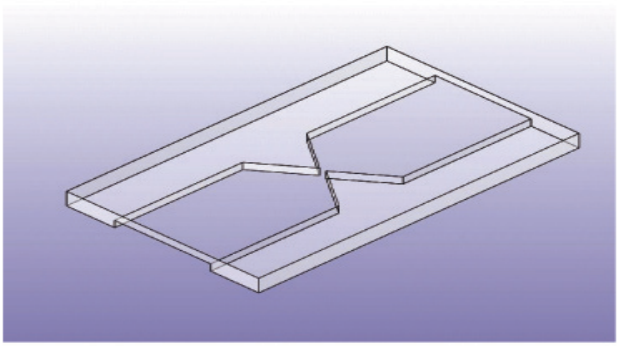
(a)



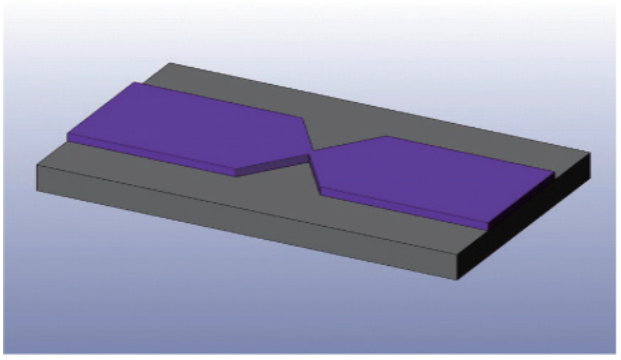
(d)



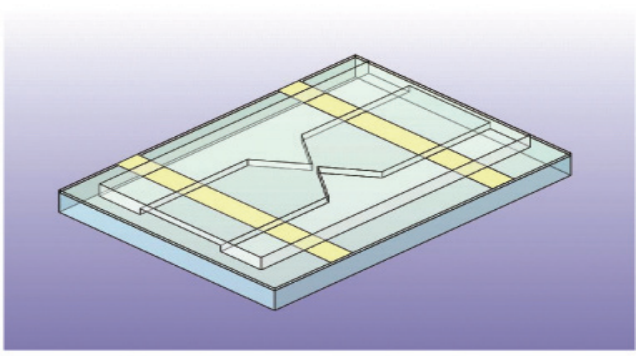
(b)



(e)



(c)



(d)

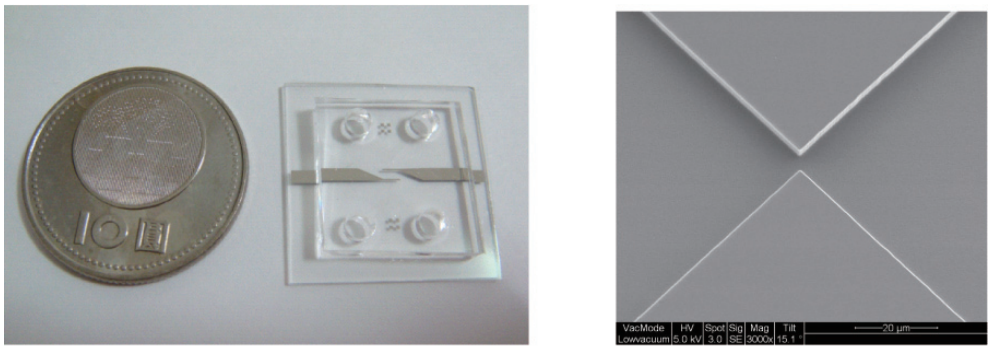
圖-2 EDEP微流體晶片製造流程示意圖。

電場90Vpp/cm和頻率由 10 到 5M Hz連續操作。EDEP晶片被放置在一個倒立顯微鏡(DMI 4000B, Leica, Germany)平台上作微粒子觀測。微粒子的螢光圖像攫取使用10X 或 20X 接物鏡，和冷卻式電荷耦合元件 (CCD, Cool SNAP HQ^2, Photometrics, USA)。 三種聚苯乙烯微粒(激發 580 nm/放射 605 nm, Invitrogen, USA) 0.2- 、0.5- 和1.0- μm用於實驗調查電動效果。此外，溶液黏度調整爲1 cP。實驗中Tris-HCl緩衝溶液濃度爲10 mM (pH 8.0)，導電率固定爲700 μS/cm.

4. 結果與討論

4-1數值模擬特性

爲了簡化EDEP 晶片的數值模擬，僅考慮一對簡單三角形絕緣單元的微流體晶片如圖 1 中所定義。電場爲90 V_{pp}/cm 和操作頻率範圍由10 ~5M Hz，以餘弦波施加到EDEP晶片的一對電極，然後藉由微流道通過5 μm壓縮間隙。無因次x方向電場的輪廓圖，非均勻度呈現在圖5(a)，其爲驅動電場90Vpp/cm和操作頻率1 kHz，離子溶液中的電場是很容易被擠



(a) (b)

圖-3 (a) EDEP晶片完成照片圖。(b)三角形狀絕緣結構的掃描式電子顯微鏡圖像。

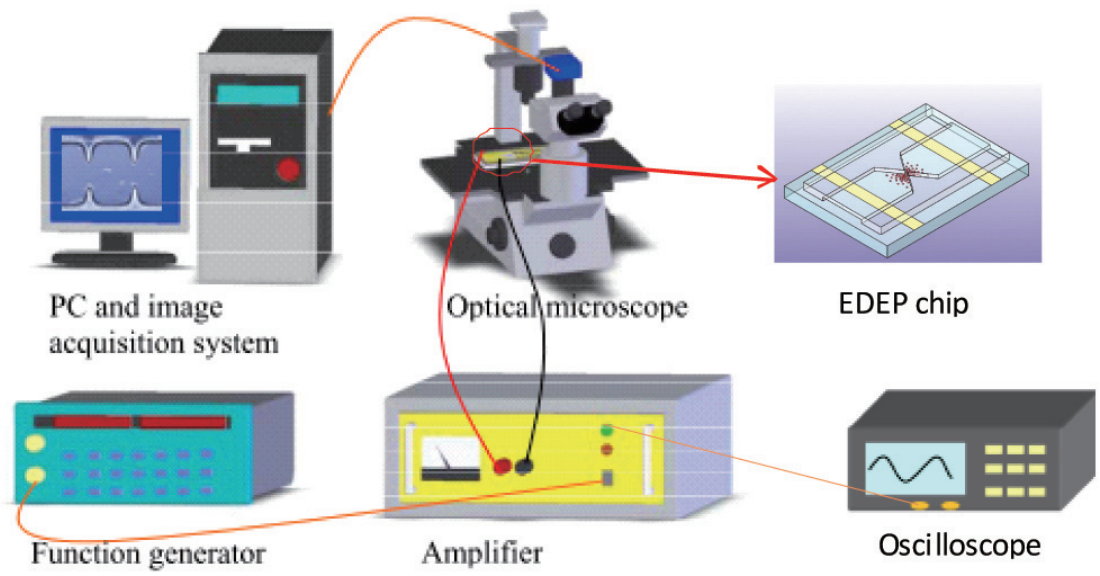


圖-4 EDEP微流體晶片實驗架構圖

壓在狹窄的區域，因此圖中顯示極高地電場密度發生在三角形的絕緣結構。圖 5 (b) 爲驅動電場90Vpp/cm和操作頻率1 kHz，其無因次x方向介電泳力(DEP)分佈輪廓圖。藍色代表負DEP 力，相反地，紅色代表正DEP力。當然，其DEP力的大小會隨操作頻率，與粒徑改變而改變。數值模擬結果可以用來解釋微粒子捕集輪廓像半圓形狀，而微粒子的補集由壓縮壁面開始(參考圖7)。 值得注意的是，上述無因次輪廓分佈圖，並不隨驅動頻率而改變，但其最大值會隨著不同的操作頻率而改變。

4-2 實驗特性

從理論上講，對於一個被補集的微粒子取決於兩個施力的平衡。一個是DEP力(F_{DEP})，作爲停止粒子移動。另一爲史托克力(Fst)，爲流體作用於粒子產生傳輸移動。因此，微粒子淨運動是由 EO 及 DEP 兩者交互所決定。圖 6 (a) 顯示0.2-μm 微粒子通過壓縮區域，施加電場爲 90 Vpp/cm連續地操作頻率由從 10 至 5M Hz。當操作頻率低於 810 kHz，微粒子由於EO機制向前流過介電泳影響壓縮區域；相反地，當操作頻率超過 810 kHz，流動方向相反(即向後流)。有趣的是，在頻率810 kHz，實驗發現微粒子產生往復運動。圖 6(b)繪製連續操作頻率和EOF速度的關係圖，。由實驗清楚地看到最初的 EOF 速度隨操作頻率增加而增加。然而，EOF 速度到

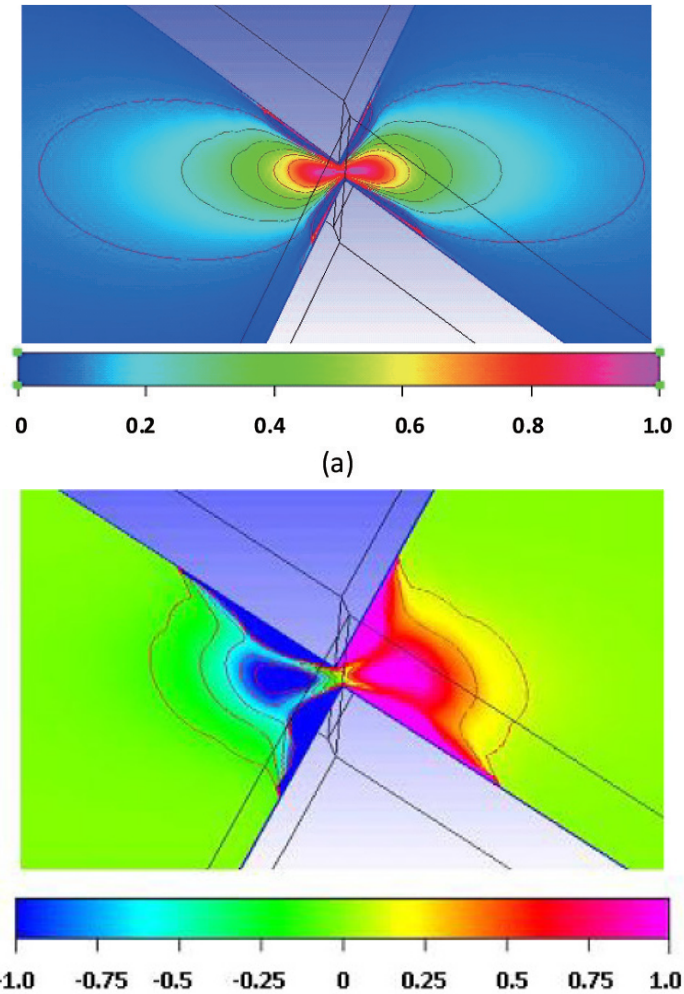
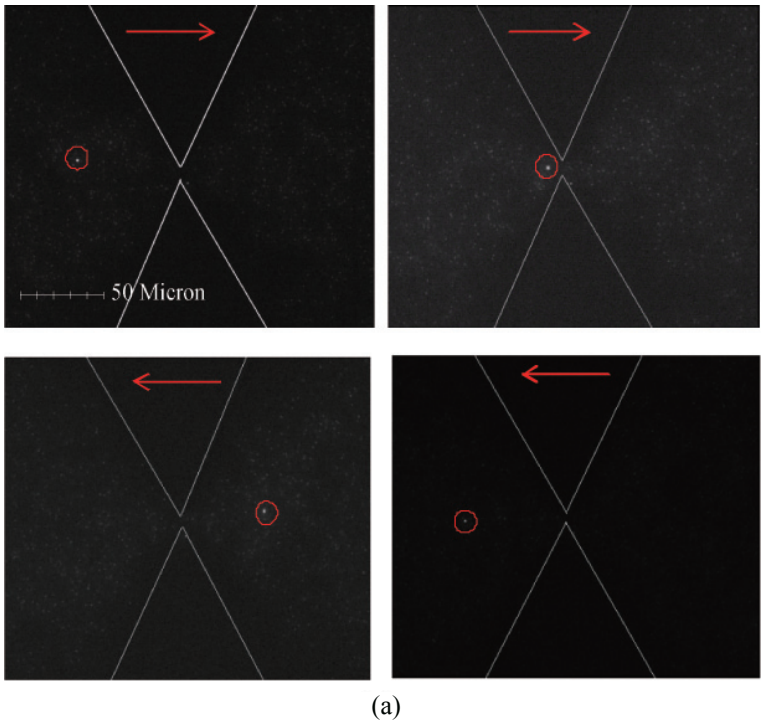


圖-5 數值模擬無因次(a)x方向電場與(b)x方向介電泳力輪廓圖，施加電場和頻率分別爲 90 Vpp/cm和1kHz。

達最大值後，隨著操作頻率增加而降低到負 EOF 速度。EOF效應顯然地在三角絕緣結構壓縮區域內發生，較高流速發生在界電位勢影響壓縮區域壁面。

接著， 0.2-、0.5-和 1.0-μm 微粒子分別地在EDEP微流體晶片操作，施加固定電場爲 90 Vpp/cm和操作頻率範圍爲 10~5M Hz。表 2 顯示不同粒徑微粒子在不同頻率的補集效果。紅色代表微粒子被捕集；而藍色代表不能被補集。結果清楚地顯示：0.5-μm粒子被補集的頻率爲400~ 3k Hz；而1.0-μm微粒被補集的頻率爲100 ~ 810k Hz。相反地，0.2-μm粒子不能在上述的操作條件下被補集。它提供透過調整操作頻率可以容易地將0.2-、0.5- 和 1.0-μm粒子分離。



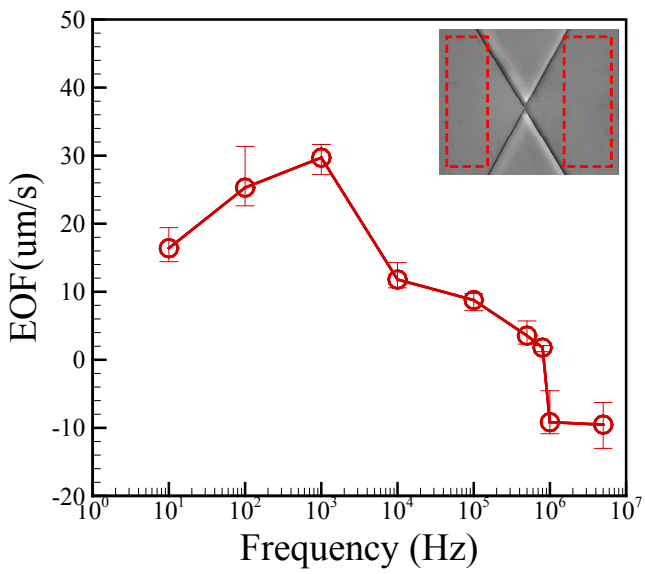


圖-6 (a) 0.2-μm 微粒子在EO效應實驗連續圖。紅色箭頭表示的流向。(b) EOF 速度與不同的操作頻率關係圖。特別注意，圖6 (b)所指的兩個紅色虛線地區爲實驗計算平均 EOF 速度。

最後，將混合0.5- 和1.0-μm微粒子的溶液注入儲液槽，然後施加一定電場90 Vpp/cm與操作頻率 400 Hz。微粒子透過EOF不斷地流到三角形狀絕緣構造區域，然後被分開在介電泳影響區域(靠近尖端處)如圖 7所示。顯然地，負介電泳力(n-DEP)補集0.5-μm微粒子距尖端處約10μm。同樣地，負介電泳

表-2 不同粒徑微粒子在不同頻率的補集效果

μm \ Hz	10	100	400	1k	3k	10k	100k	810 k	1M	5 M
0.2										
0.5										
1.0										

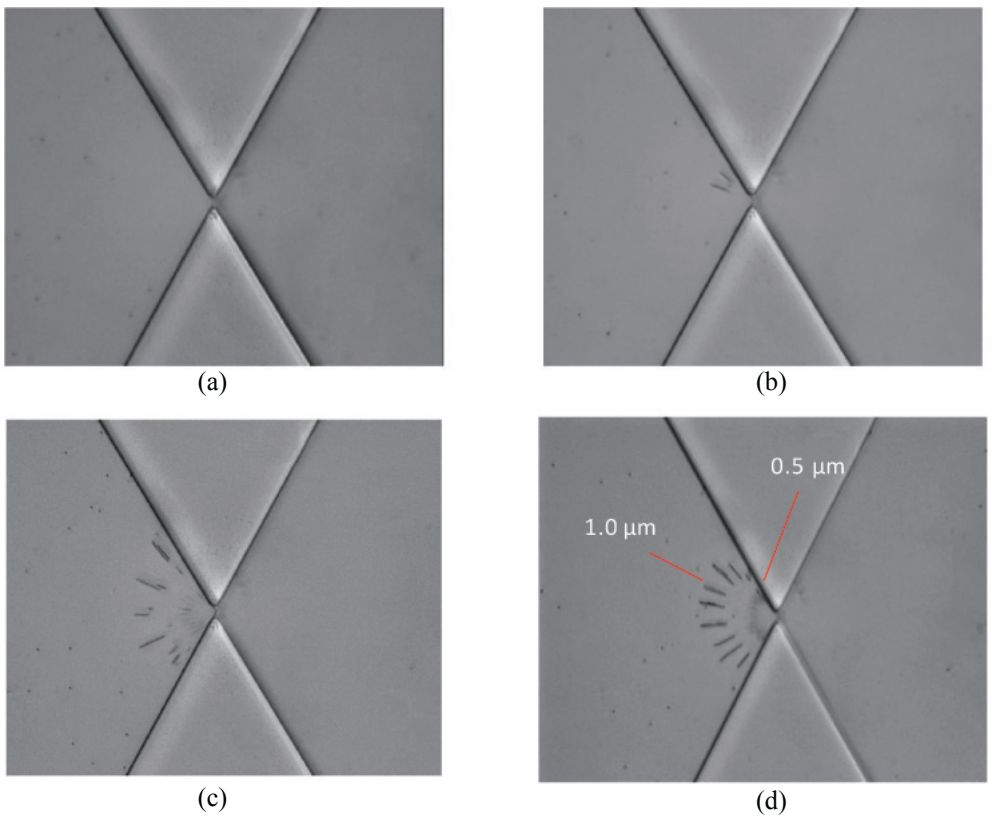


圖-7 (a) 0.5-μm 和 1.0-μm 微粒子補集連續圖，操控電場和頻率分別爲90Vpp/cm與400 Hz。

力對1.0-μm 微粒子補集區域約離間隙20~30μm。值得注意的是，微粒子只有被介電泳補集在絕緣結構的一側，且其補集輪廓呈現半圓型。

5. 結論

本研究已經成功地發展利用EDEP微流體晶片，補集和分離微粒子可行性的方法。微粒子補集或分離決定於電滲透(EO)或介電泳(DEP)的交互影響，在施予 90Vpp/cm 恒定電場時，EO與DEP效應可利用調控驅動頻率取決。這項研究得知：正向EOF的頻率是小於810 kHz；相反地，逆向EOF其操作的頻率是大於810 kHz。有趣的是，一個類似往復運動的不穩定流動是810 kHz，實驗顯示：連續操控流動的最佳補集頻率範圍，對於0.5-μm微粒子是 400 ~ 3k Hz；對於1.0-μm微粒子爲100 ~810k Hz。進一步，此調控操作頻率方式可用於連續性的分離不同粒徑的微粒子。

6. 參考文獻

1. S. L. Friedman and F. J. Roll, “Isolation and culture of hepatic lipocytes, Kupffer cells, and sinusoidal endothelial cells by density gradient centrifugation with Stractan,” Anal. Biochem., 161, 207–218, 1987.

2. A. Tulp, D. Verwoerd and J. Pieters, "Application of an improved density gradient electrophoresis apparatus to the separation of proteins, cells and subcellular organelles," Electrophoresis, 14, 1295–1301, 1993.
3. S. Miltenyi, W. Muller, W. Weichel and A. Radbruch, "High gradient magnetic cell separation with MACS," Cytometry, 11, 231–238, 1990.
4. P. Malatesta, E. Hartfuss and M. Gotz, "Isolation of radial glial cells by fluorescent-activated cell sorting reveals a neuronal lineage," Development, 127 5253–5263, 2000.
5. M. Washizu, T. Nanba, S. Masuda, "Handling biological cells using a fluid integrated circuit," IEEE Trans. Ind. Appl., 26, .352-356, 1990.
6. C.F. Chou, F. Zenhausern, "Electrodeless dielectrophoresis for micro total analysis systems," IEEE Eng. Med. Biol. Mag. 22, 62-67, 2003.
7. M.D. Pysher, M.A. Hayes, "Electrophoretic and dielectrophoretic field gradient technique for separating bioparticles," Anal. Chem., 79, 4552-4557, 2007.
8. Y.C. Wang, J. Han, "Pre-binding dynamic range and sensitivity enhancement for immuno-sensors using nanofluidic preconcentrator," Lab Chip, 8, 392-394, 2008.
9. E.B. Cummings, "Streaming dielectrophoresis for continuous-flow microfluidic devices," IEEE Eng. Med. Biol. Mag., 23, 75-84, 2003.
10. S. Ozuna-Chacón, B.H. Lapizco-Encinas, M. Rito-Palomares, S.O. Martínez-Chapa, C. Reyes-Betanzo, "Performance characterization of an insulator-based dielectrophoretic microdevice," Electrophoresis, 23, 3115-3122, 2008.
11. R. Yokokawa, Y. Manta, M. Namura,Y. Takizawa,N.C.H. Le, S. Sugiyama, "Individual evaluation of DEP, EP and AC-EOF effects on DNA molecules in a DNA concentrator," Sens Actuators B: Chem., 143, 769-775, 2010.
12. J.A. Oakley, K.J. Shaw, P.T. Docker, C.E. Dyer, J. Greenman, G.M. Greenway, S.J. Haswell, "Development of a bi-functional silica monolith for electro-osmotic pumping and DNA clean-up/extraction using gel-supported reagents in a microfluidic device," Lab Chip, 9, 1596-1600, 2009.
13. S.M. Kim, M.A. Burns, E.F. Hasselbrink, "Electrokinetic protein preconcentration using a simple glass-poly(dimethylsiloxane) microfluidic chip," Anal Chem., 78, ,4779-4785, 2006.
14. J.H. Lee, Y.S. Song, J. Han, "Multiplexed proteomic sample preconcentration device using surface-patterned ion-selective membrane," Lab Chip., 8, 596-601, 2008.
15. R. Pethig and G. H. Markx, Trends Biotechnol., 15, 426–432, 1997.
16. B.H. Lapizco-Encinas, B.A. Simmons, E.B. Cummings, Y. Fintschenko, "Dielectrophoretic concentration and separation of live and dead bacteria in an

array of insulators," Anal. Chem., 76 , 1571-1579, 2004.

17. H. A. Pohl, "Dielectrophoresis: The behavior of neutral matter in nonuniform electricfelds," Cam bridge Cambridge UK, Chapter 4, 1978.

Back

義守大學、義大醫院近期活動

【演講】

- **講題：To serve, to teach, and to discover: how to keep the balance among your duties as a physician an academic institution.**

  主講人：宋瑞珍 教授 (中央大學生命科學研究所)

  日期：2011年04月07日

  地點：義大醫院六樓會議廳

- **講題：臨床抗生素使用原則**

  主講人：賴重旭 主任(義大醫院感染控制科)

  日期：2011年04月16日

  地點：義大醫院六樓會議廳

- **講題：機械系專題演講**

  主講人：黃金川 副處長 (金屬工業研究發展中心金屬製程研發處)

  日期：2011年04月13日

  地點：綜合教學大樓50201

- **講題：工管系專題演講**

  主講人：周金枚 教授(元智大學)

  日期：2011年04月20日

  地點：科技大樓R3701

- **講題：內科常用臨床藥理**

  主講人：彭道雄 主任 (義大醫院胃腸肝膽科)

  日期：2011年04月28日

  地點：義大醫院六樓會議廳

- **講題：Drugs used in Heart Failure Drugs used in Cardiac Arrhythmias**

  主講人：曾維功 主任 (義大醫院心臟內科)

  日期：2011年04月29日

  地點：義守大學分部C棟1033室

- **講題：Drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases**

  主講人：林肇堂 院長(義大醫院研究副院長)

  日期：2011年05月05日

  地點：義守大學分部C棟1033室

- **講題：Antiseizure Drugs Pharmacologic management of Parkinsonism and other movement disorders**

  主講人：張振聲 部長 (義大醫院醫品部)

  日期：2011年05月06日

  地點：義守大學分部C棟1033室

- **講題：新型流感之防治**

  主講人：鍾幸君 醫師 (義大醫院感染科)

  日期：2011年05月07日

  地點：義大醫院六樓會議廳

- **講題：財務研習營-投資決策在公司理財中的文獻回顧及新研究議題的產生**

  主講人：張紹基 教授 (國立成功大學企業管理學系暨國際企業所教授)

  日期：2011年05月11日

  地點：綜合教學大樓50916室

- 講題：Chemotherapeutic drugs 包括：抗黴菌劑、抗病毒製劑、抗生素及癌症化學藥物治療等之臨床用藥。

主講人：巫宏博 主任（義大醫院血液腫瘤科）

日期：2011年05月12日

地點：義守大學分部C棟1033室

- 講題：病歷寫作

主講人：羅錦河部長

日期：2011年05月12日

地點：義大醫院六樓會議廳

- 講題: Drugs used to treat diseases of the blood, inflammation and gout 包括：貧血治療劑、高血脂治療劑、非類固醇消炎藥、抗類風濕性藥物、痛風等之臨床用藥。

主講人：王世緯 主任 (義大醫院過敏免疫風濕科)

日期：2011年05月13日

地點：義守大學分部C棟1033室

- 講題：General anesthetics and local anesthetics Skeletal muscle relaxants

主講人：譚炳恆主任 (義大醫院麻醉科)

日期：2011年05月19日

地點：義守大學分部C棟1033室

- 講題：外科常用臨床藥理

主講人：李伯皇 教授 (臺大醫院外科部)

日期：2011年05月20日

地點：義守大學分部C棟1033室

- **講題：與Journal Reading bye-bye: 談EBM Journal Club的舉行**

主講人：譚家偉 醫師 (台北醫學大學附設醫院外科)

日期：2011年05月28日

地點：義大醫院六樓會議廳

- **講題：多重抗藥性菌株之預防及管制**

主講人：賴重旭 主任 (感染控制科)

日期：2011年06月02日

地點：義大醫院六樓會議廳

- **講題：靜脈內低能量雷射照射～一種替人體細胞補充能量的新方法**

主講人：心陳明豐 顧問 (輔助及整合醫學中)

日期：2011年06月23日

地點：義大醫院六樓會議廳

國科會消息

• 100年度「性別與科技研究」計畫

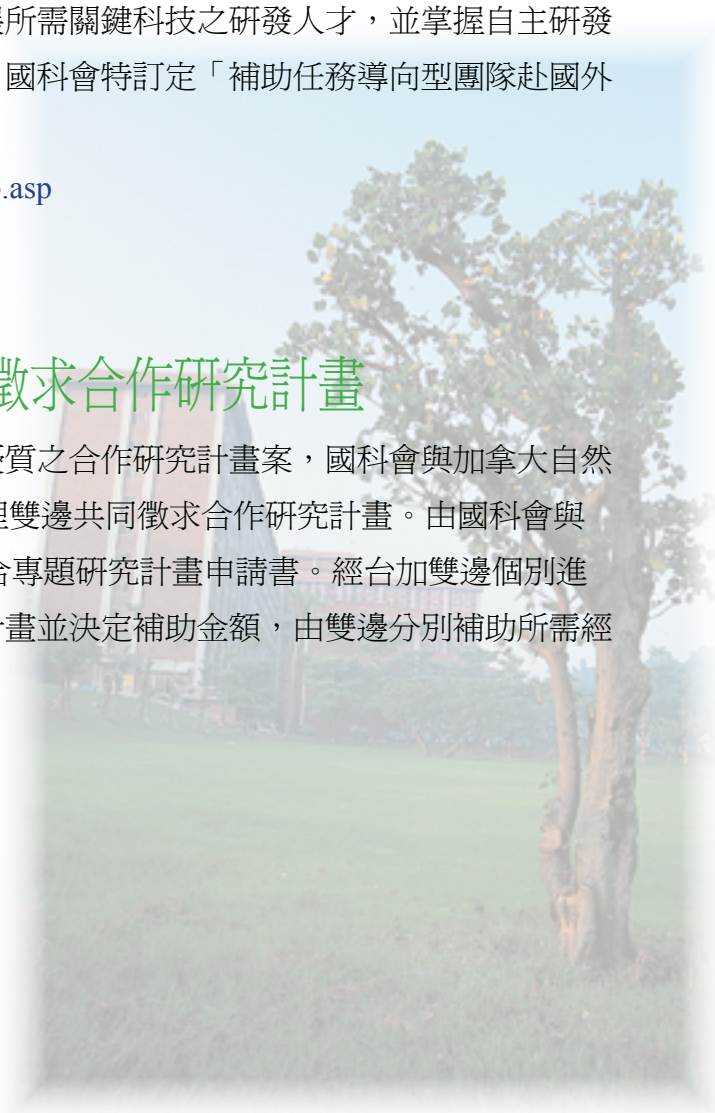
1. 國科會為推動性別主流相關研究，於100年度徵求「性別與科技研究」計畫，計畫徵求分為兩大類，第一類為以「性別友善環境」、「性別影響評估」、「婦女與健康」、「科學知識的性別關懷」為主題的重點型計畫，第二類為以五個學術領域相關之性別主流化議題為研究主題的自由型研究計畫。
2. 訊息相關網址：http://web1.nsc.gov.tw/
3. 計畫截止日：2011年4月6日

• 100年度「補助任務導向型團隊赴國外研習試辦方案」(簡稱龍門計畫)第1次徵求計畫

1. 為補助國內優秀人才赴國科會所指定之國外世界級公私立研究機構，研習我國未來迫切需要之關鍵科技項目，以培育我國未來發展所需關鍵科技之研發人才，並掌握自主研發能力，進而促成我國科技創新水準之躍升，國科會特訂定「補助任務導向型團隊赴國外研習試辦方案」。
2. 訊息相關網址：http://www.nsc.gov.tw/int/mp.asp
3. 計畫截止日：2011年4月15日

• 2011年台加(NSC-NSERC)共同徵求合作研究計畫

1. 為鼓勵台加兩國研究人員及學者共同提出優質之合作研究計畫案，國科會與加拿大自然與工程研究委員會(NSERC) 自2010年起辦理雙邊共同徵求合作研究計畫。由國科會與NSERC針對共同之研究主題，公開徵求國合專題研究計畫申請書。經台加雙邊個別進行學術審查後，以會商方式共同核定合作計畫並決定補助金額，由雙邊分別補助所需經費。
2. 訊息相關網址：http://web1.nsc.gov.tw/
3. 計畫截止日：2011年4月15日



• 台灣與法國研究團隊合作研究計畫－自由型計畫

1. 國科會為提昇我國與法國間之國際合作研究水準，於2007年1月25日與法國國家研究署（French National Research Agency, 簡稱ANR）簽訂合作研究協定。在此協定下共同支持及推動台灣與法國研究團隊之科學合作，並鼓勵兩國研究人員及團隊共同提出優質之合作研究計畫案，針對共同之研究主題，由台法（NSC-ANR）雙方分別補助所需經費。本項雙邊合作自2007年開辦4年來，共計收取135件申請案，並已核定補助23件計畫！
2. 訊息相關網址：http://web1.nsc.gov.tw/
3. 計畫截止日：2011年4月15日

• 2011年臺灣—蒙古(NSC-MECS)雙邊共同合作研究計畫暨雙邊研討會

1. 國科會與蒙古教育文化科學部簽署科學合作協定，雙方同意共同促進台蒙科技交流；為落實前述協定，推動國內學術發展暨促進與蒙古學術合作，雙方將以共同補助雙邊合作研究計畫為主要補助活動；每年並將擇定特定領域徵求在台灣或蒙古舉辦1場雙邊學術研討會。
2. 訊息相關網址：http://www.nsc.gov.tw/int/ct.asp?xItem=19291&ctNode=1212
3. 計畫截止日：2011年5月2日

• 台德博士生短期研究(又稱三明治計畫)

1. 國科會為促進台德年輕研究人員交流與其學術研究視野、提高國內博士班研究水準，以擴大台德雙方學術合作，與德國DAAD共同議訂博士生短期研究(又稱為三明治計畫)兩項補助活動。
2. 訊息相關網址：http://www.nsc.gov.tw/int/lp.asp?CtNode=1214&CtUnit=876&BaseDSD=7&xq_xCat=O
3. 計畫截止日：三明治計畫下2012春季班—2011年7月31日

• 2011/2012台奧（NSC-FWF）雙邊共同合作研究計畫及研討會

1. 國科會為加強與奧地利之學術合作，於2007年10月與奧地利國家科學基金會議定自2008年起以共同補助合作研究計畫及研討會方式落實雙方協議。
2. 訊息相關網址：http://www.nsc.gov.tw/int/
3. 計畫截止日：雙邊研討會第二期－2011年7月31日

• 國科會補助赴國外從事博士後研究

1. 爲配合國家長期發展，鼓勵我國年輕優秀博士赴國外從事博士後研究以提升國際研究能力，汲取先進國家研發經驗，國科會訂定「行政院國家科學委員會補助赴國外從事博士後研究作業要點」。
2. 訊息相關網址：http://web1.nsc.gov.tw/
3. 計畫截止日：2011年8月1日中午12時

• 國科會補助博士生赴國外研究

1. 行政院國家科學委員會爲配合國家長期科技發展需要，鼓勵國內公私立大學校院培育在校優秀博士生國際研究經驗。
2. 訊息相關網址：http://web1.nsc.gov.tw/
3. 計畫截止日：2011年8月1日中午12時

• 鼓勵中小企業開發新技術 – SBIR (經濟部技術處)

1. SBIR計畫就是「小型企業創新研發計畫（Small Business Innovation Research）」，它是經濟部為鼓勵國內中小企業加強創新技術或產品的研發，依據「經濟部促進企業開發產業技術辦法」所訂定的計畫，期望能以此協助國內中小企業創新研發，加速提升中小企業之產業競爭力，以迎接面臨之挑戰。
2. 申請資格：依公司法設立之中小企業
3. 受理期間：計畫為政府持續推動與支持之計畫，廠商可隨時提出申請，並無特定的申請截止日期。
4. 訊息相關網址：http://www.sbir.org.tw/SBIR/Web/Default.aspx

• 主導性新產品開發輔導計畫(經濟部工業局)

1. 政府為鼓勵民營事業研究開發主導性新產品，發展高科技之新興產業，提升技術層次，調整工業結構，提高國際競爭力，促進經濟成長，依據行政院「加速製造業升級及投資方案」第三項措施「加速資本及技術密集工業之發展」，訂定「主導性新產品開發輔導辦法」，以提供研究開發補助經費方式，鼓勵國內新興高科技工業具有研究發展潛力之廠商，參與本項輔導計畫。
2. 申請資格：依公司法設立之公司(詳細資格條件請參閱網站)
3. 受理期間：計畫為政府持續推動與支持之計畫，廠商可隨時提出申請，並無特定的申請截止日期。
4. 訊息相關網址：http://leading.itnet.org.tw/index.php

• 國科會補助「高科技設備前瞻技術發展計畫」

1. 為激勵廠商投入高科技設備前瞻技術之研究發展，有系統地推動製程設備產業上下游自發性整合與投入提升製程零組件前瞻技術，促進產業轉型與技術升級及提昇機械設備價值，進而提升國內製程設備之接受度與使用率，增加設備與關鍵零組件產值，並引進學術界力量，強化產學合作資源整合，協助推動高科技設備之前瞻技術發展，提升國家產業競爭力。
2. 申請資格：依公司法設立之公司(詳細資格條件請參閱網站)。
3. 受理期間：即日起至101年底
4. 訊息相關網址：
   http://www.hted.ncnu.edu.tw/index.php?option=com_content&view=article&id=425&catid=107

• 經濟部「學界開發產業技術計畫」TDPA ---「在地型產業加值學界科專計畫」

1. 基於政策推動延續性之考量，並因應在地產學合作之趨勢，經濟部部技術處持續開放「在地型產業加值學界科專計畫」受理申請，期能利用學界研發能量扶植特定產業技術或帶動區域產業發展，強化產學合作之連結，達到以產助學、以學輔產之目的。
2. 申請資格：台灣地區依中華民國大學法設立之公私立大學
3. 受理期間：本案自97年1月1日起受理申請，視計畫收件及預算使用情形再公告截止收件日期。
4. 訊息相關網址：
   http://tdpa.tdp.org.tw/content/application/tdp_tdpa/common_info/guest-cnt-browse.php?cnt_id=580

• 國科會補助「跨國產學合作交流及專業人才培訓計畫」

1. 爲推動國內學術界與國外產業合作研究，進行研究人員實質互訪交流，並選送國內優秀學生赴國外產業機構或應用研究機構（以下簡稱國外合作機構），進行新技術研習及專業培訓，以作爲國內發展新興產業時之種子部隊。
2. 申請資格：符合國科會專題研究計畫申請人資格之公私立大專院校或其他經過本會認可之研究機構之專職人員得爲計畫主持人，並得以其執行中之專題研究計畫爲基礎申請本計畫。國外合作機構以外國合法公司並設有研發部門者，或與產業相關應用研究機構爲限。
3. 受理期間：隨時受理
   人員互訪：預定出/來訪前2個月提出
   人才培訓：預定研習前3個月提出
4. 訊息相關網址：http://www.nsc.gov.tw/int/ct.asp?xItem=10758&ctNode=1212

Back

編輯室

義守大學 研究發展處

高雄市大樹區學城路1段1號

電話：07-657-7711

傳真：07-657-7471

Mail : research@isu.edu.tw

義大醫院 醫學研究部
醫學教育部

高雄市燕巢區角宿里義大路1號

電話：07-615-0011

傳真：07-615-5352

Mail：ed103390@edah.org.tw/
ed100075@edah.org.tw

發行人： 傅勝利 校長　　杜元坤 院長

總編輯： 柯明道 副校長　　蔡淳娟 副院長

沈季燕 研發長　　沈德村 特別助理

編輯部： 黃克穠組長、林文祥組長、劉孟雯小姐、王依雯小姐、羅伊真小姐

方怡月課長、鄭靜茹小姐、陳麗芬小姐

Back