



研 訊

WINTER 2014

SEARCH & DISCOVERY
RESEARCH AT ISU & EDH



淺談非小細胞型肺癌對表皮生長因子

受體抑制劑的抗藥性機轉

淺談肺炎鏈球菌疫苗

預測牙周膜韌帶整體之力量-位移關係：體

外實驗與有限元素分析

教育部·義守大學·樂齡大學聯合學術研討會
——陳韻如

——蔡鳳穎

——林鼎勝

以低溫水熱法技術成長氧化鋅磊晶薄膜
之研究

建構長度2P之完美高斯整數序列

——陳厚光

——張赫烜

目錄

消息報導

義大「樂齡大學」慶開學 學員期待未來課程	3
義大歡慶24週年校慶 創意繞場慶祝生日	10
堅持才能這樣 義大傑出校友洪飛義開創多紀錄	18
義大開拓日本交流 與熊本崇城大學締結姊妹校	25
義大EMBA校友王啟民 獲2014年百大MVP經理人	32

文摘

淺談非小細胞型肺癌對表皮生長因子受體抑制劑的抗藥性機轉	39
淺談肺炎鏈球菌疫苗	53
預測牙周膜韌帶整體之力量-	
位移關係：體外實驗與有限元素分析	56
以低溫水熱法技術成長氧化鋅磊晶薄膜之研究	63
建構長度2P之完美高斯整數序列	81

活動

機會

編輯室

3

3

10

18

25

32

39

39

53

56

63

81

93

96

106



義大「樂齡大學」慶開學 學員期待未來課程

高雄義守大學第四屆「樂齡大學」3日舉辦開學典禮，結合義大八所學院的師資陣容，要帶給銀髮族們不一樣的退休生活，其中還有連續四年參加的阿嬤學員、夫妻檔以及首次參加的學員，義大校長蕭介夫主持開學典禮，希望年長者都能秉持快樂的心情，一起活到老學到老。



義大「樂齡大學」開學典禮，學員期待未來課程

義大校長蕭介夫表示，由於台灣逐漸成為高齡化社會，故教育部很重視樂齡大學的設置，義大師資陣容堅強，是非常好的學習場所，已連續四年獲教育部補助，義大透過豐富的課程安排，充實銀髮族學員的退休生活。蕭校長並且分享他的養生之道，每天保持好心情，天天發現新事物，加上運動和飲茶，讓自己看起來更年輕。



樂齡大學太極拳課程，讓銀髮族活到老學到老

今年已是第四次參加的學員許戴玉桃，孫子同樣也是義大的學生，會跟孫子炫耀說自己也是大學生了，還在樂齡大學裡面學習操作電腦和日語，雖然很辛苦但相當有趣，除此之外認識了許多好同學，「快樂」讓68歲的她看起來更年輕，還有曾

鈺純、黃鴻耀夫妻檔攜手再次參加，先前的西式素食餐點製作讓他們印象深刻，新學年的開始，兩人都希望退休生活可以更多精彩多姿。

首次參加的鄭秀敏，對於能重溫學生時代的快樂時光，感到相當興奮，她表示當初看到報紙就立刻打電話報名，這次課程規畫非常多元，相信可以從中找到許多樂趣，本身有在拉二胡的她，也希望可以在樂齡大學裡面，學習到更多的樂器彈奏。

計劃主持人釋依昱老師說，由於學校大力支持，才能讓學員們享受到大學生同樣資源。快樂學習，忘記年齡，是銀髮族的最愛！進了樂齡，他們身體健康狀況比以前更好，每天更有精神、心情更加愉快、結交更多志同道合朋友、生活更有重心和目標、晚年生活更有意義與價值。

樂齡大學透過每個星期六小時的課程，讓銀髮族能夠自主快樂學習，這學期商請營養學系老師，安排營養藥膳的課程，以及太極拳、書法、音樂、日本舞踊、茶道、中醫經絡養生等，並首度規劃國外參訪課程，讓大家除了讀萬卷書，也能行萬里路。



Classes begin: Elderly students of Senior College look forward to new experiences

The opening ceremony of the 4th Senior College was held at I-Shou University, Kaohsiung, on October 3. By integrating the teaching resources from its eight colleges, the University inspires the elderly to enjoy a successful retirement life. Among the participants are a grandmother who has taken part in the Senior College for the fourth year in a row, couples, and others. President Shaw Jei-fu, while presiding over the opening ceremony, sincerely hoped that all elderly students would live and learn in an atmosphere of relaxation and warmth.

According to President Shaw, as Taiwan is being gradually transformed into an aging society, the Ministry of Education attaches more importance to the establishment of senior colleges. With a stellar cast of faculty members, I-Shou University is one of the ideal learning environments for the elderly, and it has received subsidies from the Ministry for the fourth consecutive year. The University aims to enrich senior citizens' retirement life by offering diverse courses. President Shaw also shared his regimen for staying

healthy and looking good: being in a cheerful mood every day, being curious about everything, doing exercise, and drinking tea.

This year is the fourth year that Xu, Dai Yu-tao has attended the



Opening Ceremony of Senior College:
elderly students look forward to new experiences

Senior College. She is very proud of being a “university student” and showed off to her grandson who is also an ISU student. Tired as she was, she found it interesting to learn computer basics and Japanese, and she has made friends at the Senior College. Happiness makes her in the late sixties younger than she actually is. Moreover, Huang Hong-yao and his wife Zeng Yu-chun were impressed by the course they had before: how to prepare western-style vegetarian dishes. Therefore, they signed up for the Senior College again, in

the hope of enriching their retirement life.

Zheng Xiu-min, who is new to the Senior College, was very excited about becoming a student again. No sooner did she read the recruitment information in the newspaper than she called to sign up. Ms. Zheng said that courses available this year are diverse and tailored to people with different interests. As she plays erhu as a hobby, she expects to learn how to play more instruments at the Senior College.

“Thanks to strong support from the University, these elderly students can enjoy the same resources as their younger counterparts,” said Dr. Shi Yi-yu, associate professor in the Department of Applied Japanese and principal investigator of the Senior College. Learning happily regardless of age is the best lifestyle for the elderly. At the Senior College, senior citizens become healthier, more vigorous and brighter, make friends with people having something in common, maintain a positive focus in life, and lead a colorful life in their later years.

The Senior College runs courses of six hours per week, and the elderly can choose whatever they like to learn. In addition to Chinese medicinal cuisines taught by faculty members from the Department of Nutrition, courses to choose from include: Chinese Tai-Chi Chuan, Chinese calligraphy, music, traditional Japanese

dance, Japanese tea ceremony, Chinese meridian-based regimen, etc. This year also marks the first time that elderly students are offered an opportunity to go abroad, as the Chinese saying goes:

“It is better to travel ten thousand miles than to read ten thousand books.”



Chinese Tai-Chi Chuan: the elderly live and learn
in an atmosphere of relaxation and warmth



義大歡慶24週年校慶

創意繞場慶祝生日

高雄義守大學18日於大樹區校本部舉行24週年校慶活動，由創意繞場展開序幕，各系所使出渾身解數展現創意服飾和舞蹈，讓來賓們拍手叫好，史瓦濟蘭駐台大使THAMIE DLAMINI夫婦也前來祝賀義大生日快樂，希望未來能有更多史瓦濟蘭的同學能到義大來交流。



史瓦濟蘭駐台大使 THAMIE DLAMINI 夫婦特來祝賀義大生日快樂

義大校長蕭介夫首先歡迎貴賓及校友蒞臨，同學的創意繞場讓大家感到熱情洋溢，義大在董事會及全體師生同仁們的共同努力下，已成為大家公認的南部最好的私立綜合大學，特別在最近幾年有幾項耀眼的成就，第一為全台唯一的國際學士後醫學系專班，以及醫學院正式獲准成立，另外102年系所及通識教育評鑑全數通過全國第一，第三為世界大學世界一仟大，本校排名列全球前4.6%，並獲得教育部教學卓越計畫補助南部綜合大學第一等多項殊榮，這些成就均來自各位的努力，期盼未來能更上一層樓，越來越好。

史瓦濟蘭駐台大使THAMIE DLAMINI表示，感謝台灣政府的外交政策，讓史瓦濟蘭的學生能到義大來學習，這是他第一次來到義大，看到那麼多史國的學生很開心，也很感謝國際處的熱情招待，希望未來兩國的交流能更加頻繁，更多的學生能到義大，也祝福義大校運昌隆，生日快樂。

開幕儀式並頒發優秀職員工獎、傑出校友獎及校友會獎助學金，校友會為獎勵後學，照顧清寒學子，每年均提供獎助學金給學弟妹。

第五屆傑出校友獎得主洪飛義，84年畢業於義大前身高雄工學院機械系學士，目前任職成大材料系教授，並兼任成大技轉育成中心主任，他勉勵學弟妹們一句話「怎樣才可以這樣」，因為他指導的碩博士生近30位，幾乎都是台成清交畢業的，希望同學堅持、付出，不用等20年，很快就可以和他一樣

站在台上和大家分享經驗。

另外一位得主李文淮，為校友會前會長，93年畢業於義大管理研究所，對校務及校友會貢獻良多，他表示在校期間學習到很多管理知識，並活用在公司經營上，對於母校的成就，自己也與有榮焉，並祝福義大生日快樂。

校慶運動會上，除了熱情的創意繞場，還有跳高、拔河、趣味競賽等項目，並有教職員趣味競賽，賽場上加油聲不斷，趣味橫生，拉近師生間彼此的距離，也在歡笑歡呼聲中精采落幕。



義大餐旅管理系將所學和舞蹈結合，展現創意舞蹈表演



I-Shou University celebrates its 24th anniversary beginning with a Creative Athletes' Parade

I-Shou University celebrated its 24th anniversary at the Main Campus on October 18, 2014. The celebration began with a creative Athletes' Parade where students brought their creativity into full play to show amazing costumes and dancing, winning loud applause from guests. His Excellency Thamie Dlamini, Ambassador of the Kingdom of Swaziland, with his wife, also joined in the celebration and hoped that more Swazi students would visit I-Shou University for closer exchange.

In his welcome address, President Shaw Jei-fu first extended a warm welcome to special guests and alumni, and he thanked students for bringing the celebration to life with their creative parade. Thanks to the joint efforts of the Board of Trustees, faculty members, students and staffers, I-Shou University has been widely recognized as the best private comprehensive university in southern Taiwan. Over the past few years, I-Shou University has achieved considerable attainments. For example, it has established the School of Medicine for International Students, the first of its kind

in Taiwan, in the Academic Year 2013; and, the establishment of the College of Medicine was officially approved by the Ministry of Education. In addition to being the only university in Taiwan passing both the 2013 Evaluation of General Education and the Second-Cycle Program Evaluation in the first half of 2013, it was ranked 994th in the world (among the top 4.6% worldwide) by the Center for World University Rankings (CWUR). Last but not least, I-Shou University was again awarded a substantial grant under the Program for Promoting Teaching Excellence of Universities from the Ministry of Education, achieving No. 1 among private comprehensive universities in southern Taiwan. President Shaw attributed these successes to everyone in the big family of I-Shou University, and he wished to take it all to the next level.

In his address to the attendees, His Excellency Thamie Dlamini, Ambassador of the Kingdom of Swaziland, thanked the Taiwan government and its diplomatic policies for allowing Swazi students to study in Taiwan. It was the first time that Ambassador Thamie Dlamini has visited I-Shou University, and he was very happy to meet so many Swazi students here and thankful for the rousing reception given by the Office of International Affairs. He sincerely hoped that cooperation and exchange between the two countries would increase further and that more Swazi students could study at

I-Shou University, and he wished I-Shou University prosperity and a happy anniversary.



His Excellency Thamie Dlamini, Ambassador of the Kingdom of Swaziland, with his wife, joined in the celebration, wishing I-Shou University a happy birthday

In addition, the Outstanding Staff Awards, the Distinguished Alumni Awards, and the scholarships and grants offered by the ISU Alumni Association were presented at the opening ceremony. To encourage the younger generation, and to take care of students under poverty line, the ISU Alumni Association awards scholarships and grants to qualified ISU students every year.

This year, I-Shou University selected two distinguished alumni. The first awardee is Dr. Hung Fei-yi, who graduated from the

Department of Mechanical Engineering, Kaohsiung Polytechnic Institute (now known as I-Shou University) in 1995, and who is now an associate professor of the Department of Materials Science & Engineering and the Director of the Technology Transfer & Business Incubation Center at National Cheng Kung University in Tainan. He shared his own experience and encouraged underclassmates. Although a graduate from a junior college, he is now a supervisor to nearly 30 postgraduates, most of whom graduated from top-notch national universities in Taiwan. He urged underclassmates that as long as they make efforts to have their dreams come true, it won't take them 20 years to achieve the same attainment like he has.

The other awardee is Lee Wen-huai, who graduated from the postgraduate program in management of I-Shou University in 2004 and is the former president of the ISU Alumni Association. Lee was presented with the Distinguished Alumni Award in recognition of his significant contributions to the University and to the Association. Lee said he learnt a lot about management theories while studying at I-Shou University and applied them to corporate governance. He was very proud of I-Shou University for its remarkable achievements, and at the same time wished the University a happy anniversary.

In addition to the energetic Athletes' Parade, an athletic meet was held as part of the anniversary celebration, including the high jump, a tug of war and fun games. Thundering cheers and laughter were heard around the athletic field, bringing the faculty and students closer together. The 24th anniversary celebration came to a successful end in an atmosphere of joy and fun.



Students of the Department of Hospitality Management gave a creative dance performance by a fusion of their profession and dance



堅持才能這樣 義大傑出校友洪飛義 開創多紀錄

高雄義守大學2014年第五屆傑出校友獎獲獎人洪飛義，現為成功大學材料系教授兼任成大技轉育成中心主任，民國84年畢業於義大前身高雄工學院機械系，在人生道路上不算平步青雲，但不減他學習的鬥志，當年除是全班第一個考上研究所，更在當時成為屏東技術學院歷年來第一個考上博士班的人，他勉勵學弟妹，「我和你們都留著相同的血液，我能如此，你也可以」。



**洪飛義目前為成大材料系教授
兼任技轉育成中心主任**

高雄工專(高雄應用科技大學前身)畢業後，插考上義守大學前身高雄工學院大三，洪飛義覺得自己不是很聰明的學生，所

以需要更認真，「以前上課都坐第一排」，上課發言也沒有很踴躍，考試的時候更是常熬夜通宵，他很感謝在義大的老師，提供無限制的思考空間，讓他可以天馬行空，可以有無限創意，而不是被框在標準答案中。



義大校長蕭介夫（中）頒發傑出校友獎給洪飛義（左）、李文淮（右）

義大畢業後他考取屏東技術學院(屏東科技大學前身)碩士班，畢業後，他面臨了人生重要的轉捩點，在中學老師和博士之間抉擇，最後他選擇成大材料博士班，沒想到跨行卻讀了六年，因為過去都是唸機械專業，要有第二專長所以只能自己多花時間，到材料系大學部班上學習「零學分」的課程，補足材

料方面的專業，這樣的材料博士學位才是貨真價實，「當時會覺得研究路途是孤獨的，但做了決定就要去享受過程」。

現在他擁有多領域的專業，機械、材料、電機、物理方面都有接觸，除此之外，他一路從技職、私校、國立學校唸到跨領域博士，現在擔任研究型大學教授，發表SCI國際期刊論文百餘篇，且在2013年獲頒成大「明日之星」獎項。

他用自身經驗和豐富波折的人生觀教導學生，深受學生喜愛，榮獲2012、2014年成功大學教學優良教師，指導的研究生中也不乏中等優秀學生，他卻經常提醒自己，英雄不怕出生低(他只是高雄工專五專生)，他覺得自己可以，當然大家一定也可以，所以鼓勵學弟妹，「我和大家都是義大人，只要堅持朝夢想邁進且真心投入，你一定也可以與我一樣」。



Persistence makes success: New records set by Dr. Hung Fei-yi, distinguished alumnus of I-Shou University

Dr. Hung Fei-yi, associate professor of the Department of Materials Science & Engineering and the Director of the Technology Transfer & Business Incubation Center, National Cheng Kung University, is the recipient of the 2014 Distinguished Alumni Award of I-Shou University. Dr. Hung graduated from the Department of Mechanical Engineering, Kaohsiung



Dr. Hung Fei-yi, associate professor of the Department of Materials Science & Engineering and the Director of the Technology Transfer & Business Incubation Center, National Cheng Kung University

Polytechnic Institute (now known as I-Shou University) in 1995.

Despite all the adversity, troubles and obstacles he had in his life, he didn't cool but instead strengthened his passion for learning. He was not only the first among his college classmates to gain graduate admission, but he was also the first at National Pingtung Polytechnic Institute to gain admission to doctoral studies at that time. He shared his own experience and encouraged underclassmates, "As we share the same blood, I made it, so can you."

After graduating from National Kaohsiung Institute of Technology (now known as National Kaohsiung University of Applied Sciences), Dr. Hung took a college transfer exam and was successfully admitted to the junior class at Kaohsiung Polytechnic Institute. He didn't think of himself as an intelligent student; and he, therefore, had to study harder. "I always took the first row in classrooms," he recalled of his university days, "I wasn't active in class and often stayed up all night for preparing exams." Special thanks went to his instructors while studying at Kaohsiung Polytechnic Institute for offering him an unlimited variety of possibilities to think out of the box.

After receiving a master's degree from National Pingtung Polytechnic Institute (now known as National Pingtung University of Science and Technology), he reached a career crossroads: to become a high school teacher or to pursue a doctoral course of

studies. Eventually, he decided to pursue a doctoral degree at the Department of Materials Science & Engineering, National Cheng Kung University. He spent as long as six years in his doctoral studies in materials science, a different discipline from his college major – mechanical engineering. To acquire a second specialty, he squeezed time out of his hectic schedule to take zero credit-bearing undergraduate courses in materials science, in order to fill in the gaps in his profession. “Only by doing so will the doctoral degree in materials science be genuine,” said Dr. Hung, “Although I felt lonesome while pursuing doctoral studies, learning to enjoy the process is something we all need to do as long as we make a resolution.”

Dr. Hung's specialties are not limited to, but include: mechanical engineering, materials science, electrical engineering, and physics, and his colorful educational background has contributed to his success in becoming a professor at a research-oriented university. He has published over 100 academic papers in SCI-indexed journals, and he was selected as a Future Star in College of Engineering by National Cheng Kung University in 2013.

Teaching by his own experience and philosophy of life has won Dr. Hung popularity among students as well as the Award for Excellence in Teaching in both 2012 and 2014. Among his

supervised graduate students are persons of high and average intelligence, and he often reminds himself of never being afraid of his own humble beginnings (he was a graduate from a junior college). He encouraged under classmates, “I graduated from I-Shou University, so will you. You will surely become successful as long as you make efforts to have your dream come true.”



President Shaw Jei-fu (middle) presented Dr. Hung Fei-yi (left) and Mr. Lee Wen-huai (right) the Distinguished Alumni Award.



義大開拓日本交流 與熊本崇城大學締結姊妹校

高雄與日本熊本市的交流除了觀光包機直航外，在學術方面也不缺席，高雄義守大學3日與日本熊本市崇城大學締結姊妹校，並由崇城大學校長中山峰男與義大校長蕭介夫簽訂合作備忘錄，期盼未來雙方交流更密切，並進一步討論學生交換事宜，讓高雄與熊本的學術交流也能零距離。



義大校長蕭介夫（右）與崇城大學校長中山峰男簽訂合作備忘錄，
要讓兩國的學術交流零距離

義大校長蕭介夫表示，去年曾到日本參訪過，對崇城大學的辦學理念感到非常敬佩，義大是非常國際化且極具特色的私立綜合大學，今年世界大學排名中心(CWUR)調查全球22000所學位授予機構，義大排名994名，名列全球前4.6%表現優異學校，台灣只有25所大學入列，義大排名第23名，其中教師品質排名全世界第210名、教學品質第355名，足見教學品質與師資相當亮眼。



義大與日本崇城大學簽訂姊妹校，未來將有更密切的交流往來

崇城大學校長中山峰男提到2011年日本發生311地震，台灣人的援助遠超過其他國家，他代表日本人由衷的感謝台灣，這次是他首次到義大參訪，相較崇城大學的小而美，他覺得義大是個極具規模的學校，不過崇城擁有相當程度的研究成果，希

望雙方能在各方面互補、相互交流，讓學生們都能利用暑假或短期交流來拜訪義大。

崇城大學以生物科技、理工為特色，擁有藥學部、生物科技部、工學部、情報學部、藝術部五個學院，在奈米技術和航太技術上，具有相當成就，在熊本機場還有校區，專門培養飛行員的專業技術。



Deepening collaboration with Japan's higher education: ISU enters into partnership with Sojo University in Kumamoto City

In addition to direct charter flights between Kaohsiung City, Taiwan, and Kumamoto City, Japan, the bilateral collaboration has been extended by the partnership established between I-Shou University in Kaohsiung and Sojo University in Kumamoto City on November 3. President Shaw Jei-fu of I-Shou University and President Mineo Nakayama of Sojo University inked a memorandum of understanding in the hope of promoting mutual exchange and deepening the friendship. The two institutions also discussed opportunities for student exchange with a view to boosting academic exchange.

President Shaw said that during his visit to Japan last year, he was impressed by the educational philosophy of Sojo University. I-Shou University is a private comprehensive institution of higher education characterized by internationalization and distinctive features. Last July, the Center for World University Rankings (CWUR) released the 2014 top 1,000 global institutions of higher

education based on a population of 22,000 degree-granting institutions of higher education worldwide. I-Shou University was ranked 994th (among the top 4.6% worldwide). This year, a total of 25 Taiwan-based universities were included in the world ranking, and I-Shou University was ranked 23rd nationwide. Moreover, I-Shou University put in an excellent performance with the indicators of Quality of Faculty (210th) and Quality of Education (355th) in particular, indicating its excellence in teaching quality and faculty recruitment.



President Shaw Jui-fu of I-Shou University (right) and President Mineo Nakayama of Sojo University inked a memorandum of understanding in the hope of promoting mutual academic exchange

During the ceremony, President Nakayama especially expressed his warmest thanks to Taiwanese people for their generous donation in the wake of the 2011 Tohoku earthquake and tsunami in Japan. It was the first time that President Nakayama has visited I-Shou University. “Different from Sojo University which is small but well-developed, I-Shou University is a large-scale institution of higher education,” said President Nakayama. As Sojo University is renowned for its research achievements, President Nakayama hoped that the two sides could grasp this opportunity to learn from each other to further boost bilateral exchange, and that students of Sojo University could visit I-Shou University during summer vacations or take short-term study programs here.



I-Shou University entered into a partnership with Sojo University, and closer collaboration and exchange are expected

Sojo University, famous for biotechnology and engineering, has five different faculties: Faculty of Pharmaceutical Science, Faculty of Biotechnology and Life Science, Faculty of Engineering, Faculty of Computer and Information Sciences, and Faculty of Art, and has had considerable achievements in nanotechnology and aerospace technology. In addition, Sojo University has a campus at Kumamoto Airport for training professional pilots.



義大EMBA校友王啟民 獲2014年百大MVP經理人

高雄義守大學EMBA校友王啟民繼去年獲得高屏南區行銷管理類傑出經理獎，今年再度獲《經理人月刊》遴選為百大MVP經理人，投身速食業25年，當初無意間進入服務業，一路升遷至南區營運部經理，因為自己「不安於室」的個性，讓他從員工的身分跳出來成為加盟主，帶領著自己的團隊成長茁壯，12月第三間屏東潮州分店也將隆重開幕。

「從員工變成老闆，才知道自己原來不懂那麼多」，當初是麥當勞南區營運部經理的他，管理了南區多家分店，直到自己跳出來成為加盟主，連「發票」要去哪裡買都不知道，開始從頭學習，而剛接手的墾丁加盟店業績不佳，但他相信「缺點可以是優點，危機就是轉機」，沒有什麼可以比現在更糟的了，透過穩扎穩打的經營，如今業績成長四成多。

在義大EMBA學習的兩年內，幾乎沒缺席一堂課，能夠重回學生時代，讓他覺得很幸福，有來自不同行業的同學們，在課堂上彼此腦力激盪和經驗分享，在擔任義大管理研究所學會長期間，和副會長彼此配合辦理多項活動，凝聚全所向心力，全班28人無人落單順利畢業。

和同學們感情好，對待員工也是以「溝通」為主，他說投資任何東西，遠不及投資在人身上報酬來得多，王啟民就是這麼的看重自己的員工，連這次獲選為百大MVP經理人，他除了感謝在義大學習的路上，老師、同學們讓他擴大自己的視野，也藉此鼓勵自己的員工，「競爭是動力，挫折是助力，沒有最好，只有更好」，希望他們在學習的路上永不停歇。



義大 EMBA 校友王啟民獲 2014 年
百大 MVP 經理人

他也強調「坐而言不如起而行」，身為企業負責人更得善盡社會責任，先前在墾丁時就曾接到牡丹國小的外送電話，想說應該沒有很遠，沒想到這一開竟然要一個半小時的車程，但看到孩子們喊著「麥當勞叔叔來了」，臉上洋溢著的笑容，一切都值得了，現在牡丹國小的外送單仍然持續著，而這些都是專屬於他自己的企業文化，以前在公司擔任員工的角色，自由發揮的程度有限，如今成為老闆，自己夢想中的企業也正逐步穩定的實現著。



Wang Qi-min, alumnus of ISU EMBA program, is recognized as one of Taiwan's Top 100 MVP Managers 2014

Following last year's honor of winning the 10th Southern Taiwan Outstanding Manager Award in the category of Marketing Manager, Wang Qi-min, an alumnus of the EMBA program at I-Shou University was awarded this year by Manager Today Magazine as one of Taiwan's Top 100 MVP Managers. After he got his feet wet into the fast food industry 25 years ago, Wang got promoted



Wang Qi-min, an alumnus of ISU EMBA program, was recognized as one of Taiwan's Top 100 MVP Managers 2014

by McDonald's to the position of operations manager for southern Taiwan. It is, however, his personality of not resting on his laurels but seeking to develop himself continuously that made him retire from McDonald's and run his own McDonald's franchises. With the help of a continuously growing team, his third McDonald's franchise will soon be opened in Chaozhou Township, Pingtung County, this coming December.

“Not until I became a restaurant operator was I surprised to find that there were so many things that I didn't know,” said Wang. While working at McDonald's as an operations manager, he was in charge of several restaurants in southern Taiwan. After having his own franchise, he didn't even know where to buy blank invoices. He, therefore, had no choice but to learn from scratch, and what is worse, the franchise in Kenting, Pingtung County, which he has just taken over had poor sales. Under adverse circumstances, he remained strongly optimistic, believing that shortcomings can be overcome and a crisis is a chance. Through steady development over the past years, the franchise's sales increased by over 40 percent.

During the two years of studying at the EMBA program, Wang was seldom absent from class. He considered himself lucky to become a student again, brainstorming and sharing ideas

with classmates from different walks of life. During his term as president of the Students' Association of Postgraduate Programs in Management, he joined forces with the vice president to organize a wide range of activities to enhance the cohesion. It is to be noted that the whole class of 28 students graduated together.

Wang not only gets along well with classmates but also prefers two-way communication with employees. As far as he is concerned, nothing is more rewarding than making an investment in people, which is how he treats his employees. After being awarded as one of Taiwan's Top 100 MVP Managers, he expressed gratitude to his instructors and classmates at I-Shou University for opening up his horizons, and used his own experience to encourage employees to pursue lifelong learning. “Competition leads to progress, setback leads to new opportunities, and never let it rest until your good is better and your better is best,” added Wang.

Wang also emphasized the importance of taking action, and as an enterprise operator, he felt obligated to fulfill corporate social responsibility. His McDonald's franchise in Kenting once received a phone call from Mudan Primary School in Mudan Township, Pingtung County, for delivery service. He didn't think the distance was a big deal, but it turned out that it took him 1.5 hours to get there. Despite the long distance, seeing children yell “Here

comes McDonald's!" with a dazzling smile on their faces made his fatigue a smooth drive. Since then the franchise has provided Mudan Primary School with delivery service whenever children place an order. These policies are the corporate culture unique to his franchises. As an employee, he didn't have much strength or control. Now he is the one who makes decisions, he will make his ideal business a reality step by step.



淺談非小細胞型肺癌對表皮生長因子 受體抑制劑的抗藥性機轉



陳韻如

義守大學生物科技學系 助理教授

摘要

肺癌是目前癌症造成死亡的主要因素之一。依其形態主要可分成兩大類，其中非小型細胞肺癌就佔了八成。標靶治療是目前最令人期待且臨床上也已顯示一些成效的癌症治療方式。表皮生長因子受體(EGFR)是一個膜上受體型酪胺酸酶，在非小型細胞肺癌的癌化過程中扮演一個非常重要的致癌推手角色。雖然表皮生長因子受體抑制劑可以在一小部份帶有正常表皮生長因子受體基因的非小型細胞肺癌病患產生抗癌效果，然而這樣顯著的治療效果大部份只在帶有突變型表皮生長因子受體基因的非小型細胞肺癌病患才觀察到。一般說來，先不管表皮生長因子受體基因的形式如何，表皮生長因子受體抑制劑對大部

分的非小型細胞肺癌病患是無效的，即這些病患對表皮生長因子受體抑制劑具有內生性抗藥性；然而即使一開始對這些抑制劑能產生反應，但治療一段時間後，這些肺癌病患最終還是會對這些藥物產生抗藥性。不管病人是哪種抗藥性類型，這些抗藥性的產生其實都會限制了表皮生長因子受體抑制劑在臨床上的應用。因此，若能深入瞭解目前一些可能會影響表皮生長因子受體抑制劑治療成效的機轉，這不但將有助於改善往後這些抑制劑在臨床上的治療效果，也或許在未來開發非小型細胞肺癌病患的治療藥物時能有所幫助。

關鍵字：非小型細胞肺癌、表皮生長因子受體、酪胺酸酶抑制劑、抗藥性

緒論

標靶治療，其原理主要是抑制主導癌症進程的致癌基因活性，進而達到抗癌效果的一種治療方式。在過去的十年裡，標靶治療已經慢慢被認可為可能是一種有效的方法來治癒癌症。表皮生長因子受體(EGFR)，又稱為 ErbB1 或 HER1，是一個分佈在細胞膜上的重要致癌基因且在許多癌症中都有觀察到其有過度表現情形[1]。表皮生長因子受體隸屬於 ErbB/HER 酪胺酸酶家族。一般來說，當表皮生長因子結合到表皮生長因子受體時，表皮生長因子受體會自己或和其它家族成員形成雙合體來活化下游訊息傳遞路徑，如 Raf-MEK-ERK 及 PI3K-Akt 等路徑，而這些路徑對癌細胞生存是非常重要的[2]。很多證據已顯示在許多癌症中，如非小型細胞肺癌，其癌化的過程常常與表皮生長因子受體異常表現或活性有關[1]。因此，表皮生長因子受體似乎是一個可能的抗癌藥物標的。由於表皮生長因子受體具有酪胺酸酶酵素活性，因此它的異常表現會導致下游訊息傳遞路徑不正常的被活化而使細胞異常增生[1]。基於上述考量，表皮生長因子受體抑制劑主要

的作用機轉即為抑制其酵素活性。目前臨床上臨床上一共有兩類表皮生長因子受體抑制劑：第一類是表皮生長因子受體抗體，藉由結合到表皮生長因子結合位置結合位置，進而使得表皮生長因子受體不能被活化；第二類則是小分子酪胺酸酶抑制劑，藉由結合到 ATP 結合位置來使得表皮生長因子受體不能被活化[3]。

目前有兩個表皮生長因子受體酪胺酸酶抑制劑，包括吉非替尼(ZD1839, Iressa®)及埃羅替尼(OSI-774, Tarceva®)核准使用於非小型細胞肺癌且有非常顯著治療效果[4, 5]。然而這樣顯著的效果通常只有當病人為東亞人種女性、沒有抽煙習慣且病理診斷為肺腺癌才比較容易觀察到；此外，這些顯著的治療效果也和病人是否具有突變型表皮生長因子受體基因有密切相關性[4, 6, 7]。而這些和治療效果有關的突變型表皮生長因子受體基因大多發生在第858位置胺基酸的突變及第746-750位置胺基酸的缺失[7]。似乎這些突變會改變表皮生長因子受體的結構的結構，進而增加吉非替尼或埃羅替尼結合到ATP結合位置的親和性，因而對表皮生長因子受體活性有很強的抑制作用；因此，這些突變位

置被認為可用來預測表皮生長因子受體抑制劑的療效，然而在非小型細胞肺癌中，大概只有不到兩成的病患具有這樣的突變[8]。此外，儘管這些肺癌病患帶有突變型表皮生長因子受體基因，在這些病患中，也大約有三成左右的病患不能對表皮生長因子受體抑制劑產生反應，意即仍有其他因子會造成對表皮生長因子受體抑制劑的內生性抗藥性[9-11]。雖然說大部份帶有正常表皮生長因子受體基因的非小型細胞肺癌對表皮生長因子受體抑制劑都沒反應，但是仍然有一小部份病患對此抑制劑是有反應的，只是最終也會產生抗藥性（後天性抗藥性）[4, 12-14]。不管病人是哪種抗藥性類型，這些抗藥性的產生其實都會限制了表皮生長因子受體抑制劑在臨床上的應用。為了改善這些藥物的治療效果，一定要試著解開構成這些抗藥性的機制。針對目前已知的抗藥性機制，分別進行下面說明：

1. Akt蛋白持續性活化

Akt蛋白對癌細胞存活來說是一個非常重要的致癌基因，Akt蛋白持續性的活化常常都會導致化學治療或放射線治療的抗藥性產生[15, 16]。在非小型細胞肺癌中，突變型表皮生長因子

受體會大大地活化Akt來維持癌細胞的存活[17]。假設Akt的活性並不是因為表皮生長因子受體活化而來，或者是Akt的活性是因為表皮生長因子受體與其他受體型酪胺酸酶共同活化而來，可想而知表皮生長因子受體抑制劑對這一類肺癌病患可能不會或頂多只能產生一點點治療效果。到目前為止，很多證據建立一個關聯性，即當非表皮生長因子受體造成Akt蛋白持續性的活化時，表皮生長因子受體抑制劑在這一類病患中是不會有療效的。以下的例子便是直接而非透過表皮生長因子受體來造成Akt活化：

A. KRAS 基因突變

Ras已知為一小型GTPase酵素且為表皮生長因子受體的下游蛋白。當表皮生長因子受體被活化後，就會導引Grb2及 Sos蛋白過來，進而刺激活化態Ras-GTP的形成，於是造成表皮生長因子受體下游訊息路徑的活化，包括Raf-MEK-ERK 以及 PI3K-Akt 等路徑。Ras家族一共有三個成員，根據來源命名如下：H-、N-及K-Ras[18]。而Ras蛋白的突變最常出現在第12、13及61胺基酸位置，這些位置的突變會使得Ras蛋白持續活化，進而參與在癌化過程[19]。在這些突變中，Ras蛋白第

12胺基酸位置的突變是最常在非小型細胞肺癌中觀察到[20]。當Ras因突變而不正常活化時，就不再受到表皮生長因子受體的控制了。因此，表皮生長因子受體抑制劑在具有突變型Ras的非小型細胞肺癌病患中就不會產生療效了。確實，臨床試驗的結果也顯示不管在具有正常或突變型Ras基因的非小型細胞肺癌病患中，Ras蛋白突變的有無和表皮生長因子受體抑制劑的療效有很大的相關性[21-25]。

B. 受體酪胺酸酶訊息路徑的替代活化

如同上面所述，假如Akt的活化是藉由其他受體酪胺酸酶，而非表皮生長因子受體的話，那麼表皮生長因子受體抑制劑在這一類病患中可能不會有療效。已有證據指出幾個受體酪胺酸酶可能參與在這個調控機制中。第一、Met受體酪胺酸酶，和它的配體-肝臟生長因子/分散因子具有高度親和力且在胚胎發育中扮演很重要的角色。它可以藉由活化PI3K-Akt 路徑來執行其抗凋亡功能。一旦Met不正常活化時，它將會促進癌化過程[26]。大約有22%具有突變型表皮生長因子受體基因的非小型細胞肺癌病患，當其慢慢對表皮生長因子受體抑制劑產生抗藥性時，便會發現這些病患體內的

Met有發生基因重覆的突變情形；這樣的突變會進一步造成Akt的代償性持續活化[12]。此外，也有文獻報導指出非經由基因重覆突變所造成的Met蛋白活化可能和帶有突變型表皮生長因子受體基因的非小型細胞肺癌對表皮生長因子受體抑制劑產生的內生性抗藥性有關[27-29]。第二、成纖維細胞生長因子受體，和它的配體-成纖維細胞生長因子在胚胎發育中扮演重要的角色。當這條訊息路徑發生失衡時，例如成纖維細胞生長因子受體或成纖維細胞生長因子蛋白過度表現，將會增加腫瘤血管新生作用進而促進腫瘤生長[30]。有報導指出特定的成纖維細胞生長因子受體及成纖維細胞生長因子會共同表現來扮演自泌素功能，進而導致非小型細胞肺癌對表皮生長因子受體抑制劑產生內生性抗藥性的相關性[31, 32]。第三、類胰島素生長因子受體-I，本身也是一個可藉由胰島素生長因子來活化Akt 路徑的調控因子。而此訊息路徑抑制劑，類胰島素生長因子結合蛋白，可與類胰島素生長因子受體-I 競爭和其配體的結合，進而負向地調控類胰島素生長因子受體-I的訊息路徑。類胰島素生長因子受體-I 或是類胰島素生長因子的過度表現或是

類胰島素生長因子結合蛋白的表現不足都將會導致類胰島素生長因子受體-I的訊息路徑不正常活化，進而參與在許多癌症，如非小型細胞肺癌的癌化過程中[33]。確實，在帶有正常表皮長因子受體基因的非小型細胞肺癌中，若其對表皮長因子受體抑制劑開始產生抗藥性時，就可以觀察到類胰島素生長因子結合蛋白-3有表現不足的現象[34]。此外，類胰島素生長因子受體-I在帶有突變型表皮長因子受體基因的非小型細胞肺癌中，若和表皮生長因子受體產生雙合體時，則會造成這些細胞對表皮長因子受體抑制劑產生內生性及外生性抗藥性機轉[35, 36]。至於其他受體酪胺酸酶訊息路徑，如血小板衍生的生長因子受體，都可能在對表皮生長因子受體抑制劑產生抗藥性機制中扮演角色[36]。

C. PTEN 的表現短少/PI3KCA突變

一般說來，Akt 活化的第一個步驟就是要跑到細胞膜上進行磷酸根轉移，而這個過程是受到PI3K 正向地及PTEN負向地嚴密調控。PI3K是一個由調控次單位p85及催化次單位p110所組成的異合體，一共可以形成三種亞型，分別為 α 、 β 及 γ 。藉由PTEN 的表現短少或PI3KCA催化次單位突變所

造成的Akt不正常活化都常常可在許多癌症，如非小型細胞肺癌癌化過程中觀察到[37]。雖然PI3KCA催化次單位突變在非小型細胞肺癌中比較少觀察到，但是這個突變也可能和對表皮長因子受體抑制劑不反應有關聯[38, 39]。值得一提的是，PTEN 的表現短少則是比較常觀察到且也和表皮長因子受體抑制劑的內生性及後天性抗藥性有關[40-43]。此外，Akt 本身的突變也值得去評估是否和表皮生長因子受體抑制劑在非小型細胞肺癌中產生抗藥性機制有關。

2. EML4-ALK 轉位融合

Soda及他的同事首先指出ALK4會和EML4 在非小型細胞肺癌中發生轉位突變而發生融合，進而給予EML4-ALK命名[44]。如同突變型表皮生長因子受體所扮演的角色，EML4-ALK在非小型細胞肺癌中獲得持續性酵素活性可藉由與EML4發生效合作用及作為治癌推動者[45]。ALK，又稱為CD246，是對大腦發展所需的一個受體酪胺酸酶[46]。在一些癌症類型的癌化過程中，ALK 也許需要經過基因突變、基因重覆作用及染色體轉位；在這些突變中，染色體轉位是最常發生的，到目前為止，在癌症中已經

有一些因染色體轉位造成基因融合的ALK突變被發現，例如EML4-ALK及TPM4-ALK。有趣的是，EML4-ALK突變似乎是只在非小型細胞肺癌中被發現且這樣的突變佔了非小型細胞肺癌病患數約5% [47-49]。更重要的是，具有ALK的染色體轉位突變的肺癌病患幾乎都沒有表皮生長因子受體及KRAS基因突變，由此可知，ALK基因突變也是除了表皮生長因子受體及KRAS基因突變外，另一個生物標記可用來篩選病患適合哪種抗癌治療[50]。目前臨床上已經有ALK酵素抑制劑crizotinib可供使用且確實在具有ALK基因突變的非小型細胞肺癌中有不錯的臨床成效[51]。因此，目前有很多的研究正在致力於探討是否除了表皮生長因子受體抑制劑外，ALK酵素抑制劑也可能成為一個有效的非小型細胞肺癌抗癌藥物；除此之外，這些研究也要探討未來ALK酵素抑制劑可能發生的抗藥性機制。

3. ABC轉運蛋白的表現

多重抗藥性是化學治療抗藥性中很重要的一個機制，而這個機制也大大限制了化學治療在臨床上的應用。ABC轉運蛋白家族在這多重抗藥性機制中扮演非常重要的角色。它本身

的功能就是將一些代謝物或是有毒物質等帶到體外做排除；在這個家族中，ABCB1(又稱做MDR1或Pgp)及ABCG2(又稱做BCRP或MXR)是最常見也最重要[52]。有趣的是，這些轉運蛋白也被報導可以將表皮生長因子受體抑制劑排出體外[53]，並且可能參與在表皮生長因子受體抑制劑抗藥性機制中。我們之前的研究已經發現當癌細胞對表皮生長因子受體抑制劑產生抗藥性時，則ABCG2蛋白表現會被誘導出來[54]；同樣地，Usuda等學者也觀察到和我們類似的結果，即在具有正常表皮生長因子受體基因的非小型細胞肺癌病患中，若其對表皮生長因子受體抑制劑產生抗藥性時，則可偵測到ABCG2蛋白表現[55]。抑制ABCG2蛋白轉運活性則可促使非小型細胞肺癌病患對表皮生長因子受體抑制劑有較高的敏感性[54]；ABCG2蛋白除了在後天性抗藥性機制中扮演角色外，它的表現也會影響肺癌細胞對表皮生長因子受體抑制劑的內生性抗藥性[54, 56]。雖然在我們先前研究中這樣的機制並沒在具有突變型表皮生長因子受體基因的非小型細胞肺癌病患中觀察到，但是仍有其他研究報導指出若讓具有突變型表皮生長因子受體基因的

非小型細胞肺癌細胞表現更多ABCG2蛋白時，則這些細胞對表皮生長因子受體抑制劑的敏感性會變差[57, 58]。這些結果都強力指出不管表皮生長因子受體基因形式如何，ABCG2蛋白的表現就是會影響表皮生長因子受體抑制劑的抗癌效果。既然ABCG2蛋白表現會造成化學治療及表皮生長因子受體抑制劑抗藥性，那麼就要審慎考慮表皮生長因子受體抑制劑可能產生的療效當非小型細胞肺癌病患之前已經產生化學治療抗藥性。

4. 突變型表皮生長因子受體產生的次突變

當初在探討具有突變型表皮生長因子受體基因的非小型細胞肺癌對表皮生長因子受體抑制劑產生的抗藥性機制時，就發現這樣的抗藥性機制產生是因為這些突變型表皮生長因子受體基因又發生了次突變，而次突變常常發生在表皮生長因子受體第790胺基酸位置；此外，有大約一半的病患就是因為這個次突變因而產生抗藥性[59-61]。因此，第790胺基酸位置被認為是一個守門員，可決定表皮生長因子受體抑制劑結合到ATP結合位置的親和性，即當這個位置發生突變時，就會減少表皮生長因子受體抑制劑結合

到ATP結合位置，使得非小型細胞肺癌對表皮生長因子受體抑制劑漸漸產生抗藥性[62]。雖然有報導指出這個位置的突變不一定是因為抗藥性誘發出來，但是這個位置的突變確實可能會影響病人在給予表皮生長因子受體抑制劑治療後的存活度[63]。值得一提的是，這個位置的次突變也可能在具有正常表皮生長因子受體基因的非小型細胞肺癌病患中觀察到並且也和表皮生長因子受體抑制劑內生性抗藥性有關[64]。另外，除了第790胺基酸位置發生次突變外，第761胺基酸位置也可能發生次突變並且也和表皮生長因子受體抑制劑抗藥性有關[59]。

總結

雖然表皮生長因子受體抑制劑為非小型細胞肺癌病患帶來一線生機，然而抗藥性的產生卻是一件很嚴重的問題且會限制了這些抑制劑在臨床上的使用。唯有當我們透徹瞭解這些藥物是因為何種機制產生抗藥性時，我們才可能順勢發展替代療法來克服抗藥性問題。例如，當抗藥性是因為其他受體酪胺酸酶代償性被活化而產生時，那麼將這些活化的受體酪胺酸酶活性抑制時，則可克服抗藥性問題。

現在已經要慢慢進入到所謂的個人化醫療時代，只有當我們能找出更多的生物標記時，我們才能準確篩檢出哪些非小型細胞肺癌病患會對表皮生長因子受體抑制劑產生有效的藥物反應；此外，替代療法也能夠進一步被發展當我們知道造成的抗藥性機轉為何。因此，通盤的瞭解這些會影響標靶治療療效的因子不但將會有助於我們改善這些標靶治療藥物於臨床上的應用，並且也能使得這些藥物發揮它們最大效益。

參考文獻

- [1] J. Downward (2003), Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy, *Nat Rev Cancer*, vol. 3, pp. 11-22.
- [2] C.L. Arteaga (2001), The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia, *J Clin Oncol*, vol. 19, pp. 32S-40S.
- [3] F. Ciardiello and G. Tortora (2008), EGFR antagonists in cancer treatment, *N Engl J Med*, vol. 358, pp. 1160-1174.
- [4] W. Pao, et al. (2004), EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 101, pp. 13306-13311.
- [5] G. Giaccone and J.A. Rodriguez (2005), EGFR inhibitors: what have we learned from the treatment of lung cancer?, *Nat Clin Pract Oncol*, vol. 2, pp. 554-561.
- [6] J.G. Paez, et al. (2004), EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy, *Science*, vol. 304, pp. 1497-1500.
- [7] T.J. Lynch, et al. (2004), Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib, *N Engl J Med*, vol. 350, pp. 2129-2139.
- [8] G.J. Riely, et al. (2006), Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib, *Clin Cancer Res*, vol. 12, pp. 839-844.
- [9] A.Y. Chang (2008), The role of gefitinib in the management of Asian patients with non-small cell lung cancer, *Expert Opin Investig Drugs*, vol. 17, pp. 401-411.

- [10] A. Inoue, et al. (2006), Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 3340-3346.
- [11] K. Yoshida, et al. (2007), Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer, *J Thorac Oncol*, vol. 2, pp. 22-28.
- [12] J.A. Engelman, et al. (2007), MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling, *Science*, vol. 316, pp. 1039-1043.
- [13] J.A. Engelman, et al. (2005), ErbB-3 mediates phosphoinositide 3-kinase activity in gefitinib-sensitive non-small cell lung cancer cell lines, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 102, pp. 3788-3793.
- [14] C.L. Arteaga (2007), HER3 and mutant EGFR meet MET, *Nat Med*, vol. 13, pp. 675-677.
- [15] W.C. Huang and M.C. Hung (2009), Induction of Akt activity by chemotherapy confers acquired resistance, *J Formos Med Assoc*, vol. 108, pp. 180-194.
- [16] J. Bussink, A.J. van der Kogel, and J.H. Kaanders (2008), Activation of the PI3-K/AKT pathway and implications for radioresistance mechanisms in head and neck cancer, *Lancet Oncol*, vol. 9, pp. 288-296.
- [17] R. Sordella, et al. (2004), Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways, *Science*, vol. 305, pp. 1163-1167.
- [18] A.D. Cox and C.J. Der (2002), Ras family signaling: therapeutic targeting, *Cancer Biol Ther*, vol. 1, pp. 599-606.
- [19] N. Saxena, et al. (2008), RAS: target for cancer therapy, *Cancer Invest*, vol. 26, pp. 948-955.
- [20] P.J. Roberts, et al. (2010), Personalized medicine in non-small-cell lung cancer: is KRAS a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy?, *J Clin Oncol*, vol. 28, pp. 4769-4777.
- [21] W. Pao, et al. (2005), KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib, *PLoS Med*, vol. 2, pp. e17.
- [22] N. van Zandwijk, et al. (2007), EGFR and KRAS mutations as criteria for

treatment with tyrosine kinase inhibitors: retro- and prospective observations in non-small-cell lung cancer, *Ann Oncol*, vol. 18, pp. 99-103.

[23] E. Massarelli, et al. (2007), KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer, *Clin Cancer Res*, vol. 13, pp. 2890-2896.

[24] M. Takeda, et al. (2010), De novo resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive patients with non-small cell lung cancer, *J Thorac Oncol*, vol. 5, pp. 399-400.

[25] S.W. Han, et al. (2006), Optimization of patient selection for gefitinib in non-small cell lung cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and Akt phosphorylation, *Clin Cancer Res*, vol. 12, pp. 2538-2544.

[26] D. Tulasne and B. Foveau (2008), The shadow of death on the MET tyrosine kinase receptor, *Cell Death Differ*, vol. 15, pp. 427-434.

[27] E. Benedettini, et al. (2010), Met activation in non-small cell lung cancer

is associated with de novo resistance to EGFR inhibitors and the development of brain metastasis, *Am J Pathol*, vol. 177, pp. 415-423.

[28] L.V. Sequist, et al. (2008), First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations, *J Clin Oncol*, vol. 26, pp. 2442-2449.

[29] S. Yano, et al. (2008), Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations, *Cancer Res*, vol. 68, pp. 9479-9487.

[30] J. Wesche, K. Haglund, and E.M. Haugsten (2011), Fibroblast growth factors and their receptors in cancer, *Biochem J*, vol. 437, pp. 199-213.

[31] S.A. Kono, et al. (2009), The fibroblast growth factor receptor signaling pathway as a mediator of intrinsic resistance to EGFR-specific tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer, *Drug Resist Updat*, vol. 12, pp. 95-102.

[32] S. Thomson, et al. (2008), Kinase switching in mesenchymal-like non-small cell lung cancer lines contributes to EGFR

inhibitor resistance through pathway redundancy, *Clin Exp Metastasis*, vol. 25, pp. 843-854.

[33] E.J. Gallagher and D. LeRoith (2011), Minireview: IGF, Insulin, and Cancer, *Endocrinology*, vol. 152, pp. 2546-2551.

[34] M. Guix, et al. (2008), Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer cells is mediated by loss of IGF-binding proteins, *J Clin Invest*, vol. 118, pp. 2609-2619.

[35] F. Morgillo, et al. (2006), Heterodimerization of insulin-like growth factor receptor/epidermal growth factor receptor and induction of survivin expression counteract the antitumor action of erlotinib, *Cancer Res*, vol. 66, pp. 10100-10111.

[36] K.S. Nguyen, S. Kobayashi and D.B. Costa (2009), Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway, *Clin Lung Cancer*, vol. 10, pp. 281-289.

[37] C. Raimondi and M. Falasca (2011), Targeting PDK1 in cancer, *Curr Med Chem*, vol. 18, pp. 2763-2769.

[38] Y. Samuels, et al. (2004), High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers, *Science*, vol. 304, pp. 554.

[39] V. Ludovini, et al. (2011), Phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha and KRAS mutations are important predictors of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer, *J Thorac Oncol*, vol. 6, pp. 707-715.

[40] Y. Kokubo, et al. (2005), Reduction of PTEN protein and loss of epidermal growth factor receptor gene mutation in lung cancer with natural resistance to gefitinib (IRESSA), *Br J Cancer*, vol. 92, pp. 1711-1719.

[41] J.A. Engelman and P.A. Janne (2008), Mechanisms of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer, *Clin Cancer Res*, vol. 14, pp. 2895-2899.

[42] C. Yamamoto, et al. (2010), Loss of PTEN expression by blocking nuclear translocation of EGR1 in gefitinib-resistant lung cancer cells harboring

epidermal growth factor receptor-activating mutations, *Cancer Res*, vol. 70, pp. 8715-8725.

[43] K. Okamoto, et al. (2012), Overcoming Erlotinib Resistance in EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Targeting Survivin, *Mol Cancer Ther*, vol. 11, pp. 204-213.

[44] M. Soda, et al. (2007), Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer, *Nature*, vol. 448, pp. 561-566.

[45] I.B. Weinstein and A. Joe (2008), Oncogene addiction, *Cancer Res*, vol. 68, pp. 3077-3080; discussion 3080.

[46] T. Reiff, et al. (2011), Midkine and Alk signaling in sympathetic neuron proliferation and neuroblastoma predisposition, *Development*, vol. 138, pp. 4699-4708.

[47] Y.L. Choi, et al. (2008), Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer, *Cancer Res*, vol. 68, pp. 4971-4976.

[48] E.L. Kwak, et al. (2010), Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med*, vol. 363, pp. 1693-1703.

[49] S.J. Rodig, et al. (2009), Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population, *Clin Cancer Res*, vol. 15, pp. 5216-5223.

[50] X. Zhang, et al. (2010), Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression, *Mol Cancer*, vol. 9, pp. 188.

[51] S.H. Ou (2011), Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond, *Drug Des Devel Ther*, vol. 5, pp. 471-485.

[52] M.M. Gottesman, T. Fojo, and S.E. Bates (2002), Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters, *Nat Rev Cancer*, vol. 2, pp. 48-58.

[53] Y. Nakamura, et al. (2005), Gefitinib ("Iressa", ZD1839), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, reverses breast cancer resistance protein/ABCG2-mediated drug resistance, *Cancer*

Res, vol. 65, pp. 1541-1546.

[54] Y.J. Chen, et al. (2011), Elevated BCRP/ABCG2 expression confers acquired resistance to gefitinib in wild-type EGFR-expressing cells, *PLoS One*, vol. 6, pp. e21428.

[55] J. Usuda, et al. (2007), Breast cancer resistance protein (BCRP) affected acquired resistance to gefitinib in a "never-smoked" female patient with advanced non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, vol. 58, pp. 296-299.

[56] W.C. Huang, et al. (2011), Nuclear translocation of epidermal growth factor receptor by Akt-dependent phosphorylation enhances breast cancer-resistant protein expression in gefitinib-resistant cells, *J Biol Chem*, vol. 286, pp. 20558-20568.

[57] K. Katayama, et al. (2009), Pharmacological interplay between breast cancer resistance protein and gefitinib in epidermal growth factor receptor signaling, *Anticancer Res*, vol. 29, pp. 1059-1065.

[58] Y. Sugimoto, et al. (2005), Breast cancer resistance protein: molecular target for anticancer drug resistance and

pharmacokinetics/pharmacodynamics, *Cancer Sci*, vol. 96, pp. 457-465.

[59] M.N. Balak, et al. (2006), Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors, *Clin Cancer Res*, vol. 12, pp. 6494-6501.

[60] S. Kobayashi, et al. (2005), EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib, *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 786-792.

[61] T. Kosaka, et al. (2006), Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib, *Clin Cancer Res*, vol. 12, pp. 5764-5769.

[62] C.H. Yun, et al. (2008), The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 105, pp. 2070-2075.

[63] S. Maheswaran, et al. (2008), Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells, *N Engl J Med*, vol. 359, pp. 366-377.

[64] H.J. Chen, et al. (2009),

Clinicopathologic and molecular features of epidermal growth factor receptor T790M mutation and c-MET amplification in tyrosine kinase inhibitor-resistant Chinese non-small cell lung cancer, *Pathol Oncol Res*, vol. 15, pp. 651-658.



淺談肺炎鏈球菌疫苗



蔡鳳穎

義守大學健康管理學系副教授

肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)又稱為肺炎雙球菌，肺炎鏈球菌引發的相關疾病是全球孩童健康的一大威脅，根據世界衛生組織的調查，世界上約有120萬小於2歲的兒童死於肺炎鏈球菌感染，主要死因多是肺炎；這種革蘭氏陽性的雙球菌或鏈球菌平常潛伏在人的鼻腔內，因其外層的莢膜多醣體具有抗原性，可保護菌株免於被巨噬細胞等吞食，這使得細菌更具致病力，一旦感冒或是免疫力降低，快速複製的肺炎鏈球菌能從呼吸道或血液入侵器官引起多種侵襲性疾病，輕則如中耳炎、鼻竇炎等，嚴重則會造成肺炎、腦膜炎、敗血症、菌血症等致死率高的重症，甚至造成死亡，部分兒童痊癒後仍有癲癇、智障、聽力障礙等終身後遺症問題，2歲以下的嬰幼兒因抵抗力

較差、病毒侵襲力快，是感染肺炎鏈球菌的高危險群。

在歐美國家，肺炎鏈球菌是最常見的社區型肺炎致病因子，未實施疫苗接種時，美國每年肺炎鏈球菌約造成50萬個肺炎病例、5萬個敗血症病例、3千個腦膜炎病例、700萬個中耳炎病例和4萬個死亡病例，發生率為每十萬人中約15-30名，其中2歲以下孩童的發生率為每十萬人中約160名，估計每年約有1萬7千例的幼童，因肺炎鏈球菌而引起侵襲性疾病，其中肺炎致死率為5-7%、菌血症/敗血症致死率為20%、腦膜炎致死率高達30%。近年來雖然抗生素能有效的用來治療肺炎鏈球菌的感染，但是長期廣泛的使用抗生素後，肺炎鏈球菌逐漸產生抗藥性。因此國際上傾向以施打疫苗來預防感染，接種疫苗不僅對於抵抗力較

差的嬰幼兒而言可提高其免疫力，且疫苗的接種也有助降低感染後發病的機會及減輕症狀，不易產生嚴重的併發症，因此世界衛生組織公開呼籲各國政府應儘速將肺炎鏈球菌疫苗列為國家接種計畫。2000年疫苗上市後，美國針對年滿2個月的嬰幼兒全面接種肺炎鏈球菌7價結合型疫苗後，藉統計資料比較疫苗接種前、接種後之成效，發現2歲以下嬰幼兒因肺炎鏈球菌而導致住院比率下降39%，其肺炎鏈球菌發生率也下降78%，不僅如此，疫苗的全面推行產生群體免疫效益，致使整體族群的疾病盛行率都連帶下降。

每當秋冬之際，小兒科醫師及專家們總是呼籲嬰幼兒接種肺炎鏈球菌疫苗，除了提高嬰幼兒的保護力外，更重要的是台灣的肺炎鏈球菌抗藥性問題日益嚴重，過去的研究顯示：台灣兒童鼻咽部有肺炎鏈球菌的比率約為近20%，而具有多重抗藥性的菌株超過90%以上，肺炎鏈球菌引起的疾病嚴重近幾年似乎增加，如壞死性肺炎、肺膿瘍、膿胸、急性呼吸窘迫症候群等，目前幾乎沒有一個抗生素能保證在短時間內挽回所有嚴重肺炎鏈球菌感染者的性命，在此情況下，注射疫

苗就成為很重要的步驟。肺炎鏈球菌7價結合型疫苗於2005年10月於台灣上市，在健兒門診作宣導，由於結合型疫苗費用較高，故當初並未納入常規疫苗之施打，所以一般接種率不高，低收入戶更無法負擔。但疫苗雖貴但多數醫師均認為值得，也呼籲政府能重視此疫苗並將此納入常規，因為幼兒因肺炎鏈球菌產生併發症後所需的住院費用(或是加護病房費用)是施打疫苗的3-5倍。為了減少幼童感染肺炎鏈球菌導致肺炎、敗血症及腦膜炎等嚴重併發症甚或死亡的機率，疾病管制署自民國102年3月導入10價及13價兩種結合型肺炎鏈球菌疫苗，並於今年(民國103年)1月起擴大提供1-5歲幼童接種，來提升幼童免疫保護力。這幾年相關的實證研究也顯示疫苗的施打可以減低孩童鼻咽部的帶菌率，大幅減少侵襲性的感染和相關住院率。

疫苗的研發及施打對公共衛生及人群健康有著極重大的貢獻，儘管目前只有天花成功地從世界上消失，但在許多疾病上，在實施疫苗接種後，發生的數量及因疾病而產生的相關併發症大幅減少，疫苗的施打可以有效節省社會成本且疫苗的全面推行產生的群體免疫效益使整個族群的疾病盛

行率都會下降，小兒科黃璫寧醫師曾經這樣描述疫苗：疫苗的作用並不是用「人類所發明的方法來治療疾病」，而是遵循著上帝原始的設計，也就是藉由我們身體裡主動產生的免疫力，來對抗疾病。藉由接種疫苗來預防疾病已是未來的趨勢，現正值秋冬之際，是各種傳染性疾病活躍的時機，父母須多多留意家中嬰幼兒接種疫苗的時間表，才能免除肺炎鏈球菌對家中孩子的健康威脅。



預測牙周膜韌帶整體之力量-位移關係：體外實驗與有限元素分析



林鼎勝

義守大學醫學工程學系助理教授

摘要

本研究的目的是評估利用micro-CT(微米級電腦斷層掃描造影系統)來量測牙周膜韌帶的生物力學行為的可行性。我們利用一個自製的力量-位移量測裝置，在micro-CT的環境中量測豬小白齒的力量-位移關係並同步獲得斷面影像，來重建三維網格模型並分析推估其生物力學特性。由結果顯示實驗與模擬預測有一致性的結果，利用非破壞性micro-CT作為量測牙周膜韌帶之生物力學特性是可行的。使用超彈性(hyperelastic)性質模擬牙周膜韌帶有良好的預測結果。

前言

牙周膜韌帶(periodontal ligament, PDL)在牙科生物力學中扮演一個決定性的角色。PDL連接牙齒和齒槽骨，可吸收咬合力量的衝擊以及形成和再吸收齒槽骨來使得牙齒發生移動。因此對於牙齒矯正和口腔修復來說，PDL的生物力學特性是非常重要的。矯正治療是一個反覆和耗時的過程，在此期間牙齒將逐漸移動到其預期的位置。牙齒移動的生理機制主要是依賴PDL受到矯正力量施加時所造成的反應。

雖然PDL的重要性是顯而易見的，但其生物力學行為仍不清楚。Toms等人[1]將白齒進行橫向薄切片，利用這樣的試片進行剪切試驗，他們的

結果顯示了PDL的力學反應是非等向性的。Dorow等人[2]設計一組量測裝置，測試豬前牙在不同應變速率下的力學響應，其結果說明PDL會隨著應變速率的改變而具有不同的非線性遲滯現象。Natali等人[3]設計了一種雷射光學系統來測量小型豬的白齒，結果發現PDL的施力與位移關係為非線性的。然而，這些研究只顯示了PDL的單純機械特徵。

迄今為止，由於PDL不能使用非破壞性的方法評估應力 - 應變關係，因此各種數值分析模型成為估計PDL生物力學行為的另一種方法。PDL的線狀彈性行為雖然已被先前文獻廣泛地報導，但其楊氏係數的範圍差異從0.07 MPa至1750 MPa[4]不等，即便如此，大多數研究仍因為使用上簡單方便，而將PDL假設為線性彈性。然而，一些研究指出PDL的彈性特性是非線性的[5-7]。因此，另一種根據以力學能為基礎的力學方程式，稱為超彈性(hyperelastic)[8-10]，開始被應用到PDL的力學模擬上，但是超彈性模型的選擇以及參數設定不僅不容易，更會直接影響PDL力學反應的模擬結果。

微米級電腦斷層掃描造影系統(micro-CT)在近年來被廣為應用在牙科

生物力學中，可以準確的觀察組織的微觀結構與變化情形。因此本研究嘗試利用micro-CT來量測PDL的生物力學性質，同時利用超彈性力學模型來模擬驗證。

實驗方法

實驗中為了能夠即時記錄牙齒的力量與位移，本研究特別設計了一個量測裝置，可以放於micro-CT中，控制牙齒的位移並記錄所承受之力量(圖1)。量測裝置包括：螺旋測微器(Model No. 103-137, Mitutoyo Corporation., Japan)，可控制位移量，靈敏度0.01 mm；萬向接頭(JA20-8-125 floating joint; SMC Corporation, IN, USA)，可確保施力方向為單一方向；荷重元(MDB-50; Transducer Techniques, CA, USA)，可記錄施力大小；線性滑軌(IKO LWL9 B; Nippon Thompson Co., Ltd., Japan)，可維持荷重元與螺旋測微器保持相同方向，並且使小白齒僅受軸向拉力或壓力；夾持器具，可固定牙齒試件，並且施加力量。整套量測裝置可以放入micro-CT的掃描空間中，可同步紀錄力量並利用影像重建量測位移。

實驗選用豬的小白齒作為試件，去除周邊軟組織之後，保留齒槽骨、

PDL與牙齒。齒槽骨與牙齒為了固定於夾持器具上，各鑽出3 mm孔洞。利用螺旋測微器拉動小白齒，位移量分別為0.17 mm、0.34 mm、0.60 mm、0.84 mm及1.28 mm，同時記錄此時所承受之拉力量值大小。同時進行電腦斷層掃描(SkyScan 1076; Bruker-MicroCT, Belgium)，獲得斷面影像以進行後續模型重建。真實的牙齒位移量是由受力前後之斷面影像，經由醫學影像處理軟體(Mimics v15.01; Materialise, Belgium)重建出三維模型(stereolithography, STL model)，利用牙齒與齒槽骨上的孔洞作為對位基準，經過比對齒槽骨與牙齒後，可知此兩構造變形量甚小，因此位移量可完全反映PDL的力學表現，計算後獲得一4×4轉換矩陣，可作為位移量之結果(圖2)。

將先前所建立之三維實體模型輸入至有限元素分析軟體(ANSYS; ANSYS, Inc., Canonsburg, PA, USA)中進行網格化(圖3)。本研究採用10節點之四面體元素進行分割，所有材料均假設為均質，等向性之線性彈性材料，其中小白齒與齒槽骨之楊氏係數為22000 MPa及1200 MPa，波松氏比均假設為0.3；而PDL則假設為超彈性材料(三參數

Mooney–Rivlin力學模型)。其方程式如下：

$$W = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + C_{01}(\bar{I}_2 - 3) + C_{11}(\bar{I}_1 - 3)(\bar{I}_2 - 3) + \frac{1}{d}(J - 1)^2$$

其中， C_{10} 、 C_{01} 及 C_{11} 為材料參數， d 為材料不可壓縮參數， $\bar{I}_1$ 與 $\bar{I}_2$ 為第一與第二軸差應變不變量。初始猜值根據先前文獻[11]輸入，並與實驗結果比對，找出適當參數值。將模型中齒槽骨孔洞位移量假設為0，同時根據實驗結果施加軸向外力於牙齒孔洞上之節點。使用嘗試錯誤(trial-and-error)法反覆疊代後，找出與實驗結果相符合的參數組合。

結果與討論

由模型疊加後計算轉換矩陣之結果可以發現，施力前後牙齒幾乎沒有發生旋轉現象，且位移量幾乎完全只發生在軸向(牙冠-牙根方向)，因此矩陣之位移將取代螺旋測微器所給予之位移量，作為力量-位移曲線圖之用。疊代過程中發現 C_{11} 和 d 對結果的影響甚大，最後找出材料參數分別為： $C_{10} = 1 \times 10^{-5}$ MPa， $C_{01} = 1 \times 10^{-5}$ MPa， $C_{11} = 0.1$ MPa及 $d = 4$ 。圖4表示有限元素分析與實驗位移結果之線性迴歸分析，其決定係數為0.98。

先前研究中，多數採用切片試件來進行PDL量測，本研究採用整顆牙齒進行實驗，可獲得PDL整體之力學行為。同時，本研究設計了一個特製的量測器具，能夠在micro-CT中同步量測力量，並藉由斷面影像推估位移結果，這個自製的量測器具可以在體外設立一個與PDL實際於口腔內受力之類似環境。同時，由圖4之迴歸分析結果可以知道，使用超彈性力學性質之PDL模擬結果，所預測之位移量與實驗所獲得之結果有相當程度的一致性，由此也可以證明本研究所使用之方法可以用來預測PDL整體之力學行為，而非切片試件所呈現之局部力學行為。本研究所預測之超彈性力學參數，與先前研究結果有所出入，可能的原因是因為先前研究使用的是局部牙齒切片而非本研究所使用之完整PDL試件。

目前研究中之PDL力學特性，僅能解釋受力後到達穩定狀態之結果，因完整電腦斷層掃描時間需耗時約30分鐘，因此PDL於高應變速率下之力學行為於本研究中並未討論。此外，分析模型中牙齒的細部內部結構並未完整模擬，因此結果將與真實牙體受力情形有所誤差。本研究中僅使用一顆

豬小白齒，因豬隻之間仍存在個體差異，因此尚須要更多試件加以驗證超彈性之力學參數是否正確。

結論

使用微米級電腦斷層掃描造影系統(micro-CT)可以執行非破壞性量測，同時也能夠獲得PDL的生物力學行為。使用超彈性力學性質來模擬PDL，可以獲得不錯的力量-位移的模擬結果。

參考文獻

- [1] S. R. Toms, J. E. Lemons, A. A. Bartolucci, and A.W. Eberhardt (2002), Nonlinear stress-strain behavior of periodontal ligament under orthodontic loading, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, vol. 122, pp. 174-179.
- [2] C. Dorow, N. Krstin, and F-G Sander (2003), Determination of the mechanical properties of the periodontal ligament in a uniaxial tensional experiment, *Journal of Orofacial Orthopedics*, vol. 64, pp. 100-107.
- [3] A.N. Natali, E.L. Carniel, P.G. Pavan, C. Bourauel, A. Ziegler, and L. Keilig, (2007) Experimental-numerical analysis

of minipig's multi-rooted teeth, *Journal of Biomechanics*, vol. 40, pp. 1701-1708.

[4] J.S. Rees and P.H. Jacobsen (1997), Elastic modulus of the periodontal ligament. *Biomaterials*, vol. 18, pp. 995-999.

[5] A. Kavarizadeh, C. Bourauel, and A. Jager (2003), Experimental and numerical determination of initial tooth mobility and material properties of the periodontal ligament in rat molar specimens, *The European Journal of Orthodontics*, vol. 25, pp. 569-578.

[6] M. Poppe, C. Bourauel, and A. Jager (2002), Determination of the elasticity parameters of the human periodontal ligament and the location of the center of resistance of single-rooted teeth a study of autopsy specimens and their conversion into finite element models, *Journal of Orofacial Orthopedics*, vol. 63, pp. 358-370.

[7] A. Ziegler, L. Keilig, A. Kavarizadeh, A. Jager, and C. Bourauel (2005), Numerical simulation of the biomechanical behaviour of multi-rooted teeth, *The European Journal of Orthodontics*, vol. 27, pp. 333-339.

[8] L. Qian, M. Todo, Y. Morita, Y. Matsushita, and K. Koyano (2009), Deformation analysis of the periodontium considering the viscoelasticity of the periodontal ligament, *Dental Materials*, vol. 25, pp. 1285-1292.

[9] A. N. Natali, P. G. Pavan, and C. Scarpa (2004), Numerical analysis of tooth mobility: formulation of a non-linear constitutive law for the periodontal ligament, *Dental Materials*, vol. 20, pp. 623-629.

[10] S. A. Wood, D. S. Strait, E. R. Dumont, C. F. Ross and I. R. Grosse (2011), The effects of modeling simplifications on craniofacial finite element models: the alveoli (tooth sockets) and periodontal ligaments, *Journal of Biomechanics*, vol. 44, pp. 1831-1838.

[11] A. N. Natali, P. G. Pavan, E. L. Carniel, and C. Dorow (2004), Viscoelastic response of the periodontal ligament: an experimental–numerical analysis, *Connective Tissue Research*, vol. 45, pp. 222-230.

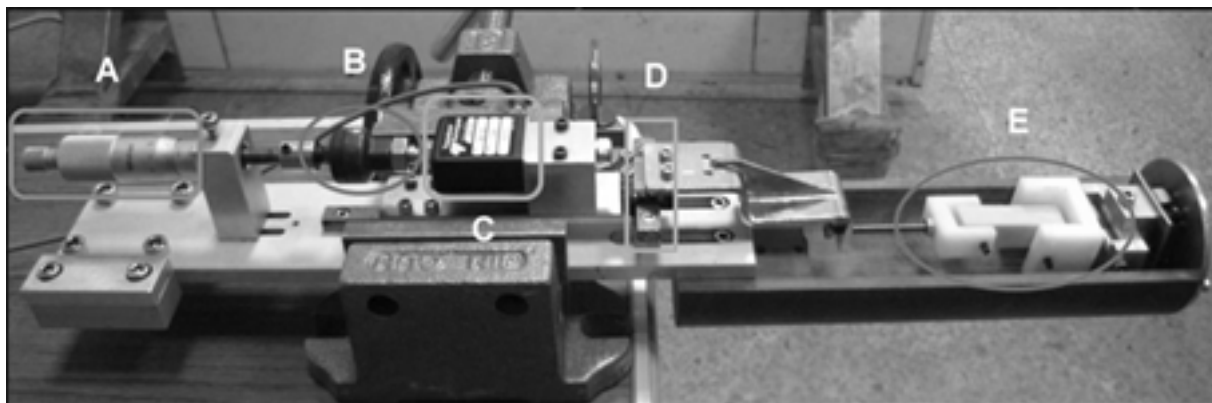


圖 1、自製之量測裝置。(A) 螺旋測微器；(B) 萬向接頭；(C) 荷重元；(D) 線性滑軌；(E) 夾持器具。

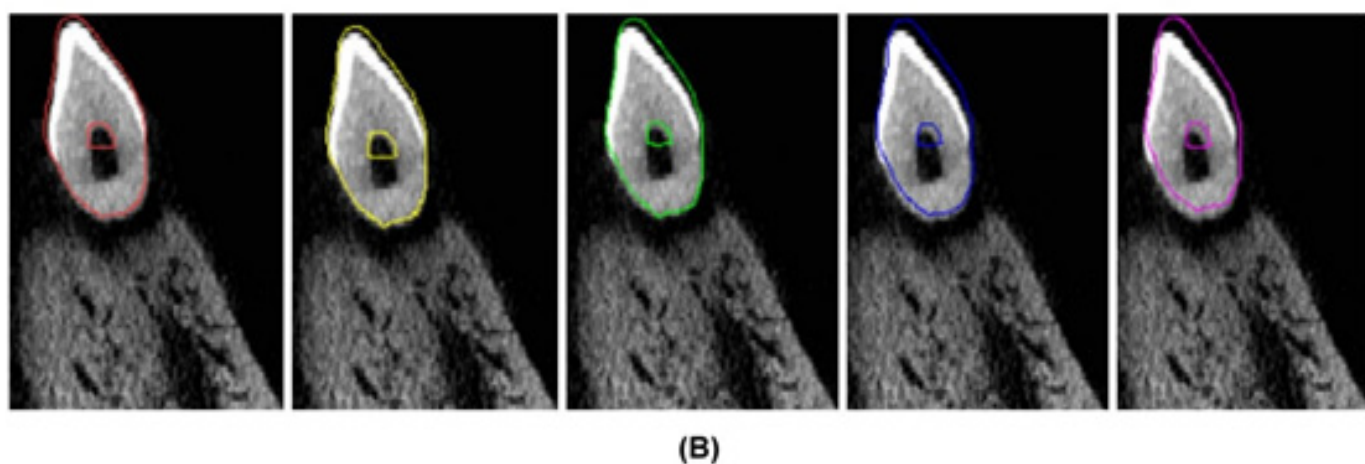
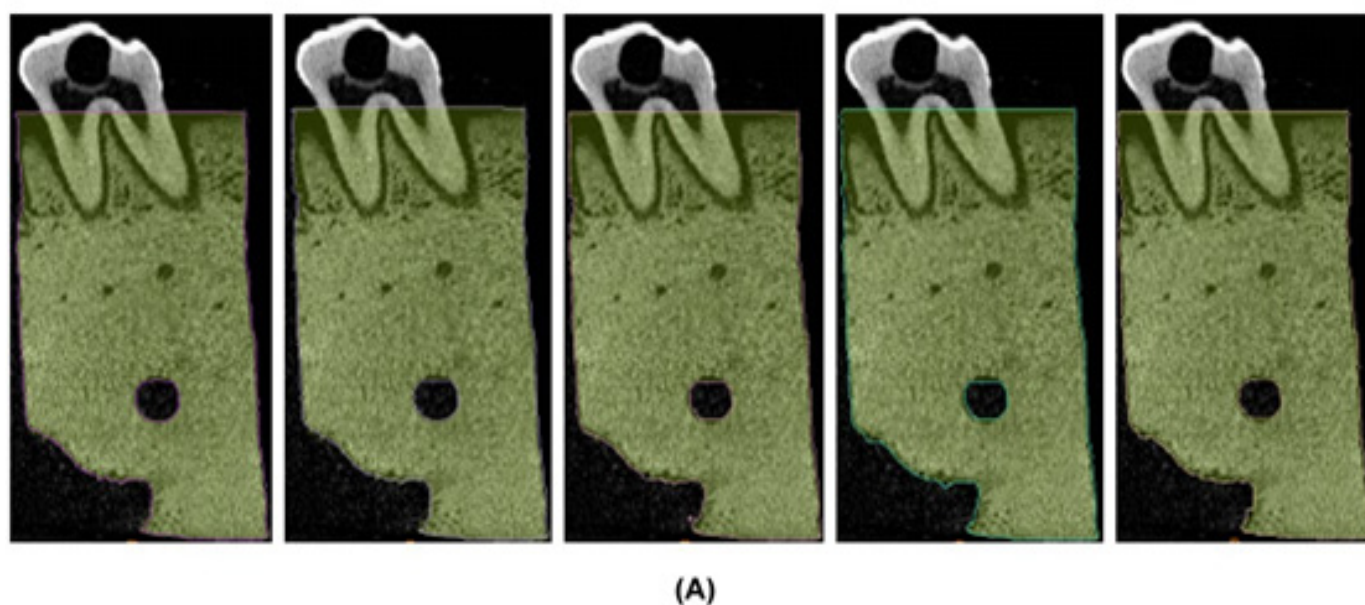


圖 2、(A) 齒槽骨及 (B) 小白齒 STL 影像重建後之對位結果 (施加位移量由左到右，分別為 0.17 mm, 0.34 mm, 0.60 mm, 0.84 mm 及 1.28 mm)。背景影像為施力前之影像，有顏色的輪廓為施力後之重建影像疊加。

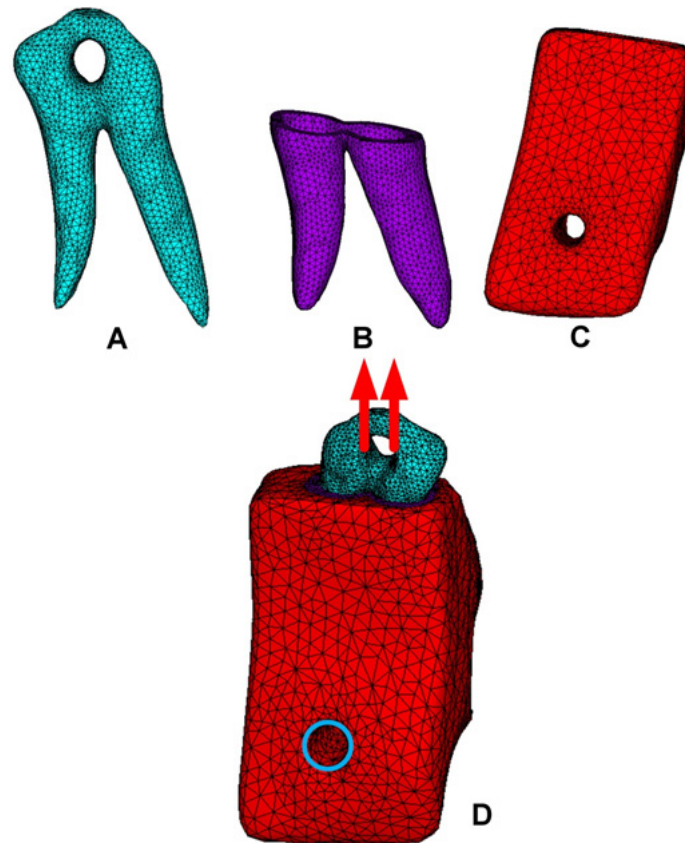


圖 3、三維網格模型。(A) 小白齒；(B) 牙周膜韌帶；(C) 齒槽骨；(D) 完整模型之施力負載與邊界條件。

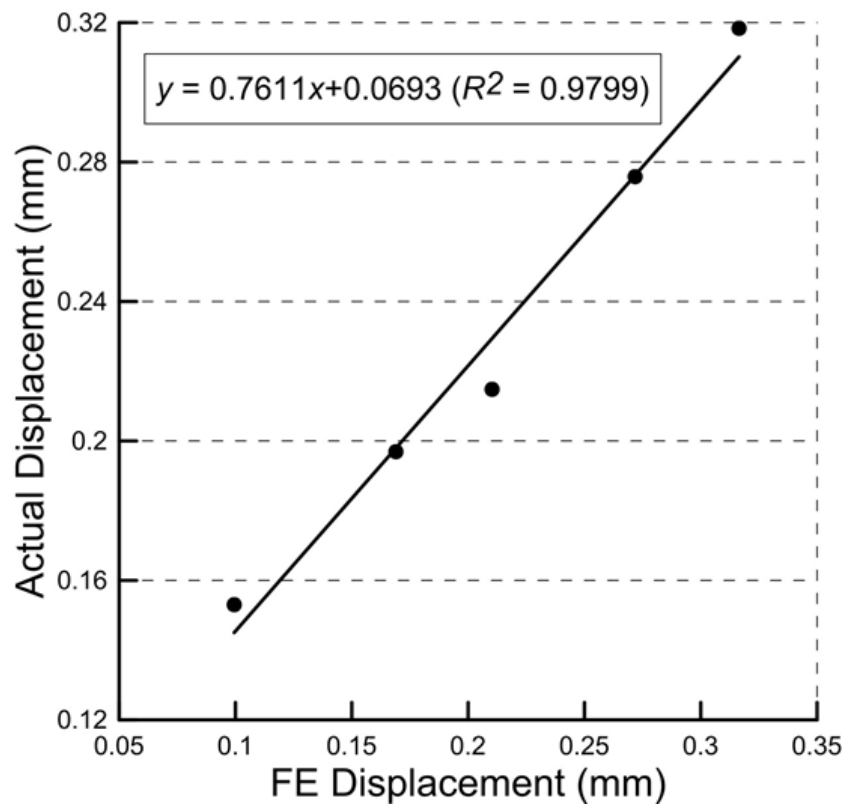
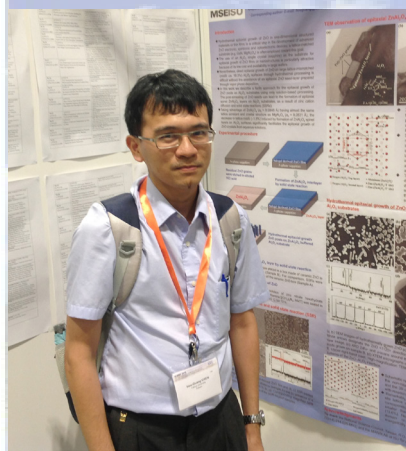


圖 4、實驗量測之位移量與有限元素分析預測之位移量兩者之線性迴歸分析圖。



以低溫水熱法技術成長氧化鋅磊晶薄膜之研究



陳厚光¹ 徐志帆² 余明陽² 王麒瑋²

¹ 義守大學材料科學與工程學系副教授

² 義守大學材料科學與工程學系碩士班研究生

摘要

本文研究結合Sol-Gel法及固相反應法成功在(11 $\bar{2}$ 0)面 Al_2O_3 基板上成長 ZnAl_2O_4 磊晶緩衝層，並且成功的以低溫水熱法製程在磊晶 ZnAl_2O_4 緩衝層之基板上成長高品質 ZnO 磊晶薄膜。實驗證實可以利用適當退火處理使多晶 ZnO 薄膜與 Al_2O_3 基板界面處形成 ZnAl_2O_4 相，由於 ZnAl_2O_4 之(111)面與 Al_2O_3 之(11 $\bar{2}$ 0)面在分別沿著 $[1\bar{1}0]_{\text{ZnAl}_2\text{O}_4} \parallel [1\bar{1}00]_{\text{Al}_2\text{O}_3}$ 及 $[11\bar{2}]_{\text{ZnAl}_2\text{O}_4} \parallel [0001]_{\text{Al}_2\text{O}_3}$ 兩方向，因為不同晶格不匹配程度，則分別以晶格匹配磊晶模式及區域匹配磊晶模式兩種匹配模式形成磊晶界面。將試片經過蝕刻酸洗之 ZnAl_2O_4 緩衝層上進行水熱法成長的，由實驗證明可以直接透過低

溫水熱法在磊晶(111)面 ZnAl_2O_4 緩衝層上進行(0001)面 ZnO 磊晶薄膜成長。

關鍵字：氧化鋅、磊晶成長、晶體缺陷研究、水熱法成長

前言

氧化鋅(ZnO)是II-VI氧化物半導體，它具有寬能隙(3.37 eV, at 300K)與高激子結合能(60 meV)，因此其室溫下之發光效率較氮化鎵等材料為高，適合作為短波長發光二極體及紫外線雷射二極體。然現行發展氧化鋅發光二極體或是光偵測器元件最大障礙跟當初發展氮化鎵一樣，主要在於高導電性的p型氧化鋅磊晶薄膜不易成長。其中成長高品質氧化鋅磊晶，將會是獲得穩定且高導電特性的關鍵。因此在過去十年，有關於氧化鋅磊

晶薄膜成長及相關成長機制的探討等議題是持續被關注，並有許多研究團隊積極投入。磊晶薄膜成長需要晶格匹配度相當好的基板，對於氧化鋅來說，在過去十年間，氧化鋅磊晶薄膜已經可以在不同類型基板上進行，其中主要基板材料有： Al_2O_3 (Sapphire)、Si、SiC、YSZ、GaN、 MgAl_2O_4 、 ScAlMgO_4 [1-7]等基材經常被採用來進行ZnO異質磊晶的成長。其中又以 ScAlMgO_4 與ZnO晶格不匹配度最低可達0.09 %，是非常適合作為ZnO異質磊晶的基材。但是上述基板材料本身單晶成長製程困難度較高，大尺寸單晶仍然不易獲得，因此成長代價仍然相當昂貴。由於 Al_2O_3 單晶成長技術逐漸發展成熟，大尺寸 Al_2O_3 單晶可以很容易取得， Al_2O_3 單晶是目前被廣泛採用作為成長GaN或其他光電薄膜磊晶成長基板。對ZnO而言，可以在不同晶面 Al_2O_3 單晶上進行磊晶成長。其中主要(0001)面ZnO磊晶可以分別在(0001) c面及(11 $\bar{2}$ 0) a面 Al_2O_3 單晶上成長[8-13]。ZnO之(0001)面與 Al_2O_3 之c面或a面晶格不匹配度(lattice mismatch)相當高，因此不可避免會有相當高缺陷密度會在磊晶薄膜中出現。現階段已經可以透過氣相磊晶(Vapor phase

epitaxy)成長製程來進行氧化鋅磊晶薄膜成長，主要成長製程有分子束磊晶技術(MBE)[7]、金屬有機化學氣相沉積法(MOCVD)[4, 10]、脈衝雷射剝離蒸鍍法(PLD)[14-15]、射頻濺渡沉積(RF-Sputtering)[16]、原子層沉積(ALD)[17]。目前普遍高品質氧化鋅磊晶薄膜已經可以透過氣相磊晶技術來獲得[1, 18]。雖然透過上述氣相磊晶製程可以獲得高品質ZnO磊晶薄膜，但是大部分氣相磊晶製程設備昂貴、製程溫度偏高而且部分製程方式無法進行大面積氧化鋅磊晶薄膜成長，因此直接阻礙ZnO磊晶薄膜實際應用發展。

相較氣相磊晶成長技術，化學溶液(chemical solution)磊晶成長製程除了可以在相對較低成長溫度進行之外，化學溶液成長製程對於製程設備需求相對也較簡單，因此不需要昂貴及複雜成長製程設備是化學溶液磊晶成長最大特點。化學溶液磊晶成長製程方面主要是透過水熱法製程(Hydrothermal processing)來進行ZnO薄膜或奈米結構磊晶成長。由於水熱法製程低溫及低成本特點，採用低溫簡易的水熱法來進行ZnO磊晶成長也因此逐漸受到矚目。在2003年美國UCSB 大學Lange教授研究團隊首先利用水熱法在(111)

面 MgAl_2O_4 單晶上直接成長氧化鋅磊晶薄膜[19]。但是以水熱法成長法進行氧化鋅磊晶薄膜成長，目前只受限於晶格高度匹配基板(如： ZnO ， GaN ， MgAl_2O_4 ...etc.)上進行[6, 20-22]。由於 ZnO 與 Al_2O_3 基板有高晶格不匹配度(18.3 %)，因此無法直接在過大的晶格不匹配度 Al_2O_3 基板上進行 ZnO 磊晶薄膜成長。因此要以水熱法在 Al_2O_3 單晶基板上進行 ZnO 磊晶成長，還是必須先要透過氣相磊晶法(如：PLD、MOCVD...等)先行在 Al_2O_3 基板表面上成長氧化鋅磊晶晶種，才有辦法以水熱法進行磊晶成長[23-25]。因此，現行要在 Al_2O_3 基板上進行氧化鋅磊晶薄膜成長，仍無法避免需要採用昂貴氣相磊晶沉積設備來進行初始磊晶晶種層成長。

在本研究，將探討一種透過簡易溶膠-凝膠(sol-gel)製程先在 Al_2O_3 基板上先成長多晶氧化鋅(poly-ZnO)晶種層，再透過適當退火處理，可以直接以簡單固相擴散反應，在poly-ZnO/ Al_2O_3 界面上獲得(111)面 ZnAl_2O_4 磊晶薄膜。由於 ZnAl_2O_4 ($a_0=0.80848$ nm)與 MgAl_2O_4 ($a_0=0.8080$ nm)有相同晶體結構及相似的晶格常數。(111)面 MgAl_2O_4 基板是最常被採用來進行

ZnO 水熱法磊晶成長。根據理論計算(0001)面 ZnO 與(111)面 MgAl_2O_4 單晶基板之晶格不匹配度為 -1.6 %使得 ZnO 與 MgAl_2O_4 單晶基板介面能夠形成契合磊晶介面[19]，且其以水熱法在 MgAl_2O_4 基板上成長之氧化鋅磊晶品質也接近以氣相磊晶技術所成長的氧化鋅薄膜。但是由於 MgAl_2O_4 單晶基板單價仍然相當昂貴，相同尺寸 MgAl_2O_4 單晶基板價格約等於 Al_2O_3 單晶價格十倍，對於未來廣泛應用仍然會造成限制。但是反觀採用 ZnAl_2O_4 磊晶薄膜作為氧化鋅水熱法磊晶成長基板，將不受基板尺寸大小限制，可以直接在大尺寸且成本低廉 Al_2O_3 基板上進行磊晶成長。本文研究將從 ZnAl_2O_4 磊晶緩衝層在 Al_2O_3 基板上形成之磊晶界面觀察及形成機制探討初始多晶 ZnO 晶種層如何透過固相反應生成 ZnAl_2O_4 磊晶結構。另外，在 ZnAl_2O_4 磊晶緩衝層上進行 ZnO 磊晶薄膜成長也在本文中探討。

實驗方法

實驗進行方面將在 Al_2O_3 基板上以Sol-Gel法來進行初始多晶氧化鋅薄膜成長。在Sol-Gel製程方面，先將醋酸鋅加入乙醇中，其濃度為0.3 M。再

加入適量monoethanolamine (MEA)使溶膠安定清澈，再以旋轉塗佈方式在(11 $\bar{2}$ 0)面Al₂O₃基板上進行薄膜製備後以300°C之Hot-plate烘烤。旋轉塗佈及烘烤製程反覆三次後再將試片放入500°C爐子進行退火，最後可以在Al₂O₃基板上獲得尺寸均勻之奈米多晶氧化鋅薄膜。在將不同氧化鋅試片放置到1000°C高溫爐中進行退火來進行固相反應(solid state reactions, SSRs)，再以0.1 M濃度鹽酸蝕刻去除試片表面殘留多晶氧化鋅晶粒後，再以水熱法進行氧化鋅晶成長。其中水熱法成長水溶液，則調配濃度為0.1 M之硝酸鋅及hexamethylenetetramine (HMT)水溶液後，將試片置入水溶液後密封，在置入90°C烘箱中進行水熱法成長6 h。水熱法成長之晶薄膜的微觀結構的利用X光繞射儀(X-ray diffraction, XRD; Philips X'pert diffractometer)來進行分析；掃描電子顯微鏡(Scanning electron microscopy, SEM; HITACHI S-4700)用來觀察薄膜的表面形貌；並利用穿透式電子顯微鏡(Transmission electron microscopy, TEM; Philips Tecnai 20)進行薄膜橫截面顯微結構觀察；以JEOL ARM-200F之進行高解析TEM觀察。透過聚焦離子束(Focused ion beam,

FIB; SII Nanotechnology, SMI 3050)來進行穿透式電子顯微鏡樣品製備。

結果與討論

Sol-Gel法旋鍍氧化鋅經由高溫爐500°C進行退火完成多晶氧化鋅薄膜，可以從圖1(a)觀察出以Sol-Gel法成長氧化鋅薄膜主要是由許多奈米尺寸顆粒所組成，其氧化鋅晶粒大小大約為40-70nm，尺寸分布相當均勻。將Sol-Gel成長奈米晶粒氧化鋅試片放進高溫爐中進行1000°C退火處理，可以發現氧化鋅薄膜呈現典型多晶連續膜的形貌。見圖1(b)，為經過1000°C/1h固相反應之試片表面形貌。由於氧化鋅薄膜經過熱處理，會開始進行熱活化聚集及粗大化反應[26]。可以發現原先氧化鋅奈米顆粒開始聚集並粗化形成孤立島狀結構，值得注意每個島狀晶粒皆呈現平坦頂端，從圖1(b)中可以發現氧化鋅薄膜呈現典型多晶連續膜的形貌。圖1(c)為Sol-Gel製備奈米多晶ZnO層及經過1000°C固相反應試片之 θ -2 θ XRD圖譜。從XRD結果可以發現，透過Sol-Gel製程所製備之多晶ZnO晶種層呈現c軸優選方向，而再進一步經過固相反應處理後，可以發現另一根位於 $2\theta=59.3^\circ$ 對應於ZnAl₂O₄

(333)面之繞射峰。

為了能夠進一步瞭解經過1000°C固相反應試片之界面結構，將分別沿著Al₂O₃基板[0001]及[1 $\bar{1}$ 00]兩相互垂直之晶向進行TEM觀察(圖2(a)及(b))。其中圖2(a)之右上方插圖，為低倍率TEM影像，可以明顯觀察到不同晶向ZnO晶粒位於Al₂O₃基板上。ZnO晶粒經過1000°C高溫熱處理會逐漸形成頂端平坦之島狀晶粒。XRD分析顯示大部分ZnO晶粒c軸皆與試片表面垂直。會有c軸優選結構主因可能與初期以Sol-Gel法所形成氧化鋅多晶膜亦呈現c軸優選方向有關聯。即使可以經過熱處理獲得c軸優選結構ZnO島狀晶粒，但是大部分晶粒在in-plane方向之晶向是隨機不規則排列，而且也無法透過高溫退火使其改變。從兩方向橫截面TEM影像，可以發現在雖然即使位於Al₂O₃基板上ZnO晶粒為多晶，但是在Al₂O₃基板仍然可以觀察到一層厚度約20 nm之中間層，見圖2(a)及圖2(b)。以擇區繞射進行分析證實中間層為ZnAl₂O₄，而且值得注意，不論表層多晶ZnO晶粒本身與Al₂O₃基板沒有固定晶體關係，經過固相反應所生成的中間ZnAl₂O₄層卻與Al₂O₃基板形成固定磊晶介面，分別透過擇區電子繞射分析，確認

ZnAl₂O₄中間層與Al₂O₃基板呈現固定磊晶關係，其關係分別為(111)_{ZnAl₂O₄} || (11 $\bar{2}$ 0)_{Al₂O₃}，[11 $\bar{2}$]_{ZnAl₂O₄} || [0001]_{Al₂O₃}，及[$\bar{1}$ 01]_{ZnAl₂O₄} || [1 $\bar{1}$ 00]_{Al₂O₃}。

進一步以高解析電子顯微鏡(HRTEM)分別觀察沿著Al₂O₃基板[0001]及[1 $\bar{1}$ 00]兩晶向之界面(見圖3(a)及(b))，可以發現其ZnAl₂O₄與Al₂O₃界面為原子陡峭界面(Atomic abrupt interface)，並無觀察到其他中間層或非晶層位於界面。圖3(a)為從Al₂O₃基板[0001]方向觀察的HRTEM影像，可以明確辨識ZnAl₂O₄之(4 $\bar{4}$ 0)面及Al₂O₃ (3 $\bar{3}$ 00)面，分別為0.1429 nm及0.1374 nm。圖3(c)為針對ZnAl₂O₄之(4 $\bar{4}$ 0)面及Al₂O₃之(3 $\bar{3}$ 00)面之繞射點所進行傅立葉過濾影像(Fourier-filtered image)，因為ZnAl₂O₄之(4 $\bar{4}$ 0)面及Al₂O₃ (3 $\bar{3}$ 00)面晶格不匹配度相當小(ϵ =3.97%)，所以可以發現ZnAl₂O₄之(4 $\bar{4}$ 0)面及Al₂O₃之(3 $\bar{3}$ 00)面呈現相當好的晶格匹配界面結構。在圖3(b)，為從Al₂O₃基板[1 $\bar{1}$ 00]方向觀察的HRTEM影像，可以發現ZnAl₂O₄之(113)面與Al₂O₃之(11 $\bar{2}$ 3)面對齊，其中ZnAl₂O₄之(113)面及Al₂O₃之(11 $\bar{2}$ 3)面之晶格平面間距為0.2438 nm及0.2086 nm，

其晶格不匹配度為16.9%。分別採用對應 ZnAl_2O_4 之(113)面及 Al_2O_3 之(11 $\bar{2}$ 3)面之繞射點進行傅立葉過濾影像重建(見圖3(d))，可以在界面處發現錯位差排(misfit dislocation, MD)所造成之額外原子半平面(黑色三角形標示)。可以發現在界面處的錯位差排以近似週期規則方式排列，以每5至6之 ZnAl_2O_4 之(113)面與6至7之 Al_2O_3 之(11 $\bar{2}$ 3)面進行匹配。一般當兩晶體之晶格不匹配度超過8%時，如果兩晶體間結合晶面存在相似的晶體對稱特性，仍然有機會透過所謂區域匹配磊晶模式(domain matching epitaxy, DME)來形成磊晶介面[27-28]。所謂DME磊晶介面是指磊晶薄膜與基板之局部區域，會分別以不同整數倍之晶面組合(m:n)形成匹配界面，因此會在界面上伴隨出現週期排列之錯位差排來區隔各晶格匹配區域。

從平行界面兩垂直方向之HRTEM之觀察，可以發現在 ZnAl_2O_4 與 Al_2O_3 基板 $[1\bar{1}00]$ 方向雖然有相當高晶格不配度(16.9%)，但是仍可以透過每5個 ZnAl_2O_4 (113)面與6個 Al_2O_3 (11 $\bar{2}$ 3)面或每6個 ZnAl_2O_4 (113)面與7個 Al_2O_3 (11 $\bar{2}$ 3)面這兩種匹配模式(即5/6 domain與6/7 domain)形成磊晶匹配界面。其中

5/6 domain及6/7 domain各別對應之殘留應變為：

$$\varepsilon_{5/6} = (5 \times d(113)_{\text{ZnAl}_2\text{O}_4}) / (6 \times d(11\bar{2}3)_{\text{Al}_2\text{O}_3}) - 1 = -2.6\%$$

$$\varepsilon_{6/7} = (6 \times d(113)_{\text{ZnAl}_2\text{O}_4}) / (7 \times d(11\bar{2}3)_{\text{Al}_2\text{O}_3}) - 1 = 0.18\%$$

此兩種匹配模式會在界面處會以特定機率交替出現的形式，來消除因高晶格失配度(16.9%)所導致龐大應變。綜合HRTEM觀察，在沿著 $[1\bar{1}0]_{\text{ZnAl}_2\text{O}_4} \parallel [1\bar{1}00]_{\text{Al}_2\text{O}_3}$ 方向，由於(440) $_{\text{ZnAl}_2\text{O}_4}$ and (3 $\bar{3}00$) $_{\text{Al}_2\text{O}_3}$ 晶面晶格不配度較低(3.97%)，因此其界面幾乎是以一對一方式形成匹配，也就是所謂晶格匹配磊晶模型(Lattice matching epitaxy, LME)。而雖然在 $[11\bar{2}]_{\text{ZnAl}_2\text{O}_4} \parallel [0001]_{\text{Al}_2\text{O}_3}$ 方向上有較大晶格不配度(16.9%)，但是仍可以透過DME模式來形成磊晶匹配界面。由於 ZnAl_2O_4 的形成主要是透過鋅離子擴散，因此不論原先 ZnO 晶粒為隨機晶向之多晶結構，透過高溫會使鋅離子從 ZnO 晶粒擴散進入 Al_2O_3 中，並使 Al_2O_3 中氧離子次晶格從原本為藍寶石之六方晶系結構排列轉變成尖晶石相之面心立方排列結構，而新形成之 ZnAl_2O_4 之晶格與 Al_2O_3 將於平行界面兩垂直方向分別

以LME及DME兩種匹配模式形成磊晶界面。由於位於試片表面反應不完全之多晶ZnO晶粒可以輕易透過稀釋鹽酸去除，因此磊晶ZnAl₂O₄則可以進一步做為成長ZnO磊晶薄膜之緩衝層。

將經過稀釋鹽酸酸洗之ZnAl₂O₄試片置入裝有硝酸鋅及HMT水溶液(硝酸鋅及HMT濃度皆為0.1 M)之鐵氟龍坩堝中進行水熱法成長。在90°C中成長6 h。從水熱法成長完成之SEM影像(圖4(a))可以發現許多規則排列六角形晶柱，代表ZnO晶柱在ZnAl₂O₄緩衝層上形成磊晶結構，圖4(a)之插圖為橫截面SEM影像。圖4(b)則是該試片對應之XRD ϕ -scan圖譜，針對ZnO (11 $\bar{2}$ 2)、ZnAl₂O₄(113)及Al₂O₃(11 $\bar{2}$ 0)晶面進行 ϕ -scan掃描，可以發現在平行界面方向上(in-plane)上ZnO、ZnAl₂O₄及Al₂O₃三者間呈現固定晶體學關係，其關係為(0001)_{ZnO} $\parallel$ (111)_{ZnAl₂O₄} $\parallel$ (11 $\bar{2}$ 0)_{Al₂O₃} 及[11 $\bar{2}$ 0]_{ZnO} $\parallel$ [11 $\bar{2}$]_{ZnAl₂O₄} $\parallel$ [0001]_{Al₂O₃}。值得注意的是，其中ZnAl₂O₄繞射呈現兩種晶向，此兩晶向在out-of-plane方向都是<111>方向，但是在in-plane方向上呈現180°旋轉角差異可以在XRD ϕ -scan中可以發現(以星號標示)。由於(111)面ZnAl₂O₄為三重對稱結構，而Al₂O₃之(11 $\bar{2}$ 0)面則是二重對稱。因

此(111)面ZnAl₂O₄晶體在(11 $\bar{2}$ 0)面的Al₂O₃表面上會有兩種方位角相差180°但結晶學等效的domain會同時出現在Al₂O₃表面上。值得注意，此兩晶向之ZnAl₂O₄ domain皆與Al₂O₃基板呈現磊晶關係，由於氧化鋅(0001)本身是六重對稱的結構，因此氧化鋅(0001)面能同時分別與此兩在in-plane方向相差180°之ZnAl₂O₄ domain皆能夠形成單一磊晶方位關係即[1 $\bar{1}$ 00]_{ZnO} $\parallel$ [1 $\bar{1}$ 0]_{ZnAl₂O₄}。

另外在，在採用水熱法在ZnAl₂O₄層上所成長ZnO大都呈現不連續晶柱。雖然可以透過拉長製程時間(>12 h)，才有機會獲得完全癒合之連續磊晶薄膜，但需要花費相當長的製程時間來進行[29]。主要原因在於以水熱法成長之ZnO在[0001]有非常高成長速率，導致成長晶體大都呈現高長寬比(high aspect ratio)之一維晶柱形貌，為了使晶柱能夠完全癒合，會需要較長的時間來進行成長，即使獲得癒合的薄膜，但其薄膜表面是呈現則高低起伏形貌。為了能降低ZnO晶柱長寬比，使晶柱能提高側向方向成長，我們將嘗試在成長水溶液中添加檸檬酸鈉作為ZnO之 c 面成長抑制劑。為了能夠促使進一步使ZnO晶柱能夠完全癒合，嘗試在成長水溶液中添加微量檸

檬酸鈉(0.25 mM)，經過在90°C中成長6 h，可以發現已經可以成長出完全癒合且平坦之ZnO磊晶薄膜(見圖5(a))。其中該試片對應之XRD θ -2 θ 及 ϕ -scan圖譜顯示，證實該ZnO薄膜為磊晶成長(見圖5(b))。為了能夠進一步評估ZnO磊晶薄膜之品質，利用一系列X-ray 搖擺曲線(X-ray rocking curve, XRC)分別針對試片進行分析。由於ZnO磊晶薄膜是由許多同時在垂直(out-of-plane)及平行(in-plane)界面兩方向都規則排列之晶柱所癒合形成之連續膜結構，因此這種磊晶結構又可被稱為馬賽克(mosaic)結構。由於各晶柱本身彼此間就可能存在些微角度偏差，導致在形成連續膜結構時晶柱癒合界面會透過出現不同類型貫穿差排(threading dislocation)來調節因為晶柱間晶向偏差(misorientation)所引發之應變。因此在out-of-plane方向偏移所造成晶柱間角度偏差則稱為傾斜(tilted)角；因為in-plane方向偏移所造成晶柱間角度偏差則稱為扭轉(twisted)角。因此可以分別透過一系列的對稱(symmetrical)及歪斜對稱(skew symmetrical)搖擺曲線進行ZnO磊晶薄膜中馬賽克結構之傾斜(tilted)角及扭轉(twisted)角分析[30]。其中對稱搖擺曲線主要針對ZnO薄膜

之{000 $\bar{l}$ }系列晶面進行搖擺曲線分析，紀錄搖擺曲線之半高寬。其中磊晶薄膜中因為各晶柱傾斜角($\Delta\omega_{\text{tilt}}$)及磊晶薄膜中各晶柱繞射晶面之相干長度(coherent length, CL)都會影響對稱搖擺曲線半高寬。可利用Williamson–Hall (WH)法針對ZnO薄膜之{000 $\bar{l}$ }系列晶面進行搖擺曲線分析，可分別獲得磊晶薄膜中tilted角及相干長度。根據WH法，各{000 $\bar{l}$ }系列晶面之搖擺曲線之半高寬($\Delta\omega_{\text{exp}}$)及各繞射晶面於倒空間散射向量(scatter vector)長度($|K_{hkl}|$)之乘積($\Delta\omega_{\text{exp}} \cdot |K_{hkl}|$)與磊晶薄膜中之傾斜角($\Delta\omega_{\text{tilt}}$)及相干長度(CL)會遵循下列方程式關係： $\Delta\omega_{\text{exp}} \cdot |K_{hkl}| = \Delta\omega_{\text{tilt}} \cdot |K_{hkl}| + 1/\text{CL}$ 。因此將所繪出WH圖取線性回歸，可以從回歸所得斜率獲得tilted角，而截距長則為相干長度之倒數[31-32]。圖5(c)為該ZnO磊晶薄膜WH圖，透過線性回歸分析，所獲得磊晶薄膜tilted角為0.257°，而相干長度為288 nm。在磊晶薄膜之扭轉(twisted)角分析，則對ZnO磊晶薄膜一系列 $\{h0\bar{h}l\}$ 具有不同歪斜角(Inclination angle, χ)之晶面進行歪斜對稱搖擺曲線之半高寬分析(見圖5(d))。 χ 角是指該繞射晶面 $\{h0\bar{h}l\}$ 與試片表面{000 $\bar{l}$ }晶面之夾角。由於

在磊晶薄膜中所存在之傾斜(tilted)角及扭轉(twisted)角皆會同時影響歪斜對稱搖擺曲線之半高寬。而且扭轉角對於在歪斜對稱搖擺曲線之半高寬所佔的影響，會隨著歪斜角(χ)的增加而增加，理論上當 χ 角接近 90° 時，所獲得歪斜對稱搖擺曲線之半高寬幾乎就是完全由磊晶薄膜中扭轉角所貢獻。由於受限XRD儀器限制，無法進行接近 χ 角 90° 之實驗。但可以根據一系列不同 χ 角之晶面所進行之歪斜對稱搖擺曲線之半高寬分析來獲得磊晶薄膜中之扭轉角。根據Lee [33]等人提出歪斜對稱搖擺曲線之半高寬與 χ 角會有近似下列式子關係：

$$\Delta\omega_{\text{exp}} = \sqrt{(\Delta\omega_{\text{tilt}} \cos\chi)^2 + (\Delta\omega_{\text{twist}} \sin\chi)^2}$$

其中 $\Delta\omega_{\text{exp}}$ 為實際歪斜對稱搖擺曲線量測得到半高寬， $\Delta\omega_{\text{tilt}}$ 及 $\Delta\omega_{\text{twist}}$ 為磊晶膜之傾斜角及扭轉角。因此將上式對不同 χ 角之晶面所量測得到歪斜對稱搖擺曲線之半高寬之數據進行曲線擬合(curve fitting)，可以將擬合曲線外插到 χ 角為 90° 以獲得扭轉角約 1.04° (見圖5(d))。

由於磊晶薄膜是由許多在out-of-plane及in-plane方向皆有規則排列之晶柱所癒合形成之馬賽克結構[30]。由

於在out-of-plane方向有角度差異(即傾斜角)之晶柱在結合時會在界面上形成螺旋差排($|b_{\text{screw}}| = c = 0.52066 \text{ nm}$)。另外，在in-plane方向角度差異(即扭轉角)之晶柱在結合時會在界面上形成刃差排($|b_{\text{edge}}| = a = 0.32498 \text{ nm}$)。上述搖擺曲線之分析所獲得磊晶薄膜之傾斜角及扭轉角來推估磊晶薄膜差排密度。可以分別利用下式推算螺旋及刃差排密度[30-34]:

$$N_{\text{screw}} = \Delta\omega_{\text{tilt}} / 4.35 |b_{\text{screw}}|^2$$

$$N_{\text{edge}} = \Delta\omega_{\text{twist}} / 4.35 |b_{\text{edge}}|^2$$

其中所計算出來螺旋差排密度(N_{screw})約為 $1.7 \times 10^9 \text{ cm}^{-2}$ ；刃差排密度(N_{edge})約為 $6.6 \times 10^{10} \text{ cm}^{-2}$ 。進一步以橫截面TEM分析癒合完全之ZnO磊晶薄膜。以雙束電子束($g=0002$)明視野影像觀察(見圖6(a))，根據差排消失準則($g \cdot b=0$)，在圖6(a)之TEM影像中所觀察到主要為螺旋差排($b=c$)及混合差排($b=a+c$)。從TEM影像估算差排密度約 $2.5 \times 10^9 \text{ cm}^{-2}$ 。從TEM影像所估算螺旋差排密度與XRC預估值($1.7 \times 10^9 \text{ cm}^{-2}$)相當接近。此外，一般ZnO磊晶薄膜中刃差排($b=c$)差排密度會高於螺旋差排一個數量級[23, 35]。因此根據前面XRC分析，預估磊晶薄膜中總差排密度應該為 10^{10} cm^{-2} ，十分接近直接在

MgAl₂O₄單晶基板上以水熱法磊晶成長ZnO薄膜品質[6]。圖6(a)左下方插圖則是可以用很清楚觀察到ZnAl₂O₄磊晶緩衝層位於ZnO膜與Al₂O₃基板間。此外，在界面有許多孔洞，主要為初期ZnO晶柱在ZnAl₂O₄磊晶緩衝層上成長，由於成長初期，部分晶柱癒合不完全所致。但隨成長時間增加而逐漸癒合則於界面形成一封閉孔洞。此外可以於孔洞上方終結一貫穿差排得知(黑色箭頭所示)，此處為原先兩晶柱癒合邊界，透過形成差排以補償兩晶柱間因misorientation所導致之應變。圖6(b)為界面處擇區電子繞射圖案，從繞射圖案直接證實ZnO薄膜與ZnAl₂O₄緩衝層間磊晶關係與XRD ϕ -scan結果一致。

結論

在本研究提出可以先透過簡易sol-gel製程在Al₂O₃基板上製備ZnO奈米多晶薄膜。不論原始表面上ZnO薄膜結構為多晶特徵，透過固相反應方式，在Al₂O₃基板表面會形成一層磊晶ZnAl₂O₄薄膜。透過高解析穿透式電子顯微鏡觀察發現，在ZnAl₂O₄/Al₂O₃界面分別沿著 $[1\bar{1}0]_{\text{ZnAl}_2\text{O}_4} \parallel [1\bar{1}00]_{\text{Al}_2\text{O}_3}$ 及 $[11\bar{2}]_{\text{ZnAl}_2\text{O}_4} \parallel [0001]_{\text{Al}_2\text{O}_3}$ 兩方向，因

為不同晶格不匹配程度，則分別以晶格匹配磊晶模式及區域匹配磊晶模式兩種匹配模式形成磊晶界面。其中後者可以發現約每5-6個ZnAl₂O₄(113)面與6-7個Al₂O₃(11 $\bar{2}$ 3)面形成局部區域之晶格匹配結構，並於界面上以近似週期排列之錯位差排來分隔各晶格匹配區域。透過高溫固相反應，鋅離子從ZnO晶粒擴散進入Al₂O₃，並進一步形成面心立方晶格結構之ZnAl₂O₄相。因為新生成ZnAl₂O₄相與Al₂O₃基地相在界面可以透過上述兩種模式來形成晶格匹配界面，因此導致ZnAl₂O₄層得以與Al₂O₃基板以固定結晶學關係存在，並可以被進一步採用來作為ZnO薄膜磊晶成長之緩衝層。另外為了能夠在ZnAl₂O₄緩衝層上成長連續且平坦ZnO磊晶薄膜，將在成長溶液中添加微量檸檬酸鈉來調整ZnO(0001)面的成長速率，藉此促使ZnO側向成長得以獲得完全癒合之薄膜。在成長水溶液中添加微量0.25 mM之檸檬酸鈉，可以有在成長時間為6 h內，有效使ZnO薄膜完全癒合成平坦且連續磊晶薄膜，透過XRC及TEM分析，磊晶薄膜中差排密度約 10^{10} cm^{-2} 。本研究提出的製程，實現了在Al₂O₃基板上，從磊晶緩衝層製備到ZnO薄膜磊晶成長，

皆不需依賴複雜昂貴真空鍍膜或氣相磊晶設備就可以直接在低成本 Al_2O_3 基板上以簡易化學溶液製程來進行的概念。

致謝

本研究主要感謝國科會專題研究計畫經費補助(NSC 101-2221-E-214-025-MY2)。另外也感謝義守大學精密儀器中心及國立交通大學材料科學與工程學系張立教授與吳岳翰博士於高解析穿透式電子顯微鏡實驗操作協助。

參考文獻

- [1] Z. X. Mei, X. L. Du, Y. Wang, M. J. Ying, Z. Q. Zeng, H. T. Yuan, J. F. Jia, Q. K. Xue, and Z. Zhang (2007), Tri-buffer process: A new approach to obtain high-quality ZnO epitaxial films on sapphire substrates, *Journal of Electronic Materials*, vol. 36, pp. 452-456.
- [2] S. M. Yang, S. K. Han, J. W. Lee, J. H. Kim, J. G. Kim, S. K. Hong, J. Y. Lee, J. H. Song, S. I. Hong, J. S. Park, and T. Yao (2010), Microstructural investigation of ZnO films grown on (111) Si substrates by plasma-assisted molecular beam epitaxy, *Journal of Crystal Growth*, vol. 312, pp. 1557-1562.
- [3] I. Tsiaoussis, V. Khranovskyy, G. P. Dimitrakopoulos, J. Stoemenos, R. Yakimova, and B. Pecz (2011), Structural characterization of ZnO nanopillars grown by atmospheric-pressure metalorganic chemical vapor deposition on vicinal 4H-SiC and SiO(2)/Si substrates, *Journal of Applied Physics*, vol. 109, pp. 043507.
- [4] Y. C. Chao, C. W. Lin, D. J. Ke, Y. H. Wu, H. G. Chen, L. Chang, Y. T. Ho, and M. H. Liang (2007), Growth of epitaxial ZnO thin film on yttria-stabilized zirconia single-crystal substrate, *Journal of Crystal Growth*, vol. 298, and pp. 461-463.
- [5] J. H. Kim, E. M. Kim, D. Andeen, D. Thomson, S. P. DenBaars, and F. F. Lange (2007), Growth of heteroepitaxial ZnO thin films on GaN-Buffered $\text{Al}_2\text{O}_3(0001)$ substrates by low-temperature hydrothermal synthesis at 90 degrees C, *Advanced functional materials*, vol. 17, pp. 463-471.
- [6] B. Nijikovsky, J. J. Richardson, M. Garbrecht, S. P. DenBaars, and W. D. Kaplan (2013), Microstructure of ZnO films synthesized on MgAl_2O_4 from low-temperature aqueous solution: growth and post-annealing, *Journal of Materials Science*, vol. 48, pp. 1614-1622.
- [7] A. Tsukazaki, A. Ohtomo, T. Onuma, M. Ohtani, T. Makino, M. Sumiya, K. Ohtani, S. F. Chichibu, S. Fuke, Y. Segawa, H. Ohno, H. Koinuma, and M. Kawasaki (2005), Repeated temperature modulation epitaxy for p-type doping and light-emitting diode based on ZnO, *Nat. Mater.*, vol. 4, pp. 42-46.
- [8] H. Tampo, A. Yamada, P. Fons, H. Shibata, K. Matsubara, K. Iwata, S. Niki, K. Nakahara, and

- H. Takasu (2004), Degenerate layers in epitaxial ZnO films grown on sapphire substrates, *Applied Physics Letters*, vol. 84, pp. 4412-4414.
- [9] M. J. Ying, X. L. Du, Z. X. Mei, Z. Q. Zeng, H. Zheng, Y. Wang, J. F. Jia, Z. Zhang, and Q. K. Xue (2004), Effect of sapphire substrate nitridation on the elimination of rotation domains in ZnO epitaxial films, *Journal of Physics D-Applied Physics*, vol. 37, pp. 3058-3062.
- [10] B. H. Kong, D. C. Kim, S. K. Mohanta, and H. K. Cho (2010), Influence of VI/II ratios on the growth of ZnO thin films on sapphire substrates by low temperature MOCVD, *Thin Solid Films*, vol. 518, pp. 2975-2979.
- [11] T. Hamada, A. Ito, E. Fujii, D. Chu, K. Kato, and Y. Masuda (2009), Preparation of single-crystalline ZnO films on ZnO-buffered a-plane sapphire by chemical bath deposition, *Journal of Crystal Growth*, vol. 311, pp. 3687-3691.
- [12] X. F. Wu, B. W. Huang, H. H. Zhan, and J. Y. Kang (2011), Properties of ZnO grown on sapphire with different buffer layers, *Journal of Crystal Growth*, vol. 318, pp. 519-523.
- [13] P. Fons, K. Iwata, S. Niki, A. Yamada, K. Matsubara, and M. Watanabe (2000), Uniaxial locked growth of high-quality epitaxial ZnO films on (11 $\bar{2}$ 0)-Al₂O₃, *Journal of Crystal Growth*, vol. 209, pp. 532-536.
- [14] B. Loukya, P. Sowjanya, K. Dileep, R. Shipra, S. Kanuri, L. S. Panchakarla, and R. Datta (2011), Controlling structural quality of ZnO thin film on c-plane sapphire during pulsed laser deposition, *Journal of Crystal Growth*, vol. 329, pp. 20-26.
- [15] C. Liu, S. H. Chang, T. W. Noh, M. Abouzaid, P. Ruterana, H. H. Lee, D. W. Kim, and J. S. Chung (2007), Initial growth behavior and resulting microstructural properties of heteroepitaxial ZnO thin films on sapphire (0001) substrates, *Applied Physics Letters*, vol. 90, pp. 011906.
- [16] S. H. Seo and H. C. Kang (2010), Growth of ZnO/sapphire heteroepitaxial thin films by radio-frequency sputtering with a raw powder target, *Thin Solid Films*, vol. 518, pp. 5164-5168.
- [17] C. S. Ku, H. Y. Lee, J. M. Huang, and C. M. Lin (2010), Epitaxial Growth of m-Plane ZnO Thin Films on (10 $\bar{1}$ 0) Sapphire Substrate by Atomic Layer Deposition with Interrupted Flow, *Crystal Growth & Design*, vol. 10, pp. 1460-1463.
- [18] Y. S. Choi, D. K. Hwang, B. J. Kwon, J. W. Kang, Y. H. Cho, and S. J. Park (2011), Effect of VI/II Gas Ratio on the Epitaxial Growth of ZnO Films by Metalorganic Chemical Vapor Deposition, *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 50, pp. 105502.
- [19] D. Andeen, L. Loeffler, N. Padture, and F. F. Lange (2003), Crystal chemistry of epitaxial ZnO on (111) MgAl₂O₄ produced by hydrothermal synthesis, *Journal of Crystal Growth*, vol. 259, pp. 103-109.
- [20] J. Volk, T. Nagata, R. Erdelyi, I. Barsony, A.

- L. Toth, I. E. Lukacs, Z. Czigany, H. Tomimoto, Y. Shingaya, and T. Chikyow (2009), Highly Uniform Epitaxial ZnO Nanorod Arrays for Nanopiezotronics, *Nanoscale Research Letters*, vol. 4, pp. 699-704.
- [21] S. Xu, Y. Wei, M. Kirkham, J. Liu, W. Mai, D. Davidovic, R. L. Snyder, and Z. L. Wang (2008), Patterned Growth of Vertically Aligned ZnO Nanowire Arrays on Inorganic Substrates at Low Temperature without Catalyst, *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, pp. 14958.
- [22] J. J. Richardson and F. F. Lange (2009), Controlling Low Temperature Aqueous Synthesis of ZnO. 1. Thermodynamic Analysis, *Crystal Growth & Design*, vol. 9, pp. 2570-2575.
- [23] Y. K. Sun, D. Cherns, R. P. Doherty, J. L. Warren, and P. J. Heard (2008), Reduction of threading dislocations in ZnO/(0001) sapphire film heterostructure by epitaxial lateral overgrowth of nanorods, *Journal of Applied Physics*, vol. 104, pp. 023533.
- [24] H. G. Chen and Z. W. Li (2011), Seed-assisted growth of epitaxial ZnO nanorod arrays with self-organized periodicity and directional alignment, *Applied Surface Science*, vol. 258, pp. 556-564.
- [25] H.-G. Chen, H.-D. Lian, S.-P. Hung, and C.-F. Wang (2013), Epitaxial growth of self-ordered ZnO nanostructures on sapphire substrates by seed-assisted hydrothermal growth, *Journal of Crystal Growth*, vol. 362, pp. 231-234.
- [26] S. T. Tan, X. W. Sun, X. H. Zhang, S. J. Chua, B. J. Chen, and C. C. Teo (2006), Cluster coarsening in zinc oxide thin films by postgrowth annealing, *Journal of Applied Physics*, vol. 100, pp. 033502.
- [27] J. Narayan and B. C. Larson (2003), Domain epitaxy: A unified paradigm for thin film growth, *Journal of Applied Physics*, vol. 93, pp. 278-285.
- [28] J. Narayan (2013), Recent progress in thin film epitaxy across the misfit scale (2011 Acta Gold Medal Paper), *Acta Mater.*, vol. 61, pp. 2703-2724.
- [29] H. Q. Le, G. K. L. Goh, and L. L. Liew (2014), Nanorod assisted lateral epitaxial overgrowth of ZnO films in water at 90 degrees C, *Crystengcomm*, vol. 16, pp. 69-75.
- [30] M. A. Moram and M. E. Vickers (2009), X-ray diffraction of III-nitrides, *Reports on Progress in Physics*, vol. 72, pp. 036502.
- [31] Z. Q. Yao, Y. S. Zou, Y. Yang, W. J. Zhang, S. T. Lee, Y. Z. Zhang, and Z. Z. Ye (2007), Epitaxial growth and structural analysis of AlN/GaN heterostructures, *Applied Physics Letters*, vol. 91, pp. 221912.
- [32] R. Chierchia, T. Bottcher, H. Heinke, S. Einfeldt, S. Figge, and D. Hommel (2003), Microstructure of heteroepitaxial GaN revealed by x-ray diffraction, *Journal of Applied Physics*, vol. 93, pp. 8918-8925.
- [33] S. R. Lee, A. M. West, A. A. Allerman, K. E. Waldrip, D. M. Follstaedt, P. P. Provencio, D. D. Koleske, and C. R. Abernathy (2005), Effect of threading dislocations on the Bragg peakwidths

of GaN, AlGaIn, and AlN heterolayers, *Applied Physics Letters*, vol. 86, pp. 241904.

[34] B. N. Pantha, R. Dahal, M. L. Nakarmi, N. Nepal, J. Li, J. Y. Lin, H. X. Jiang, Q. S. Paduano, and D. Weyburne (2007), Correlation between optoelectronic and structural properties and epilayer thickness of AlN, *Applied Physics Letters*, vol. 90, pp. 241101.

[35] W. R. Liu, B. H. Lin, S. Yang, C. C. Kuo, Y. H. Li, C. H. Hsu, W. F. Hsieh, W. C. Lee, M. Hong, and J. Kwo (2012), The influence of dislocations on optical and electrical properties of epitaxial ZnO on Si (111) using a gamma-Al₂O₃ buffer layer, *Crystengcomm*, vol. 14, pp. 1665-1671.

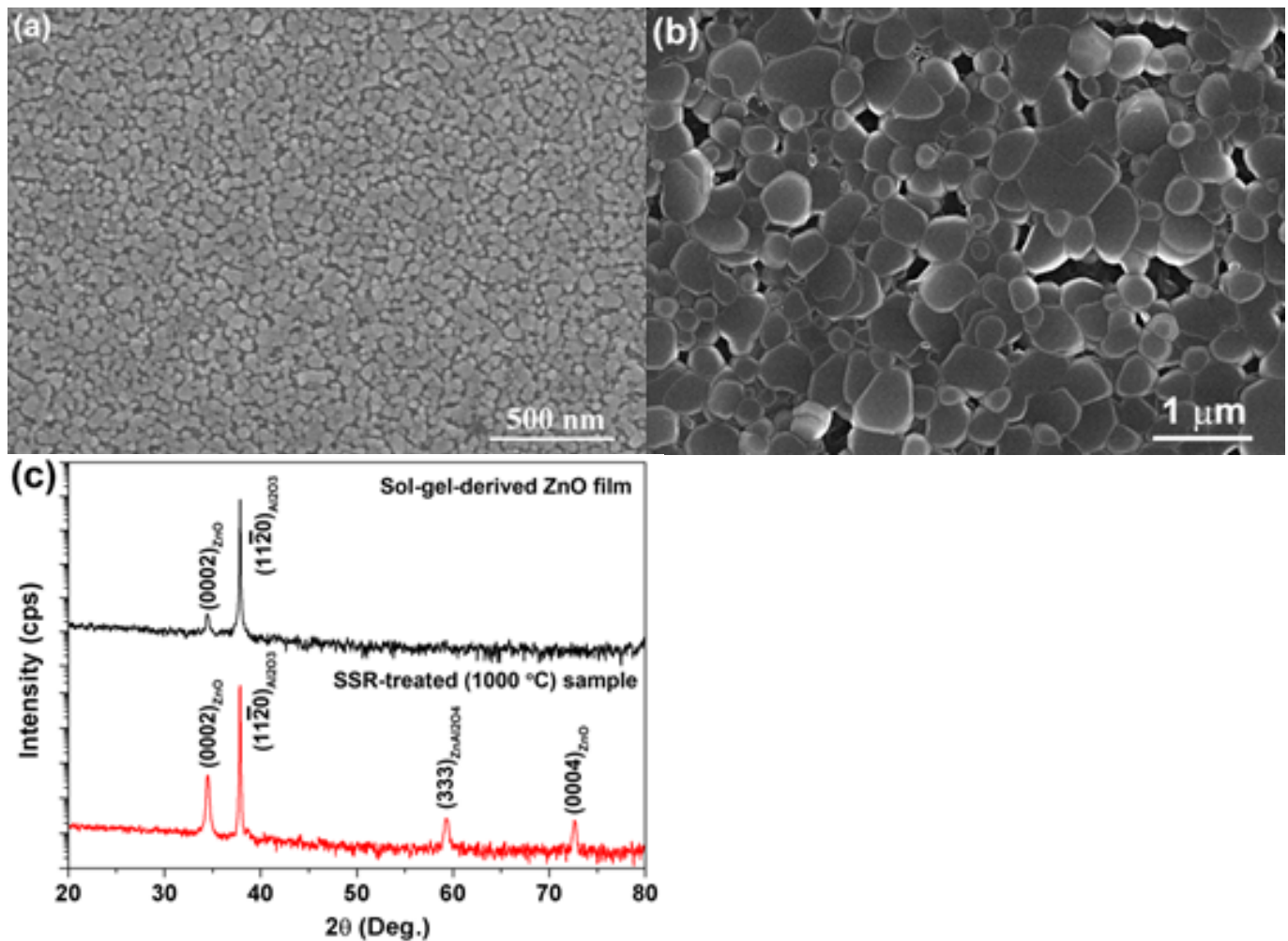


圖 1 (a)Sol-Gel 法成長氧化鋅薄膜及 (b) 經過 1000°C/1 h 固相反應後之 SEM 影像。
(c) Sol-Gel 法成長氧化鋅及經過固相反應後之 XRD 圖譜。

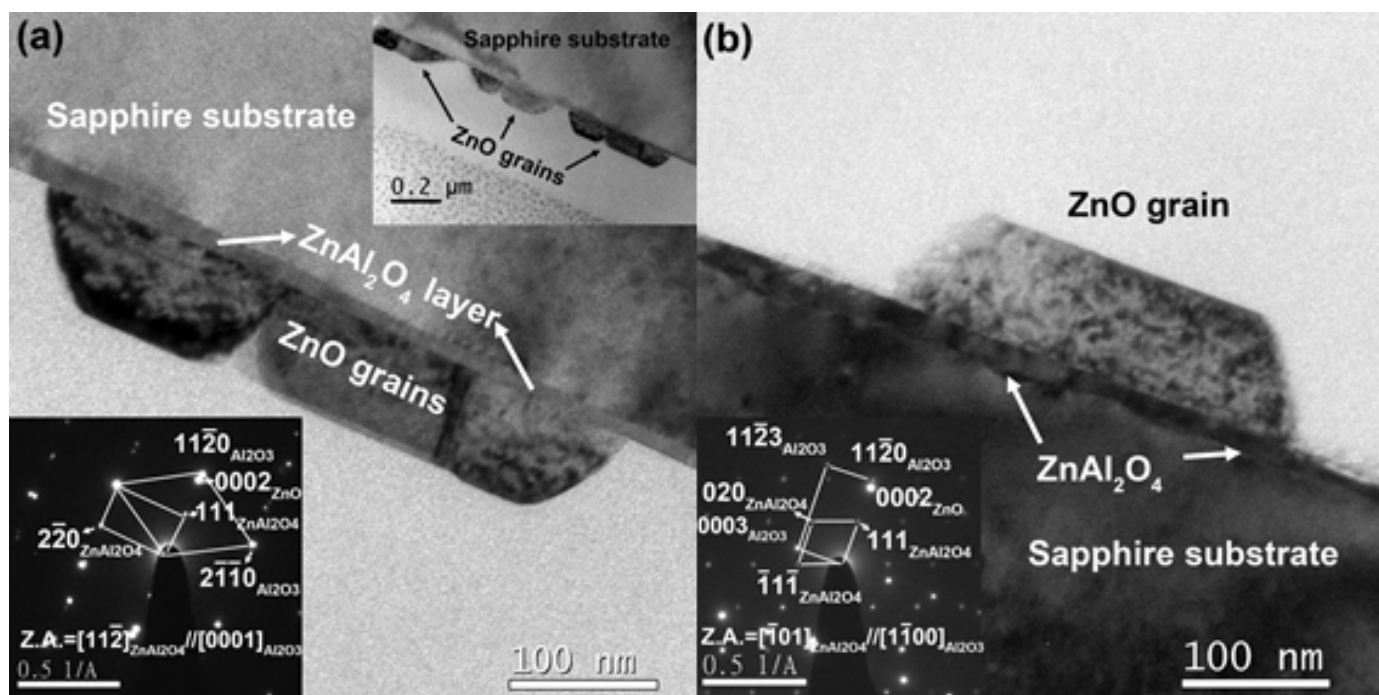
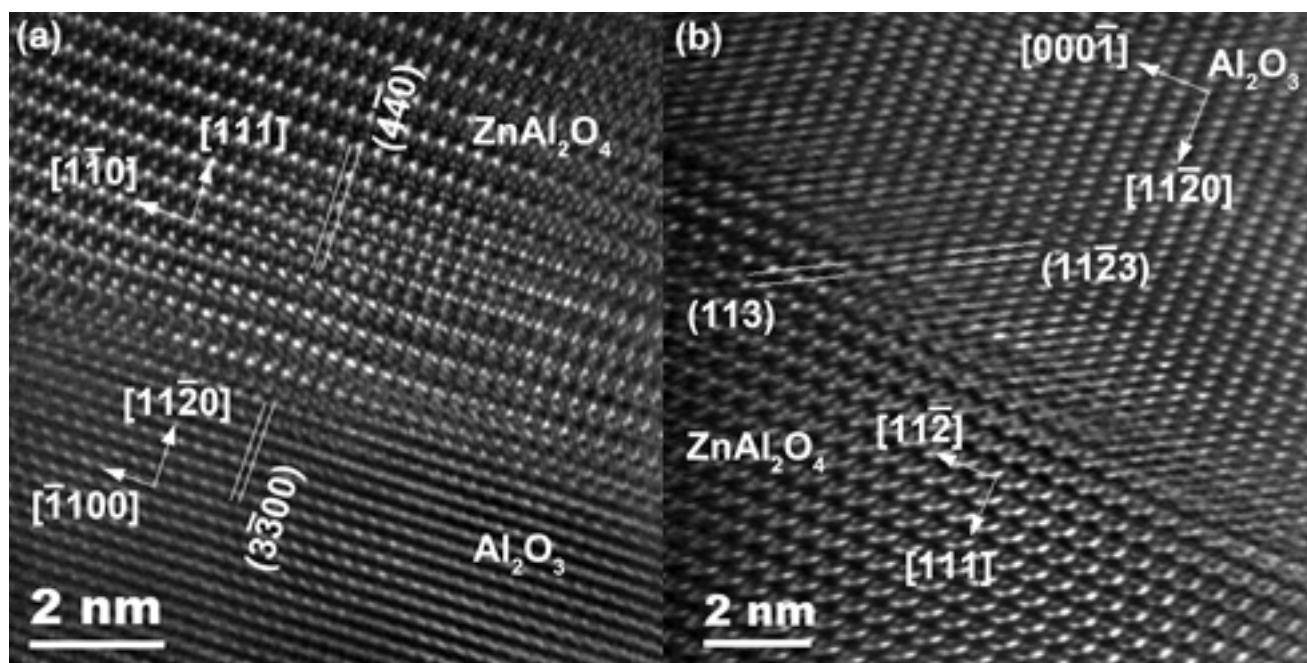


圖 2 分別為沿著 Al₂O₃ 基板 (a) [0001] 及 (d) [1 $\bar{1}$ 00] 兩相互垂直之晶向之 TEM 影像及其對應之擇區電子繞射圖。位於 (a) 圖右上方插圖為低倍率 TEM 影像。



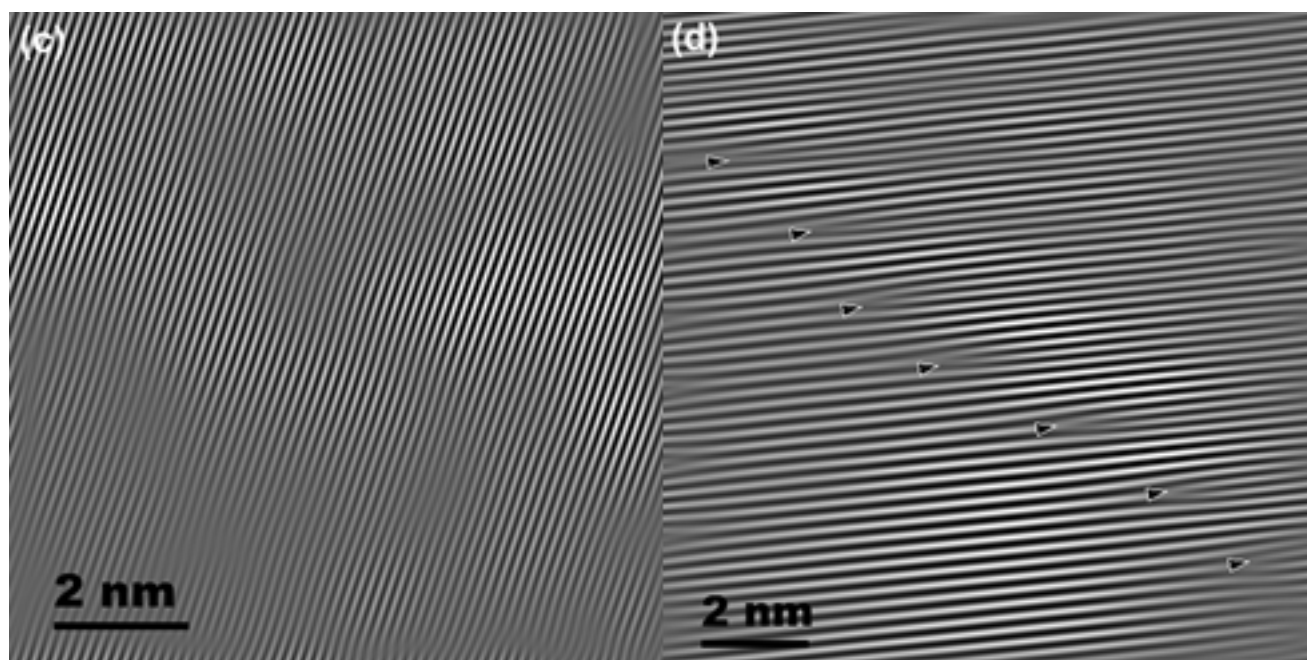


圖 3 分別從 Al_2O_3 基板 (a) $[0001]$ 及 (b) $[1\bar{1}00]$ 方向觀察的 HRTEM 影像。(c) 對圖 (a) 之 ZnAl_2O_4 之 $(4\bar{4}0)$ 面及 Al_2O_3 之 $(3\bar{3}00)$ 面所進行傅立葉過濾影像。(d) 對圖 (b) 之 ZnAl_2O_4 之 (113) 面及 Al_2O_3 之 $(11\bar{2}3)$ 面進行傅立葉過濾影像。可以發現近似週期排列之錯位差排 (黑色三角形) 位於界面處上。

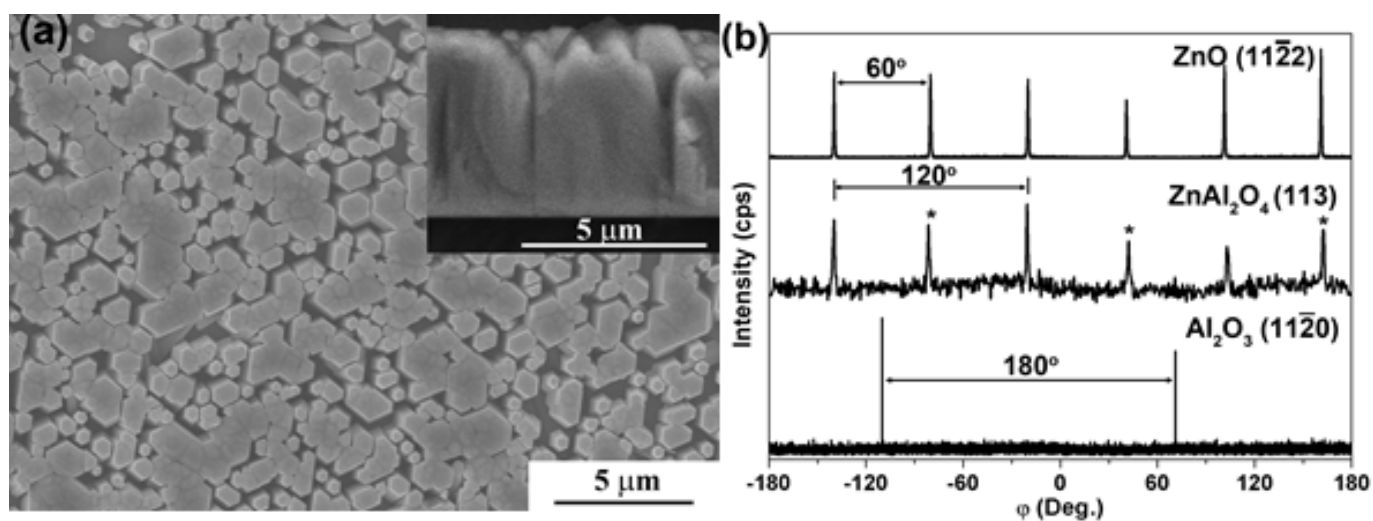


圖 4 (a) 將有酸洗過後之 ZnAl_2O_4 緩衝層之試片進行水熱法成長 ($90^\circ\text{C}/6\text{ h}$) 之 SEM 影像。插圖為橫截面之 SEM 影像。(b) 對 ZnO ($11\bar{2}2$)、 ZnAl_2O_4 (113) 及 Al_2O_3 ($11\bar{2}0$) 晶面之 XRD ϕ -scan 掃描圖譜。在 ZnAl_2O_4 圖譜上之星號代表 (111) 面 ZnAl_2O_4 在 $(11\bar{2}0)$ 面 Al_2O_3 上存在另一個方位角相差 180° 但結晶學等效的 domain。

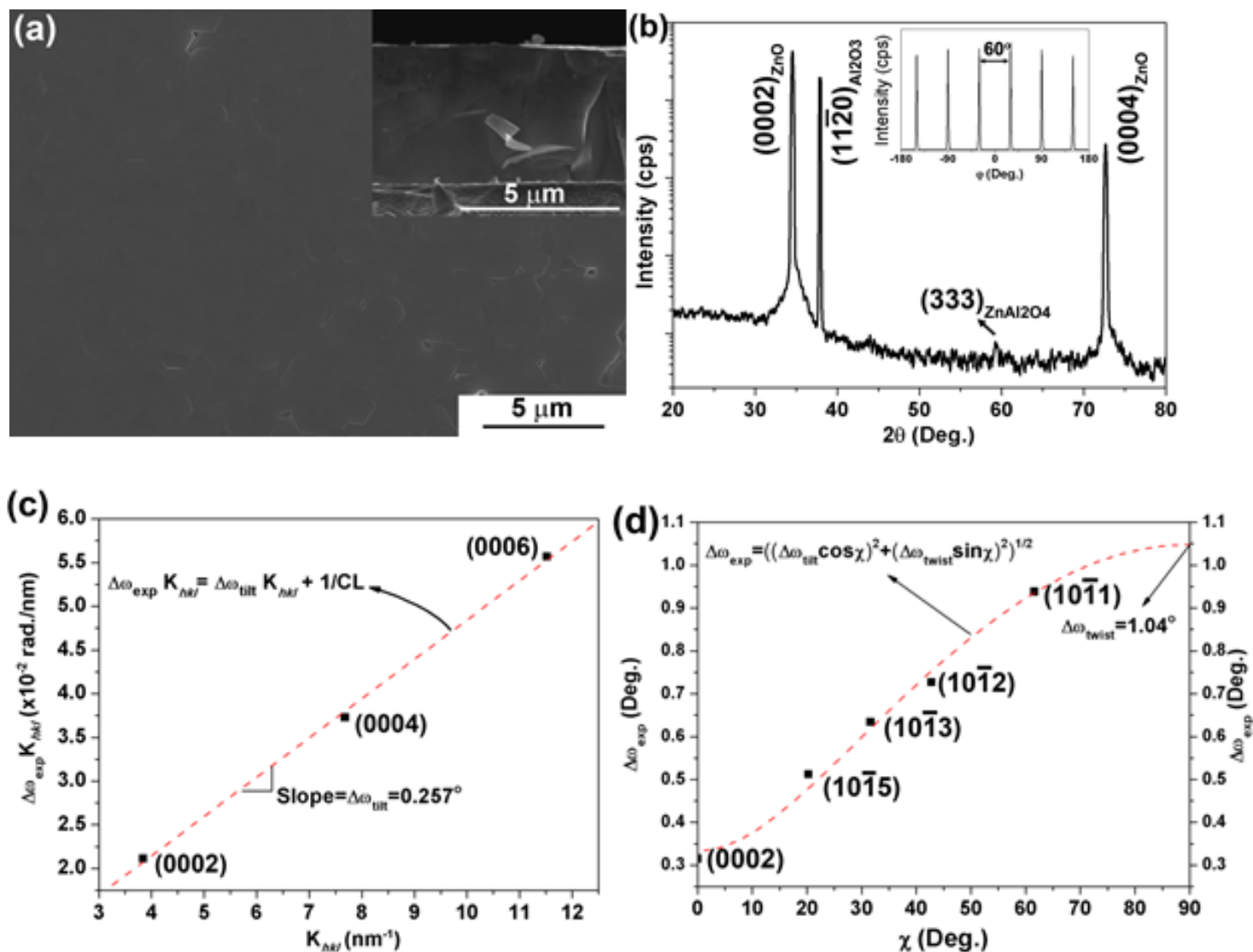


圖 5(a) 在成長水溶液中添加微量檸檬酸鈉 (0.25 mM)，經過在 90°C 中成長 6 h，可成長完全癒合且連續 ZnO 薄膜 SEM 影像。(b) 該試片對應之 XRD θ - 2θ 及 ϕ -scan 圖譜。(c) 薄膜之 $\{000l\}$ 系列晶面進行搖擺曲線之半高寬以 WH 法進行分析。(d) ZnO 磊晶薄膜之一系列不同歪斜角 (χ) 晶面之歪斜對稱搖擺曲線半高寬分析獲得磊晶薄膜之扭轉角。

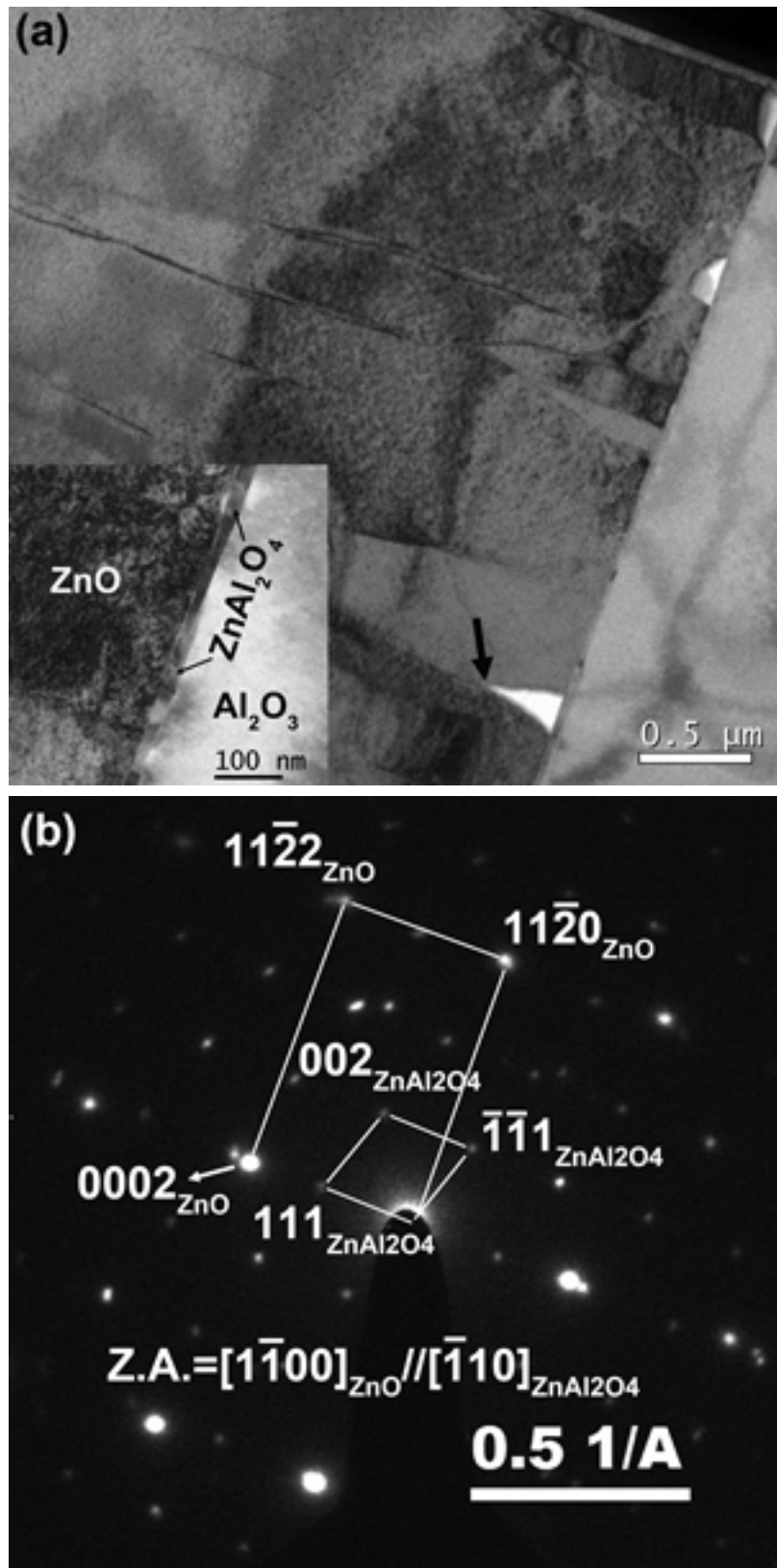
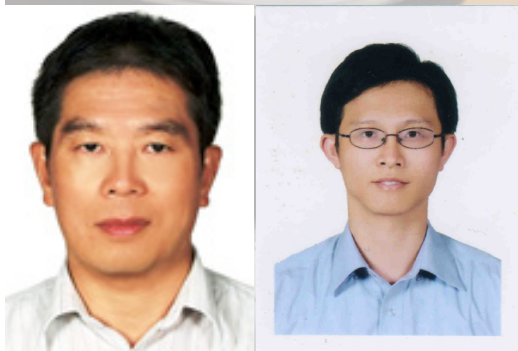


圖 6 (a) ZnO 磊晶薄膜於 ZnAl₂O₄ 緩衝層上成長之雙束電子束 ($g=0002$) 明視野影像。插圖為界面高倍率影像。(b) 界面處擇區電子繞射圖案。



建構長度 $2P$ 之完美高斯整數序列



張赫烜¹ 李崇道²

義守大學通訊工程學系副教授¹

義守大學通訊工程學系副教授兼系主任²

摘要

完美序列長久以來已被廣泛應用於現代通訊系統中作例如同步、通道估測，以及減少序列中峰值對平均功率比值等用途。高斯整數序列由於具有在實體化之簡易性，因此建構完美高斯整數序列已變成一個熱門研究課題。本文旨在探討長度為兩倍質數之偶數完美高斯整數序列建構法則，並依時域及頻域兩種不同觀點分別進行研究分析。論文首先針對 $\{1, 2, 3, \dots, 2p-1\}$ 之集合，進行分割成三個兩兩彼此互不相交之三個子集合並推導其相關性質，其中 p 為任意奇數質數。我們可以根據此種分割結果來建構長度為 $2p$ 之一種4-階度完美高斯整數序列，最後可以藉由組合此4-階度序列

之四個基底序列來建構其他三種3-階度完美高斯整數序列。

關鍵字：完美序列、高斯整數序列、完美高斯整數序列、序列階度。

前言

一個具有理想自相關函數的序列稱之為完美序列。完美序列長久以來廣泛被使用於現代通訊系統中作例如同步、通道估測，以及減少序列中峰值對平均功率比值(PAPR)等用途[1-5]。此外，Frank-Zadoff-Chu(FZC)序列已經被引用在第四代(4G) LTE系統中作同步及隨機存取之用途[6-8]。高斯整數序列(Gaussian integer sequence GIS)是指序列中之元素具有 $a+bj$ 之型態，其中 $j=\sqrt{-1}$ ， a 及 b 均為整數。由於高

斯整數序列具有在實體化之簡易性，因此如何建構高斯整數序列且兼具完美特性之序列(perfect Gaussian integer sequence PGIS)已變成一個熱門研究課題；然而截至目前為止，探討完美高斯整數序列之建構法則仍未完備且其研究成果亦屬有限。相關之建構例子舉例說明如下：偶數長度之PGIS建構法則首次出現於參考文獻[9]，在其中可藉由四個基底序列(base sequence)及其圓形移位(circular shift)基底序列之線性組合來產生一系列之完美高斯整數序列，這些偶數長度序列具備一優良特性---其所有序列之係數的振幅大小都相同。在此同時質數長度之完美高斯整數序列出現於參考文獻[10]。第一篇奇數複合數長度 $N=p \cdot q$ 之完美高斯整數序列建構可參考文獻[11]，其中 p 及 q 為兩個相鄰質數。本文作者在文獻[12]中以質數長度 p 之完美高斯整數序列作為開端，然後藉由提昇取樣率 m 倍之技術，來建構任意複合長度為 mp 之完美高斯整數序列。

本文作者是提出序列階度(degree)概念之創建者[12]，序列之階度被定義成及等於在序列中出現不同非零元素之總個數。定義序列階度除可作為序列分類之目的外，其次設計或建構序

列通常可依階度由低依序向高階度發展，例如文獻[12]之例子，當階度愈高時其解題難度愈具挑戰性。此外在某些特例亦可依相反程序來開發，本文提供先建構4-階度序列後再精簡成3-階度序列之開發實例。根據序列階度之定義，上一段中文獻[9]偶數長度序列建構例子中之階度從4至6不等，文獻[10]中所提出之質數長度完美高斯整數序列階度為3，而文獻[11]則為2-階度之完美高斯整數序列建構例子。本文旨在探討長度為兩倍質數之完美高斯整數序列建構法則，並依時域及頻域兩種不同觀點分別進行研究。前言之後各章節簡單說明如下：第二節作基本定義之描述，第三節探討對集合之分割(partition)及推導相關性質，第四節根據第三節中對集合分割結果可建構4-階度之完美高斯整數序列，第五節分析三種3-階度之完美高斯整數序列，最後作結論。

基本定義

設 $\mathbf{s} = \{s[n]\}_{n=0}^{N-1}$ 表示一個長度為 N 之序列，其第 n 個元素以 $s[n]$ 表示。 $\mathbf{s}$ 序列之自相關函數以 $\mathbf{R}_s = \mathbf{s} \otimes \mathbf{s}^* = \{R[\tau]\}_{\tau=0}^{N-1}$ 來表示，定義如下：
$$R[\tau] = \sum_{n=0}^{N-1} s[n] \cdot s^*[(n-\tau)_N]$$

其中 $\mathbf{s}_{-1} = \{s[-n]\}_{n=0}^{N-1}$ 。上標*指取共軛之運算， $\otimes$ 符號代表圓摺積以及 $(\cdot)_N$ 指模態 N 運算。設 $\mathbf{S} = \{S[n]\}_{n=0}^{N-1}$ 表示序列之離散富氏變換(DFT)，則 R_s 之DFT為 $\mathbf{S} \circ \mathbf{S}^* = \{|S[n]|^2\}_{n=0}^{N-1}$ 。序列 s 稱之為完美序列(perfect sequence)，若且唯若 $R_s = E\delta[\tau]$ ，其中 E 為序列 s 之平均功率及 $\delta[\tau]$ 為脈衝序列函數。根據 $R_s = E\delta[\tau]$ 及 $\mathbf{S} \circ \mathbf{S}^* = |S|^2$ 在DFT之成對關係(DFT pairs)及其性質，序列 s 稱之為完美序列，若且唯若序列具有等振幅之頻譜(flat magnitude spectrum)，換言之 $|S[n]| = \sqrt{E}, \forall 0 \leq n \leq N-1$ 。要建構完美序列，可以藉由調整序列之係數(coefficients)來滿足 $R_s = E\delta[\tau]$ 條件，這是一個從時域觀點(time-domain approach)之建構方法。另一方面亦可從頻域之角度(frequency-domain approach)來建構完美序列，其中需設限制條件來規範序列之係數，使其具有等振幅之頻譜 $|S[n]| = \sqrt{E}, \forall 0 \leq n \leq N-1$ [12]。

定義一：一個序列之階度(degree)定義成在此序列中出現不同非零元素之總個數。

Z_{2p}^+ 之分割及性質推導

設 $Z_N = \{0, 1, 2, \dots, N-1\}$ 為以一個以 N 作為模態運算之整數集合 (the set of integers modulo N)。

引理一[13]：集合 $Z_N^* = \{a \in Z_N \mid \gcd(a, N) = 1\}$ 構成一個乘法群(multiplicative group)，其中 $\gcd(a, N)$ 為 a 及 N 之最大公因數。

定理一[13]：(Lagrange定理) 設 H 為 G 群之子群，則 $|G|$ 可被 $|H|$ 整除，其中 $| \cdot |$ 表示集合中元素之總個數。

推論一[13]：若 G 群為一個循環群，當 $|G|$ 可被 $|H|$ 整除，則 H 為 G 群之一個子群。

證明：設 $G = \{\alpha^m\}_{m=0}^{n-1}$ 為一個以 α 作為生成元素所建立之循環群，其中含有 n 個元素， $|G|=n$ 。當 k 是 n 之因數時，可以推得 $H_k = \{\alpha^{km}\}_{m=0}^{a-1}$ 及 $H_a = \{\alpha^{am}\}_{m=0}^{k-1}$ 為兩個分別由 α^k 及 α^a 所生成之循環子群。已知 $|H_k|=a$ 及 $|H_a|=k$ ， $|H_k|$ 及 $|H_a|$ 可整除 $|G|$ 。

設 $N=2p$ ，其中 p 為奇數質數。

令 $\varphi(2p)$ 表示Euler函數，其中 $\varphi(2p) = 2p(1-1/2)(1-1/p) = p-1$ 。根據 Euler 定理 [13]，在集合

$Z_{2p}^* = \{2k-1 \mid k=1, 2, \dots, p, k \neq (p+1)/2\}$ 中之所有 $(p-1)$ 個元素均和整數 $N=2p$ 互

質，因此 Z_{2p}^* 是一個循環群，敘明於引理二。

引理 二： 設 p 為奇數質數，集合 $Z_{2p}^* = \{2k-1 | k=1, 2, \dots, p, k \neq (p+1)/2\}$ 為一個循環群。

證明： 設 $\alpha \in Z_{2p}^*$ 為整數 $2p$ 之一個質根 (primitive root)， $\alpha^{\varphi(2p)} = 1 \pmod{2p}$

。由於 α 之階數 (order) 為 $\varphi(2p)$ ，集合 $\{\alpha^m\}_{m=0}^{\varphi(2p)-1} = \{\alpha^0, \alpha^1, \dots, \alpha^{\varphi(2p)-1}\}$ 中所有 $\varphi(2p)$ 個元素均為奇數且彼此

不同值，加上 $p \notin \{\alpha^m\}_{m=0}^{\varphi(2p)-1}$ ，因此

$$\{\alpha^m\}_{m=0}^{\varphi(2p)-1} = \{2k-1 | k=1, 2, \dots, p, k \neq (p+1)/2\} = Z_{2p}^*$$

。 Z_{2p}^* 及 $\{\alpha^m\}_{m=0}^{\varphi(2p)-1}$ 兩集合中之所有元素一對一相對等，故 Z_{2p}^* 為一個循環群。令 $Z_{2p}^+ = Z_{2p}^* / \{0\} = \{1, 2, \dots, 2p-1\}$ 且定義 $H_k = \{ub | b \in Z_{2p}^+, u \in Z_{2p}^*\}$ 為一個基於 Z_{2p}^* 所建立之集合，它屬於 Z_{2p}^+ 之一個子集合。很容易證明

$$H_2 = H_4 = \dots = H_{2(p-1)} = \{2k \pmod{2p} | k=1, \dots, (p-1)\}$$

成立。對任意奇數 n ，由於

$$pn \pmod{2p} = p \pmod{2p}，因此$$

$H_p = H_{3p} = \dots = H_{(2k+1)p} = \{p\}$ 。集合 Z_{2p}^+ 可以作成兩兩互不相交之分割，即

$$Z_{2p}^+ = Z_{2p}^* \cup H_2 \cup H_p \text{ 成立。}$$

定義 H_i 及 H_n 兩個集合之加法運算為 $H_i - H_n = \{a - b | a \in H_i, b \in H_n\}$ ，其中 H_i 及

$H_n \subset \{Z_{2p}^*, H_2, H_p\}$ 。集合 $H_i - H_n$ 中之元素

可以被分割成 $|H_i|$ 個子集合 $H_i - H_n = \bigcup_{k=1}^{|H_i|} C_{k,n}$

其中 $C_{k,n} = \{a_k - b | b \in H_n\}$ 且 $a_k \in H_i$ 它表示 H_i 中第 k 個元素。

引理 三： 設 $n, m, k \in Z_{2p}^+$ 。當 a_k 及 a_m 同屬於集合 $\{Z_{2p}^*, H_2, H_p\}$ 中之三個子集合時，分別屬於集合 $C_{k,n} = \{a_k - b | b \in H_n\}$ 及

$C_{m,n} = \{a_m - b | b \in H_n\}$ 之一對元素 $a_k - b$ 及

$a_m - b$ ，兩者之關係為 $a_k - b = (a_m - b) \pmod{2p}$ ，或者 $a_k - b$ 及 $a_m - b$ 同歸屬於集合 $\{Z_{2p}^*, H_2, H_p, 0\}$ 中之四個子集合之元素。

證明：我們可以引用 Cayley 表 [13] 來展示及分析 $H_i - H_n$ 之結果，其中此表含有 $H_i \times H_n$ 個元素。

(1). 首先以表格一之 $Z_{2p}^* - H_2$ Cayley 表

為例，其中 $Z_{2p}^* = \{\alpha^m\}_{m=0}^{\varphi(2p)-1}$ 及 $H_2 = \{2\alpha^m\}_{m=0}^{\varphi(2p)-1}$

表格一: $Z_{2p}^* - H_2$ Cayley 表

$Z_{2p}^* - H_2$	$2\alpha^0$	$2\alpha^1$	$\dots$	$2\alpha^{p-2}$
α^0	$\alpha^0 - 2\alpha^0$	$\alpha^0 - 2\alpha^1$	$\dots$	$\alpha^0 - 2\alpha^{p-2}$
α^1	$\alpha^1 - 2\alpha^0$	$\alpha^1 - 2\alpha^1$	$\dots$	$\alpha^1 - 2\alpha^{p-2}$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\ddots$	$\vdots$
α^{p-2}	$\alpha^{p-2} - 2\alpha^0$	$\alpha^{p-2} - 2\alpha^1$	$\dots$	$\alpha^{p-2} - 2\alpha^{p-2}$

$Z_{2p}^* - H_2$ Cayley 表中之 $(p-1)^2$ 個元素

$(\alpha^x - 2\alpha^n, \alpha^x \in Z_{2p}^*, 2\alpha^n \in H_2)$ 可視為被分配至大小為 $(p-1) \times (p-1)$ 矩陣的個別 $c(x, y)$, $1 \leq x, y \leq (p-1)$ 陣元位置。位於主對角線陣元 $\{c(x, x)\}_{x=1}^{p-1}$ 之 $(p-1)$ 個元素為 $\{\alpha^0 - 2\alpha^0, \alpha^1 - 2\alpha^1, \dots, \alpha^{p-2} - 2\alpha^{p-2}\} = -Z_{2p}^*$, 其中 $-Z_{2p}^* = Z_{2p}^* \pmod{2p}$ 。由於 $\alpha^n \in Z_{2p}^*$ 為一奇數，對所有 $\alpha^k \in Z_{2p}^*$ 之元素均成立，當 $(\alpha^0 - 2\alpha^n) \equiv p \pmod{2p}$ 時，可以得到 $(\alpha^k - 2\alpha^{n+k}) = \alpha^k (\alpha^0 - 2\alpha^n) \equiv p \pmod{2p}$ 為真。因此位於 $\{c(x, (x+n) \pmod{2p})\}_{x=1}^{p-1}$ 之元素具有相同值，其值均為 p 。當 $(\alpha^0 - 2\alpha^n) \not\equiv p \pmod{2p}$ ，位於 $\{c(x, (x+n) \pmod{2p})\}_{x=1}^{p-1}$ 之 $(p-1)$ 個元素為 $\{\alpha^0 - 2\alpha^n, \alpha^1 - 2\alpha^{1+n}, \dots, \alpha^{p-2} - 2\alpha^{p-2+n}\} = (\alpha^0 - 2\alpha^n) Z_{2p}^* = Z_{2p}^* \pmod{2p}$ ，其中 $1 \leq n \leq p-1$ 。因此 Cayley 表中每一列之 $p-1$ 個元素中有 $p-2$ 個元素屬於子集合 Z_{2p}^* 及一個元素屬於 $H_p = \{p\}$ 之子集合。相同程序可推得 $H_2 - Z_{2p}^*$ 之結果和 $Z_{2p}^* - H_2$ 相似。

(2). 其次，建構 $H_2 - H_2$ Cayley 表並展示於表格二。

表格二: $H_2 - H_2$ Cayley 表

$H_2 - H_2$	$2\alpha^0$	$2\alpha^1$	$\dots$	$2\alpha^{p-2}$
$2\alpha^0$	0	$2\alpha^0 - 2\alpha^1$	$\dots$	$2\alpha^0 - 2\alpha^{p-2}$
$2\alpha^1$	$2\alpha^1 - 2\alpha^0$	0	$\dots$	$2\alpha^1 - 2\alpha^{p-2}$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\ddots$	$\vdots$
$2\alpha^{p-2}$	$2\alpha^{p-2} - 2\alpha^0$	$2\alpha^{p-2} - 2\alpha^1$	$\dots$	0

表格二中之主對角線 $\{c(x, x)\}_{x=1}^{p-1}$ 全

由“0”之元素所組成。位於陣元

$\{c(x, (x+n) \pmod{2p})\}_{x=1}^{p-1}$ 之所有元素為 $\{2\alpha^0 - 2\alpha^n, 2\alpha^1 - 2\alpha^{1+n}, \dots, 2\alpha^{p-2} - 2\alpha^{p-2+n}\} = 2(\alpha^0 - \alpha^n) Z_{2p}^* = 2Z_{2p}^* \pmod{2p} = H_2$ 。

因此 Cayley 表中每一列之 $p-1$ 個元素中有 $p-2$ 個元素屬於 H_2 子集合及一個

“0”元素。同樣的分析可以證實 $Z_{2p}^* - Z_{2p}^*$ Cayley 表中每一列之 $(p-1)$ 個元素中有 $(p-2)$ 個元素屬於 H_2 及一個“0”元素，以及 $H_p - H_p = \{0\}$ 。

(3). 最後考慮 $H_p - Z_{2p}^*$ 及 $H_p - H_2$ 兩種情形。兩者之 Cayley 表各僅有一個列，分別為 $\{p - \alpha^0, p - \alpha^1, \dots, p - \alpha^{p-2}\}$ 及 $\{p - 2\alpha^0, p - 2\alpha^1, \dots, p - 2\alpha^{p-2}\}$ 。

由於此兩列之所有元素均不相同，因此可以確認

$H_2 = \{p - \alpha^0, p - \alpha^1, \dots, p - \alpha^{p-2}\}$
及 $Z_{2p}^* = \{p - 2\alpha^0, p - 2\alpha^1, \dots, p - 2\alpha^{p-2}\}$ 。

$Z_{2p}^* - H_p$ 中之 $p-1$ 個元素全屬於 H_2 子集合，而 $H_2 - H_p$ 中之 $p-1$ 個元素則全屬於 Z_{2p}^* 。

建構4-階度完美高斯整數序列

1. 從時域建構完美高斯整數序列

首先根據(1)式來定義序列 $s = \{s[n]\}_{n=0}^{2p-1}$

$$s[n] = \begin{cases} a_3, & n=0, \\ a_0, & n \in Z_{2p}^*, \\ a_1, & n \in H_2, \\ a_2, & n \in H_p. \end{cases} \dots\dots\dots (1)$$

(1)式中， $a_i, i=0,1,2,3$ 為四個非零複數常數。

定理二：以 $\mathbf{R}_s = \{R[\tau]\}_{\tau=0}^{2p-1}$ 表示序列 s 之自相關函數。 $\mathbf{R}_s$ 函數中 $2p$ 個元素可以分割成四個子集合， $\mathbf{R}_s = \{R[\tau]\}_{\tau=0}^{2p-1} = \{R[0]\} \cup \{R[\tau]\}_{\tau \in Z_{2p}^*} \cup \{R[\tau]\}_{\tau \in H_2} \cup \{R[p]\}$ 其值列於(2)式中。

$$\mathbf{R}_s = \{R[\tau]\}_{\tau=0}^{2p-1} = \begin{cases} |a_3|^2 + |a_2|^2 + (p-1) \sum_{i=0}^1 |a_i|^2, & \tau=0 \\ (p-2)(a_0 a_1^* + a_1 a_0^*) + (a_2 a_1^* + a_1 a_2^*) + (a_0 a_3^* + a_3 a_0^*), & \tau \in Z_{2p}^* \\ (p-2)(|a_0|^2 + |a_1|^2) + (a_3 a_1^* + a_1 a_3^*) + (a_0 a_2^* + a_2 a_0^*), & \tau \in H_2 \\ a_3 a_2^* + a_2 a_3^* + (p-1)(a_0 a_1^* + a_1 a_0^*), & \tau=p. \end{cases} \dots\dots\dots (2)$$

證明：根據(1)式，可以獲得

$$R[\tau] = \sum_{n=0}^{2p-1} s[n] s^*[(n-\tau)_{2p}] = s[0] s^*[-\tau] + \sum_{n \in Z_{2p}^*} s[n] s^*[(n-\tau)_{2p}] + \sum_{n \in H_2} s[n] s^*[(n-\tau)_{2p}] + \sum_{n \in H_p} s[n] s^*[(n-\tau)_{2p}] \dots\dots\dots (3)$$

$$= a_3 s^*[-\tau] + a_0 \sum_{n \in Z_{2p}^*} s^*[(n-\tau)_{2p}] + a_1 \sum_{n \in H_2} s^*[(n-\tau)_{2p}] + a_2 s^*[(p-\tau)_{2p}]$$

在(3)式中，當 $\tau=0$ ， $R[0] =$

$$a_3 s^*[0] + a_0 \sum_{n \in Z_{2p}^*} s^*[n] + a_1 \sum_{n \in H_2} s^*[n] + a_2 a_2^* = |a_3|^2 + |a_2|^2 + (p-1)(|a_0|^2 + |a_1|^2)$$

當 $\tau=p$ 時，根據預備定理三之結果，

$$R[p] = a_3 s^*[-p] + a_0 \sum_{n \in Z_{2p}^*} s^*[(n-p)_{2p}] + a_1 \sum_{n \in H_2} s^*[(n-p)_{2p}] + a_2 s^*[0] = a_3 a_2^* + a_2 a_3^* + (p-1)(a_0 a_1^* + a_1 a_0^*)。$$

$$\text{當 } \tau_m, \tau_k \in Z_{2p}^* \text{ 時，} \sum_{n \in Z_{2p}^*} s^*[(n-\tau_k)_{2p}] = \sum_{n \in Z_{2p}^*} s^*[(n-\tau_m)_{2p}] = (p-2)a_1^* + a_3^*$$

$$\text{及 } \sum_{n \in H_2} s^*[(n-\tau_k)_{2p}] = \sum_{n \in H_2} s^*[(n-\tau_m)_{2p}] = (p-2)a_0^* + a_2^* \text{ 及}$$

$$s^*[(p-\tau_k)_{2p}] = s^*[(p-\tau_m)_{2p}] = a_1^*$$

可推得 $R[\tau_m] = R[\tau_k]$ 。因此

在(3)式中，所有 $\tau \in Z_{2p}^*$ ，

$\{R[\tau]\}_{\tau \in Z_{2p}^*}$ 之值均相同，此值為

$$(p-2)(a_0 a_1^* + a_1 a_0^*) + (a_2 a_1^* + a_1 a_2^*) + (a_0 a_3^* + a_3 a_0^*)$$

。同理，當 $\tau_m, \tau_k \in H_2$ 時 $R[\tau_m] = R[\tau_k] =$

$$(p-2)(|a_0|^2 + |a_1|^2) + (a_3 a_1^* + a_1 a_3^*) + (a_0 a_2^* + a_2 a_0^*)$$

為真。故可推得 $\mathbf{R}_s = \{R[\tau]\}_{\tau=0}^{2p-1}$
 $= \{R[0]\} \cup \{R[\tau]\}_{\tau \in Z_{2p}^*} \cup \{R[\tau]\}_{\tau \in H_2} \cup \{R[p]\}$ 。

推論 二：序列 $\mathbf{s} = \{s[n]\}_{n=0}^{2p-1}$ 是一個
 $(k+1)$ -階度之完美高斯整數序列，若且
 唯若下列三個方程式均能滿足。

$$\begin{cases} (p-2)(a_0^* a_1^* + a_1^* a_0^*) + (a_2^* a_1^* + a_1^* a_2^*) + (a_0^* a_3^* + a_3^* a_0^*) = 0, \\ (p-2)(|a_0|^2 + |a_1|^2) + (a_3^* a_1^* + a_1^* a_3^*) + (a_0^* a_2^* + a_2^* a_0^*) = 0, \\ a_3^* a_2^* + a_2^* a_3^* + (p-1)(a_0^* a_1^* + a_1^* a_0^*) = 0. \end{cases}$$

.....(4)

在(4)式中， $a_i, i=0,1,2,3$ ，為四個非零高
 斯整數。

證明：根據**定理二**， $\mathbf{R}_s = \{R[\tau]\}_{\tau=0}^{2p-1}$
 $= \{R[0]\} \cup \{R[\tau]\}_{\tau \in Z_{2p}^*} \cup \{R[\tau]\}_{\tau \in H_2} \cup \{R[p]\}$
 。序列 $\mathbf{s} = \{s[n]\}_{n=0}^{2p-1}$ 是一個 $(k+1)$ -階度之
 完美高斯序列，若且唯若 $\mathbf{R}_s = E\delta[\tau]$ ，
 據此推得 (4)式必須滿足。

設 $a_i = x_i + jy_i, i=0,1,2,3$ ，為四個
 非零高斯整數。(4)式可以推得：
(5)

$$\begin{cases} (p-2)(x_0x_1 + y_0y_1) + (x_2x_1 + y_2y_1) + (x_0x_3 + y_0y_3) = 0, \\ (p-2)(x_0^2 + y_0^2 + x_1^2 + y_1^2) + 2(x_1x_3 + y_1y_3) + 2(x_0x_2 + y_0y_2) = 0, \\ (x_2x_3 + y_2y_3) + (p-1)(x_0x_1 + y_0y_1) = 0. \end{cases}$$

II 從頻域建構完美高斯整數序列

要從頻域建構完美高斯整數序列，
 首先根據(6)式定義四個基底序列

$$\mathbf{x}_i = \{x_i[n]\}_{n=0}^{2p-1}, i=0,1,2,3$$

$$x_i[n] = \begin{cases} 1, & s[n] = a_i, \\ 0, & \text{otherwise.} \end{cases} \dots\dots\dots(6)$$

根據(6)式，序列 $\mathbf{s} = \{s[n]\}_{n=0}^{2p-1}$ 可以

表示成 $\mathbf{s} = \sum_{i=0}^3 a_i \mathbf{x}_i$ 。s 之 DFT 以 $\mathbf{s} = \sum_{i=0}^3 a_i \mathbf{x}_i$

表示。其個別元素 $\mathbf{x}_i = \{x_i[n]\}_{n=0}^{2p-1}$ ，

$i=0,1,2,3$ ，表示如下：

$$\mathbf{X}_0 = [(p-1), 1, -1, \dots, 1, -1, \underbrace{(1-p)}_p, -1, 1, \dots, -1, 1]$$

.....(7)

$$\mathbf{X}_1 = [(p-1), -1, \dots, -1, \underbrace{(p-1)}_p, -1, \dots, -1]$$

.....(8)

$$\mathbf{X}_2 = [1, -1, 1, -1, \dots, 1, -1] \dots\dots\dots(9)$$

$$\mathbf{X}_3 = [1, 1, \dots, 1, 1] \dots\dots\dots(10)$$

定理 三：令 $N=2p$ ，其中 p 為奇數質

數。序列 $\mathbf{s} = \sum_{i=0}^3 a_i \mathbf{x}_i$ 在其四個非零高斯

整數參數 $\{a_0, a_1, a_2, a_3\}$ 組合下可以建
 構成一個4-階度之完美高斯整數序

列，若且唯若式子(11)中四個限制條

件均可滿足。 $|a_3 + (p-1)(a_0 + a_1) + a_2|$

$$=|a_3+(a_0-a_1)-a_2|=|a_3-(a_0+a_1)+a_2|=|a_3+(p-1)(a_1-a_0)-a_2| \dots\dots\dots(11)$$

證明：根據(7)-(10)式， $s = \sum_{i=0}^3 a_i x_i$ 之DFT只含有四個不同值，其值分別為 $a_3+(p-1)(a_0+a_1)+a_2$ ， $a_3+(a_0-a_1)-a_2$ ， $a_3-(a_0+a_1)+a_2$ ，及 $a_3+(p-1)(a_1-a_0)-a_2$ 。在頻帶等振幅之限制條件下，若且唯若式子(11)成立才可建構序列s成為一個4-階度之完美高斯序列。

令 $a_i = x_i + jy_i$ ， $i = 0, 1, 2, 3$ ，為四個非零高斯整數。在(11)式中，有八個未知數但只有四個方程式，因此方程組可存在多個解。(11)式可以化簡成(12)式中之四個線性聯立方程組系統，此系統視 x_1, y_1, x_3 及 y_3 為四個常數，其他四個 x_0, y_0, x_2 及 y_2 為變數。

$$\begin{cases} (p-1)x_1x_0 + (p-1)y_1y_0 + x_3x_2 + y_3y_2 = 0, \\ (p-2)x_0 + 2x_2 = -(p-2)x_1 - 2x_3, \\ (p-2)y_0 + 2y_2 = -(p-2)y_1 - 2y_3, \\ (x_3-x_1)x_0 + (y_3-y_1)y_0 - (x_3-x_1)x_2 - (y_3-y_1)y_2 = 0 \end{cases} \dots\dots\dots(12)$$

下述推論三提供一個可求解(12)式之充分條件。

推論 三：線性聯立方程組系統(12)存在整數解。

證明：(12)式可以表示成矩陣型式 $Ax=b$ ，其中 $b=[0 \quad -(p-2)x_1-2x_3 \quad -(p-2)y_1-2y_3 \quad 0]^T$ ， $x=[x_0 \quad y_0 \quad x_2 \quad y_2]^T$ 及A表示於(13)式。矩陣A之行列式值 $|A|=p^2(y_3x_1-x_3y_1)$ 。當四個常數 x_1, y_1, x_3 及 y_3 ，在 $y_3x_1 \neq x_3y_1$ 之前提下，存在 x_0, y_0, x_2 及 y_2 之解可以以 x_1, y_1, x_3 及 y_3 來表示， $x = A^{-1}b$ 。由於A及向量b中之元素均為整數，當經由矩陣運算所求之解 $x = A^{-1}b$ 為有理數解時，可以藉由調整 x_1, y_1, x_3 及 y_3 來獲致 x_0, y_0, x_2 及 y_2 之整數解。

$$x = A^{-1}b$$

其中

$$A = \begin{bmatrix} (p-1)x_1 & (p-1)y_1 & x_3 & y_3 \\ (p-2) & 0 & 2 & 0 \\ 0 & (p-2) & 0 & 2 \\ x_3-x_1 & y_3-y_1 & x_1-x_3 & y_1-y_3 \end{bmatrix} \dots\dots\dots(13)$$

特別強調由(13)式所獲至之解將 $x_1, y_1, x_3, y_3, x_0, y_0, x_2$ 及 y_2 代入(4)及(5)式子均可滿足該方程式。

範例 一：令 $N = 2 \cdot 7 = 14$ 。當設定 $a_1 = -18$ 及 $a_3 = 45 + 21j$ 時，求解(13)式得到 $a_0 = -2$ 及 $a_2 = 5 - 21j$ 之結果。一個4-階度PGIS展示如下

$$s = [a_3, a_0, a_1, a_0, a_1, a_0, a_1, a_2, a_1, a_0, a_1, a_0, a_1, a_0]$$

建構3-階度完美高斯整數序列

在第IV節中，我們根據(6)式定義四個基底序列用以建構4-階度完美高斯整數序列。本節繼續引用此四個基底序列之三種組合， $\{(x_0+x_1), x_2, x_3\}$ ， $\{(x_3+x_1), x_2, x_0\}$ ， $\{(x_0+x_2), x_1, x_3\}$ ，分別以定理 四-六來建構三種不同3-階度完美高斯整數序列。

定理 四：設 $N=2p$ ，其中 p 為一奇數質數。序列 $s = a_1(x_0+x_1) + a_2x_2 + a_3x_3$ 為一長度 $N=2p$ 之3-階度完美高斯整數序列，若且唯若高斯整數係數 $\{a_1, a_2, a_3\}$ 滿足下述(14)式。

$$|a_3 + 2(p-1)a_1 + a_2| = |a_3 - a_2| = |a_3 - 2a_1 + a_2| \quad \dots\dots\dots(14)$$

證明：序列 $s = a_1(x_0+x_1) + a_2x_2 + a_3x_3$ 。在頻帶等振幅之限制條件下，若且唯若式子(14)成立才可建構序列 s 成為一個3-階度之完美高斯整數序列。令 $a_i = x_i + jy_i$ ， $i = 0, 1, 2, 3$ ，為三個非零高斯整數。(14)式可以化簡成(15)式來進行求解。

$$\begin{cases} (x_2 + (p-1)x_1)(x_3 + (p-1)x_1) + (y_2 + (p-1)y_1)(y_3 + (p-1)y_1) = 0, \\ (x_1 - x_2)(x_1 - x_3) + (y_1 - y_2)(y_1 - y_3) = 0. \end{cases} \quad \dots\dots\dots(15)$$

在(15)式中，有六個未知數但只有兩個方程式，因此方程組可存在多個

解。可以視 x_1 及 y_1 為兩個參數，然後可將其他四個未知數 x_2, y_2, x_3 及 y_3 分別以 x_1, y_1 來表示，如此可以獲致(16)式之解答。

$$\begin{cases} x_2 = x_1, \\ y_2 = (1-p)y_1, \\ x_3 = (1-p)x_1, \\ y_3 = y_1. \end{cases} \quad \dots\dots\dots(16)$$

範例二： $N=2 \cdot 7 = 14$ 。當設定 $a_1=2+3j$ 時，求解(16)式得到 $a_2 = 2 - 18j$ 及 $a_3 = -12 + 3j$ 之結果。一個3-階度PGIS展示如下
 $s = [-12+3j, 2+3j, 2+3j, 2+3j, 2+3j, 2+3j, 2+3j, 2-18j, 2+3j, 2+3j, 2+3j, 2+3j, 2+3j, 2+3j]$

定理 五：設 $N=2p$ ，其中 p 為一奇數質數。序列 $s = a_1(x_3+x_1) + a_0x_0 + a_2x_2$ 為一長度 $N=2p$ 之3-階度完美高斯整數序列，若且唯若高斯整數係數 $\{a_0, a_1, a_2\}$ 滿足下述(18)式。

$$|pa_1 + (p-1)a_0 + a_2| = |a_0 - a_2| = |pa_1 - (p-1)a_0 - a_2| = |a_2 - a_0| \quad \dots\dots\dots(18)$$

證明：序列 $s = a_1(x_3+x_1) + a_0x_0 + a_2x_2$ 在頻帶等振幅之限制條件下，若且唯若式子(18)成立才可建構序列 s 成為一個3-階度之完美高斯整數序列。

令 $a_i = x_i + jy_i$, $i = 0, 1, 2$, 為三個非零高斯整數。(18)式可以化簡成(19)式來進行求解。

$$\begin{cases} (x_0 + x_1)(px_1 + (p-2)x_0 + 2x_2) + (y_0 + y_1)(py_1 + (p-2)y_0 + 2y_2) = 0, \\ x_1(x_2 + (p-1)x_0) + y_1(y_2 + (p-1)y_0) = 0. \end{cases} \dots\dots\dots(19)$$

在 (19)式中，可以視 x_0 及 y_0 為兩個參數，其中 y_0 需為偶數，然後可將其他四個未知數 x_2, y_2, x_1 及 y_1 分別以 x_0 及 y_0 來表示，如此可以獲致(20)式之解答。

$$\begin{cases} x_1 = -x_0, \\ y_1 = 0, \\ x_2 = (1-p)x_0, \\ y_2 = \frac{2-p}{2}y_0. \end{cases} \dots\dots\dots(20)$$

範例 三: $N=2 \cdot 7 = 14$ 。當設定 $a_0=2+6j$ 時，求解(20)式得到 $a_1 = -2$ 及 $a_2=-12-15j$ 之結果。一個 3-階度PGIS展示如下

$$s = [-2, 2+6j, -2, 2+6j, -2, 2+6j, -2, -12-15j, -2, 2+6j, -2, 2+6j, -2, 2+6j]$$

定理 六: 設 $N=2p$ ，其中 p 為一奇數質數。序列 $s = a_0(x_0+x_2)+a_1x_1+a_3x_3$ 為一長度 $N=2p$ 之3-階度完美高斯整數序列，若且唯若高斯整數係數 $\{a_0, a_1, a_2\}$ 滿足下述(22)式。

$$\begin{aligned} |a_3 + (p-1)a_1 + pa_0| &= |a_3 - a_1| \\ &= |a_3 - (p-1)a_1 - pa_0| \end{aligned}$$

證明：在頻帶等振幅之限制條件下，若且唯若式子(22)成立才可建構序列 s 成為一個3-階度之完美高斯整數序列。

令 $a_i = x_i + jy_i$, $i = 0, 1, 3$, 為三個非零高斯整數。(22)式可以化簡成(23)式來進行求解。

$$\begin{cases} (x_0 + x_1)(px_0 + (p-2)x_1 + 2x_3) + (y_0 + y_1)(py_0 + (p-2)y_1 + 2y_3) = 0, \\ x_0(x_3 + (p-1)x_1) + y_0(y_3 + (p-1)y_1) = 0. \end{cases} \dots\dots\dots(23)$$

在 (23)式中，可以視 x_1 及 y_1 為兩個參數，其中 x_1 需為偶數，然後可將其他四個未知數 x_0, y_0, x_3 及 y_3 分別以 x_1 及 y_1 來表示，如此可以獲致(24)式之解答。

$$\begin{cases} x_0 = 0, \\ y_0 = -y_1, \\ x_3 = \frac{2-p}{2}x_1, \\ y_2 = (1-p)y_1. \end{cases} \dots\dots\dots(24)$$

範例 四: $N=2 \cdot 7 = 14$ 。當設定 $a_1=-4-3j$ 時，求解(20)式得到 $a_0 = 3j$ 及 $a_3=10+18j$ 之結果。一個 3-階度PGIS展示如下

$$s = [10+18j, 3j, -4-3j, 3j, -4-3j, 3j, -4-3j, 3j, -4-3j, 3j, -4-3j, 3j, -4-3j, 3j] \dots\dots\dots(25)$$

特別強調(21)及(25)式之序列具有相同序列型態(pattern)，其中序列型態是指序列中不同元素在序列之位置配置分佈。(21)及(25)式所屬之序列型態兩者

具有圓型移位(circular shift)相關性，因此可歸屬於相同序列型態；但是(17)式序列屬於另一不同序列型態。本節展示兩種長度14之不同 3-階度序列型態。

結論

本論文探討長度為兩倍質數之偶數完美高斯整數序列建構法則，並依時域及頻域兩種不同觀點分別進行研究分析。論文首先針對 $\{1, 2, 3, \dots, 2p-1\}$ 之集合進行分割，可切成三個兩兩彼此互不相交之三個子集合並推導其相關性質，其中 p 為任意奇數質數。我們可以根據此種分割結果來分析序列自相關函數之結構型態，據以從時域觀點完成完美高斯整數序列建構。另一方面亦可由此種分割結果來找到四個相對應之基底序列，據以從頻域觀點完成4-階度完美高斯整數序列建構。最後我們藉由組合此4-階度序列之四個基底序列來建構其他三種3-階度完美高斯整數序列。全文共提出四個長度為 $N = 2 \cdot 7 = 14$ 之建構範例，作為驗證本文所提建構法則之可行性。

參考文獻

- [1] S. U. H. Qureshi (1977), Fast start-up equalization with period training sequences, *IEEE Trans. Inf. Theory*, vol. 23, no. 4, pp. 553-563.
- [2] S. H. Choi, J. S. Baek, J. S. Han, and J. S. Seo (2014), Channel estimations using orthogonal codes for AF multiple-relay networks over frequency-selective fading channels, *IEEE Trans. Veh. Technol.*, vol. 63, no. 1, pp. 417-423.
- [3] C. P. Li, S. H. Wang, and C. L. Wang (2010), Novel low-complexity SLM schemes for PAPR reduction in OFDM systems, *IEEE Trans. Signal Process.*, vol. 58, no. 5, pp. 2916--2921.
- [4] A. Milewski (1983), Periodic sequences with optimal properties for channel estimation and fast start-up equalization, *IBM J. Res. Develop.*, vol. 27, no. 5, pp. 425-431.
- [5] G. Gong, F. Huo, and Y. Yang (2013), Large zero autocorrelation zones of Golay sequences and their applications, *IEEE Trans. Commun.*, vol. 61, no. 9, pp. 3967-3979.

- [6] D. Chu (1972), Polyphase codes with good periodic correlation properties, *IEEE Trans. Inf. Theory*, vol. 18, no. 4, pp. 531-532.
- [7] R. L. Frank and S. A. Zadoff (1962), Phase shift pulse codes with good periodic correlation properties, *IEEE Trans. Inf. Theory*, vol. 8, no. 6, pp. 381-382.
- [8] C. P. Li and W. C. Huang (2007), A constructive representation for the Fourier dual of the Zadoff-Chu sequences, *IEEE Trans. Inf. Theory*, vol. 53, no. 11, pp. 4221-4224.
- [9] W. W. Hu, S. H. Wang, and C. P. Li (2012), Gaussian integer sequences with ideal periodic autocorrelation functions, *IEEE Trans. Signal Process.*, vol. 60, no. 11, pp. 6074-6079.
- [10] Y. Yang, X. H. Tang and Z. C. Zhou (2012), Perfect Gaussian integer sequences of odd prime length, *IEEE Signal Process. Letters*, vol. 19, no. 10, pp. 615-618.
- [11] X. Ma, Q. Wen, J. Zhang, and H. Zuo (2013), New perfect Gaussian integer sequences of period pq , *IEICE Trans. Fundamentals*, vol. E96-A, no. 11, pp. 2290-2293.
- [12] Ho-Hsuan Chang, Chih-Peng Li, Chong-Dao Lee, Sen-Hung Wang, and T. C. Wu (1999), Constructions of Composite Length Perfect Gaussian Integer sequences, *submitted for publication to IEEE Trans. Inf. Theory*.
- [13] W. Keith Nicholson (1999), *Introduction to Abstract Algebra*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc.





義大醫院、義守大學近期活動

義大醫院

肺結核診斷與感染管制措施

主講人：義大醫院急重症醫學中心 林俊農部長

日期： 104年1月3日(六)

地點： 義大醫院六樓會議廳

新型流感之防治(含新型冠狀病毒、H7N9)

主講人：義大醫院感染科 鍾幸君醫師

日期： 104年2月5日(四)

地點： 義大醫院六樓會議廳

罕見疾病的醫療照顧與資源

主講人：馬階醫院小兒科 林炫沛醫師

日期： 104年2月14日(六)

地點： 義大醫院六樓會議廳

抗生素管理策略與經驗分享

主講人：高榮感染科 吳冠陞醫師

日期： 104年3月7日(六)

地點： 義大醫院六樓會議廳

義守大學

如何學習中醫--以外科學為例

主講人：三軍總醫院中醫部教授 林高士教授

日期： 103年12月3日(三)

地點： 義守大學醫學院C0133教室

醫用雷射

主講人：義大醫院醫療副院長 鄭勝峰醫師

日期： 103年12月11日(四)

地點： 義守大學醫學院C1035教室

臨床刺針手法

主講人：中國醫藥大學講座教授 林昭庚教授

日期： 103年12月12日(五)

地點： 義守大學醫學院C0146教室

Bottom up approaches for the fabrication of intelligent in-vitro models

主講人：Biomedical Engineering University of Pisa

Dr.Arti Ahluwalia

日期： 104年1月7日(三)

地點： 義大醫院六樓會議廳

中醫診斷學臨床技能考試

主講人：義守大學學士後中醫學系助理教授

李長殷助理教授

日期： 104年1月7日(三)

地點： 義守大學醫學院臨床技能教室

ACLS訓練

主講人：義大醫院急診部主任 蔡易廷醫師

日期： 104年1月25日(六)-104年1月26日(日)

地點： 義守大學醫學院臨床技能教室



科技部消息

* 公開徵求104年度「人文行遠專書寫作計畫」及「數位人文主題研究計畫」

本部為鼓勵具有前瞻性的傑出學者進行人文及社會科學專書寫作，計畫成果為出版卓越專書及該專書出版前之主題研討座談會，以期逐步為學界累積卓越專書與經典著作，特訂定「人文行遠專書寫作計畫試辦方案」。

公開徵求「數位人文」主題研究計畫，以鼓勵相關領域之學術研究，以期推動數位科技與人社研究之結合並促進文化創意研究與多元發展。

訊息相關網址：[http://www.most.gov.tw/wlp.](http://www.most.gov.tw/wlp.aspx?CtUnit=31&mp=1&CtNode=42)

[aspx?CtUnit=31&mp=1&CtNode=42](http://www.most.gov.tw/wlp.aspx?CtUnit=31&mp=1&CtNode=42)

計畫截止日：104年3月6日(五) 下午5時止

* 公開徵求2015/2016臺奧（MOST-FWF）雙邊研討會及研究計畫

本部為加強臺奧學術合作並落實與「奧地利國家科學基金會（FWF）」合作協議，雙方於2007年10月議定，自2008年起共同補助雙邊研討會及雙邊研究計畫。

訊息相關網址：[http://www.most.gov.tw/int/](http://www.most.gov.tw/int/ct.asp?xItem=7726&ctNode=1210)

[ct.asp?xItem=7726&ctNode=1210](http://www.most.gov.tw/int/ct.asp?xItem=7726&ctNode=1210)

計畫截止日：104年1月31日(六)

* 公開徵求2015年臺法(MOST-ANR)雙邊合作專題研究計畫

係由科技部與法國國家研究總署（French National Research Agency，簡稱ANR）依雙方簽署之合作協定辦理，以共同補助計畫方式鼓勵臺灣與法國兩國研究團隊進行優質之合作研究。

訊息相關網址：<http://www.most.gov.tw/wlp.aspx?CtUnit=31&mp=1&CtNode=42>

計畫截止日：104年3月31日(二)

產學消息

* 經濟部技術處「鼓勵中小企業開發新技術計畫」(SBIR)

- 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.相關連結：<http://www.sbir.org.tw/SBIR/Web/Default.aspx>

* 經濟部工業局「主導性新產品開發輔導計畫」

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. 相關連結：<http://outstanding.itnet.org.tw/>

* 經濟部技術處「業界科專計畫」(ITDP)

1. 為鼓勵企業從事技術創新及應用研究，建立研發能量與制度，經濟部開放企業界申請「業界科專」計畫，藉以政府的部分經費補助，降低企業研發創新之風險與成本，且研發成果歸廠商所有，以積極鼓勵業者投入產業技術研發工作，在業界提出申請及執行計畫過程中，輔導業界建立研發管理制度、強化研發組織、培育及運用科技人才、誘發廠商自主研發投入與後續投資，並促進產、學、研之間的

交流與合作，健全業界整體發展能力，達到政府「藏技於民」的美意。

- 2.申請資格：依公司法設立之本公司或從事與創新服務研究發展活動相關具稅籍登記之事務所及醫療法人、財務健全、其專業團隊具從事提供知識之創造、流通或加值之工作經驗且有實績者，均可提出計畫申請。
- 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.相關連結：<http://innovation1.tdp.org.tw/index.php>

* 經濟部工業局「協助傳統產業技術開發計畫」（CITD）

- 1.為落實照顧傳統產業政策，經濟部工業局度積極透過「協助傳統產業技術開發計畫」，將近投入新台幣4億元，協助並鼓勵傳統產業進行新產品開發、產品設計及聯合開發，預計將嘉惠290家以上傳統產業業者，提升其競爭力。
- 2.申請資格：須為民間傳統產業業者(詳細資格請參閱網站)。
- 3.受理期間：每年兩次，約為12月～隔年1月、4月～5月。
- 4.相關連結：<http://www.citd.moeaidb.gov.tw/CITDweb/Web/Default.aspx>

* 經濟部「學界協助中小企業科技關懷計畫」

1. 旨在鼓勵更多中小企業投入產業技術研發，透過「認養計畫」之推動，由國內大專院校之學者專家擔任中小企業的短期顧問，協助廠商標定問題並進行技術諮詢與服務。
2. 申請資格：
參與專家資格：全國各公私立大專院校任教之現職專任教師。
參與廠商資格：依法辦理公司登記或商業登記且符合「中小企業認定標準」之公司或企業。
3. 受理期間：本計畫採逐月審查，分個案及專案計畫，額滿為止。受理期間為每年4～6月。
4. 相關聯結：<http://sita.stars.org.tw/index.aspx>

* 高雄市政府「地方產業創新研發推動計畫」（高雄市政府地方型SBIR）

1. 為協助各直轄市、縣(市)政府，經濟部特配合匡列相對經費，俾利各直轄市、縣(市)政府擁有加倍之經費得以辦理地方特色產業創新研發計畫之推動，帶動中小企業積極投入地方特色產業之研發，而提升具地方特色產業聚落創新研發之能量，以鼓勵中小企業創新研發之政策得以在地方紮根。基此，特規劃由各直轄市、縣(市)政府辦理「地方產業創新研發推動計畫」（地方型SBIR）。
2. 申請資格：依公司法設立之中小企業，且其本公司住所設於高雄市並取得高雄市政府核發之營利事業登記證者；或依法取得高雄市政府核發工廠登記證之工廠。（詳細資格

條件請參閱網站)

3.受理期間：約為每年4~6月（依網站公告為主）

4.相關連結：<http://96kuas.kcg.gov.tw/sbir/main.php>

* 屏東縣政府「地方產業創新研發推動計畫」（屏東縣政府地方型SBIR）

1.為協助各直轄市、縣(市)政府，經濟部特配合匡列相對經費，俾利各直轄市、縣(市)政府擁有加倍之經費得以辦理地方特色產業創新研發計畫之推動，帶動中小企業積極投入地方特色產業之研發，而提升具地方特色產業聚落創新研發之能量，以鼓勵中小企業創新研發之政策得以在地方紮根。基此，特規劃由各直轄市、縣(市)政府辦理「地方產業創新研發推動計畫」（地方型SBIR）。

2.申請資格：依公司法設立之中小企業，且其本公司住所設於高雄市並取得高雄市政府核發之營利事業登記證者；或依法取得高雄市政府核發工廠登記證之工廠。（詳細資格條件請參閱網站）

3.受理期間：約為每年4~6月（依網站公告為主）

4.相關連結：<http://www.ptsbir.org.tw/html/front/bin/home.phtml>

* 行政院國家科學委員會「補助產學合作研究計畫」

1. 整併原有的大產學、小產學及數位產學相關補助要點，並建構產業需求導向之產學合作模式，以整合運用研發資源，發揮大學及研究機構之研發力量，以期能透過產學的團隊合作與相互回饋的機制，提升國內科技研發的競爭力。分為「先導型」、「應用型」及「開發型」計畫。
2. 申請資格：
 - 申請機構（以下稱計畫執行機構）：係指公私立大專校院、公立研究機構及經本會認可之財團法人學術研究機構。
 - 合作企業：係指依我國相關法律設立之獨資事業、合夥事業及公司，或以營利為目的，依照外國法律組織登記，並經中華民國政府認許，在中華民國境內營業之公司，並以全程參與本會產學合作研究計畫為原則。
3. 受理期間：
 - 先導型產學合作計畫，申請日期約為每年2月。
 - 應用型產學合作計畫，申請日期約為2月及5月。
 - 開發型產學合作計畫，申請日期約為2月、5月及10月。
4. 相關連結：<http://rd.tnua.edu.tw/datas/attachments/103/1011300226-4.pdf>

* 行政院國家科學委員會「產學技術聯盟合作計畫（產學小聯盟）」

1.鑑於過往學術研究成果與業界之間的落差，且國內產業界以中小企業為多，亟需研發能量挹注，本會透過本專案鼓勵學術界研究人員以其過去研發之成果為主軸，提出協助與服務產業界為目標之計畫（可由單一或多位研究人員提出），將其所累積之研發能量，藉由業界的參與共同組成會員形式之產學技術聯盟，有效落實產學之間互動，提昇業界競爭能力。

2.申請資格：

申請機構（以下稱計畫執行機構）：公私立大專院校及公立研究機關(構)。

計畫主持人及共同主持人之資格：比照本會補助專題研究計畫作業要點第三點規定。

3.受理期間：

計畫申請人於每年12月中前研提正式計畫申請書(線上申請)。

4.相關連結：<http://www.most.gov.tw/public/Data/392416404771.pdf>

* 行政院國家科學委員會「前瞻技術產學合作計畫（產學大聯盟）」

1. 為引導學界研發能量投入產業界，協助產業升級，本會特與經濟部共同推動補助「前瞻技術產學合作計畫」，以鼓勵國內企業籌組聯盟，有效縮小產學落差，促使大專校院及學術研究機構與國內企業共同投入前瞻技術研發，以強化關鍵專利布局、產業標準建立或系統整合，並協助國內企業進行長期關鍵技術研發人才培育。

2. 申請資格：

- 申請機構必須為國內公私立大專院校及公立研究機構，或經本會認可之財團法人學術研究機構及醫療社團法人學術研究機構。
- 申請人須符合「行政院國家科學委員會補助專題研究計畫作業要點」規定之計畫主持人資格。

3. 受理期間：每年12月左右。

4. 相關連結：http://www.moea.gov.tw/Mns/DOIT/technologylaws/wHandTechnologyLaws_File.ashx?laws_id=32&serial_no=1

* 行政院勞工委員會職業訓練局「補助大專校院辦理就業學程實施計畫」

1. 由申請補助單位運用既有制度或課程，結合「業界實務課程與講座」、「職場體驗」及「職涯相關教育」等面向，針對特定職能所設計之整合性課程。各項訓練內容學科數由申請補助單位自行規劃，並決定是否計入必修或選修學分。
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：每年1～3月
4. 相關聯結：http://youngjob.etraining.gov.tw/etraining_102/Web/Index.aspx

* 教育部「大專畢業生創業服務計畫」

1. 為縮短大專校院學生畢業與就業間連結之平台落差，建立產學合作創業就業機制，結合各部會產業發展之資源，引導大專校院學生就業機會，實施大專畢業生創業服務計畫。
2. 申請資格：
設有育成單位之公私立大專校院。
創業團隊由各大專校院畢業生至少三人組成，其中應有三分之二以上成員為近三學年度(應屆及前二學年度)畢業生，每人限參與一組團隊，且各團隊之代表人應為近三學年度畢業者。(團隊及團員未曾接受本計畫之補助)
3. 受理期間：每年5～6月
4. 相關聯結：<http://ustart.moe.edu.tw/picpage.aspx?CDE=CGE20090519101140JR5>





義守大學 研究發展處

84001 高雄市大樹區學城路一段1號

電話：07-657-7711

傳真：07-657-7471

Mail：research@isu.edu.tw

發行人： 蕭介夫 校長

總編輯： 林麗娟 副校長

陳立軒 研發長

編輯部： 張慧柔組長、朱堃誠組長、
許世宏先生



義大醫院 醫學研究部醫學教育部

82445 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

杜元坤 院長

蔡淳娟 副院長

沈德村 特別助理

陳素婷副課長、鄭靜茹小姐、
陳麗芬小姐

