

奈米流體技術在生醫上之應用

謝之真 林宗賢

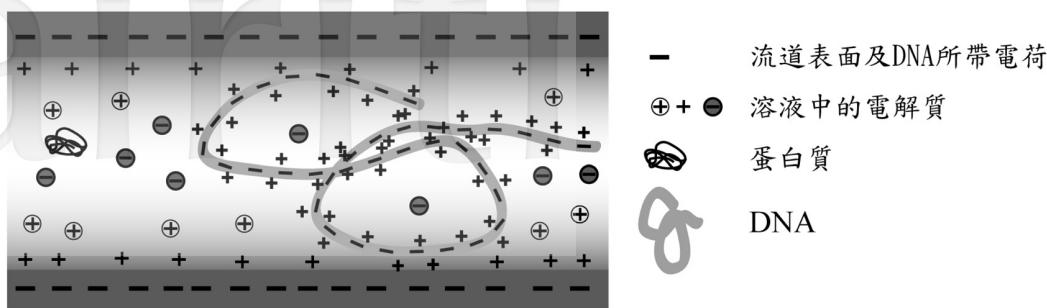
國立台灣大學化學工程系

一、前言

利用微流體技術所發展的「微流體生物晶片」已經相當成熟。微流體生物晶片在特殊設計的微流道(尺度一般多在十微米以上)上設置微幫浦、微閥門、微感測器及微反應器等，能夠把樣品前處理、混合、傳輸、分離和偵測等複雜功能整合在晶片上，具有低成本、快速及樣品需求量小等優點。相比於微流體技術，奈米流體技術利用更先進的製程技術將流道的尺度縮小至奈米級，其流道的寬或高或二者皆小於一微米，較嚴格的定義要求此數值小於 100 奈米。奈米流體技術的研究並不是一味的追求裝置的微小化，而是希望利用生物分子侷限在奈米尺度空間中所觸及的物理現象來發展新的應用，所以與微流體技術的基本原理並不完全相同。一般而言，在微流體技術中常見的制動及控制裝置(微幫浦、微閥門等)並不是奈米流體技術的優勢，所以在應用上奈米流體技術通常會結合微流體技術形成完整的裝置。目前大部分的奈米流體技術仍然在開發的階段，已有的應用則主要集中在生物分子的濃縮、分離及偵測上，也有利用奈米流體技術發展電子元件(如二極體及電晶體)及能源轉化之研究，但本文將聚焦於奈米流體技術在生醫上之應用。以下將簡單說明奈米流體技術中所涉及的各種原理，並以實際應用印證。

二、奈米流體技術之基本原理

雖然“奈米流體技術”似乎是一個全新的領域，其實其中所牽涉的物理現象已經散見於輸送現象、熱力學、膠體及界面現象、電化學及薄膜和分離技術的研究中。要了解奈米流體技術中相關的物理現象，讀者可以想像一個簡化的系統如圖一所示：電解質溶液充填於一個奈米流道中，並有 DNA 或蛋白質等分子懸浮其中，因為生物分子一般都有帶電，我們可以將這些分子想像為體積及帶電量都非常大的電解質，或稱它們為聚電解質。這樣的一個系統似乎和微流體裝置並沒有不同，為什麼我們會觀察到非常不同的現象呢？這是由於(a)奈米流道的尺度已經接近甚至小於生物分子的大小，我們稱這樣的狀況為“侷限環境(*confinement*)”，在侷限環境中，分子的形態及運動都會受到限制而改變(b)奈米流道的尺度已經接近溶液電動力學的特徵長度，導致部分原本在微米尺度下可忽略的電動力學現象變得非常重要(c)奈米流道的表面積/體積比非常高，所以流道表面的性質，例如表面的帶電性，親疏水性及官能基等，都對流道中的流體及生物分子的行為有非常大的影響。以下我們針對侷限環境對生物分子的影響以及溶液的電動力學作簡單的回顧：



圖一 奈米流體系統示意圖：電解質溶液充填於一個奈米流道中，流道的表面(通常為矽或二氧化矽)具有可解離的官能基，遇水後帶有負電，所以會吸引溶液中帶正電的離子吸附其上。流道中則有DNA或蛋白質等分子懸浮其中。DNA在一般的環境下帶有負電，而蛋白質則可能帶有正電或負電。若以尺度而言，奈米流道的尺度可從數十至數百奈米，DNA可從數奈米至數十微米或更長，蛋白質則一般為數奈米。

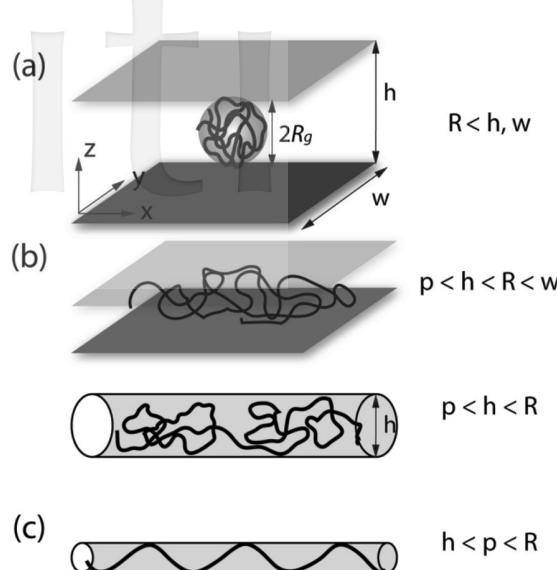
(1) 倾限環境

對於一個分子而言，侷限環境是指分子所在的空間至少在一個方向接近或小於分子的自然大小¹。這裡所謂的自然大小指的是分子在平衡狀態下的大小。以DNA為例，若將一個染色後的λ-噬菌體DNA拉直來看，其長度約為 $20\mu\text{m}$ ，而它的韌長(persistence length)則為 50nm 左右。在平衡狀態下，λ-噬菌體DNA會捲縮成直徑約 $1.4\mu\text{m}$ 的毛線球狀，這就是它的自然大小。這裡所提到的韌長是描述DNA分子韌性的特徵長度，代表DNA能夠在多大的長度尺度內不彎曲。也就是說如果當DNA的實際長度小於其韌長時，它的型態會接近一根直的棍子，而當DNA的實際長度超過於其韌性長度時，它才會開始彎曲。韌長一般和分子量無關，但是會隨著分子結構及所在溶液中離子強度而改變。若將λ-噬菌體DNA被置於相隔約 $10\mu\text{m}$ 的平板間，因為它的自然大小比起平板間的距離還要小，它的型態並不會受到影響(圖二(a))，但是它的動態行為(例如擴散)會因為接近管壁而改變，這是因為DNA和管壁之間的水力作用(hydrodynamic interactions)所導致。如果將流道改為管狀並將其直徑縮

小為 500nm (已經小於DNA的自然大小)，則DNA會被壓縮而向垂直於管壁的方向伸長，呈現拉長的毛線球狀(圖二(b))。如果更進一步將流道的直徑縮小為 50nm (也就是約等於DNA的韌長)，則DNA不但會伸長，而且會從毛線球狀變成接近直線狀(圖二(c))。這樣的改變是因為DNA在能夠自由彎曲前就會碰到管壁，所以無法捲縮只能沿著管壁方向延展。我們可以想見DNA在侷限狀態下的動態行為一定也會改變極多，最明顯的就是其擴散速度會變慢，並且很容易會受到流道表面性質的影響。

(2) 電動力學

大部分的材料表面浸於水中後都會帶有淨電荷，這些電荷可能來自材料表面官能基的解離、溶液中帶電分子的吸附、外加電壓、甚至材料表面晶格的缺陷。在離子溶液中，材料表面淨電荷的存在會吸引溶液中帶相反電荷的離子(counter-ion)，而排斥帶相同電荷的離子(co-ion)，造成接近材料表面處帶不同性電荷的離子濃度與溶液中的離子濃度不相同，這種不均勻的離子分布現象通常以電雙層(electric double layer, EDL)的理論描述。電雙層是由材料表面的內電荷層

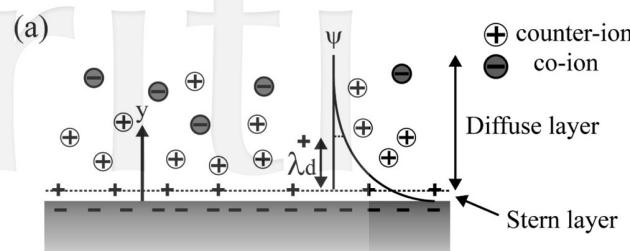


圖二 DNA 在侷限環境下型態改變之示意圖。(a)DNA 所在的空間其寬(w)、高(h)皆大於其自然大小(R)，所以 DNA 的型態並不會受到影響，為毛線球狀，但是它的動態行為會受到和管壁之間的水力作用所影響(b) DNA 所在的空間其寬、高或兩者皆小於其自然大小，但仍大於其韌長(p)，則 DNA 會被壓縮而向垂直於管壁的方向伸長，呈現拉長的毛線球狀(c) DNA 所在的空間其寬、高皆小於其韌長，導致 DNA 無法捲縮只能沿著管壁方向延展。

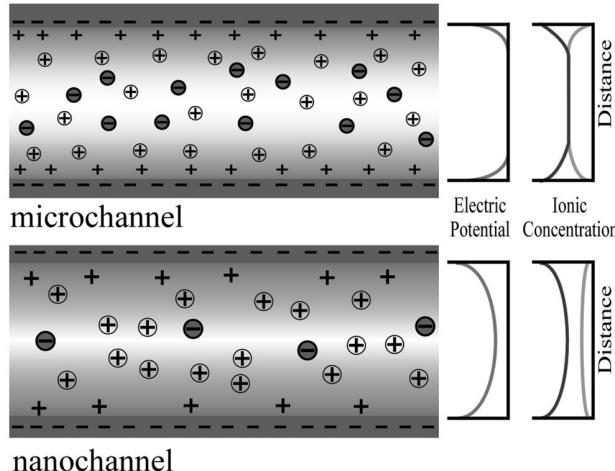
(The stern layer)及其外的擴散層(The diffuse layer)所組成(圖三(a))。內電荷層是吸附在材料表面的 counter-ion，而擴散層內則由可移動的 counter-ion 和 co-ion 所組成。擴散層內的離子濃度則由電場力及布朗運動的平衡所決定，所以相對於溶液的統體(bulk)離子濃度，擴散層內的 counter-ion 濃度會較高，而 co-ion 的濃度會較低。擴散層的厚度一般以德拜長度(Debye length, λ_d)來定義(圖三(a))。德拜長度是表面電位能衰減的特徵長度，當距離材料表面超過一個德拜長度的距離時，表面電荷對溶液中離子的影響力約可忽略。若考慮一價的對稱電解質(如 NaCl)水溶液，其德拜長度約為 $0.304/C^{1/2}$ nm。C 是電解質的莫爾濃度。對濃度為 0.1mM 的一價對稱電解質水溶液而言，其德拜長度約為 30nm。因為德拜長度是電解質濃度的函數，我們可以很方便的透過調整電解質濃度而改變德拜長度。在微流體裝置

中，電雙層的尺度遠小於流道尺度，所以流道中的離子濃度分布可視為一致，且流道中保持電中性(圖三(b))。但是在奈米流體裝置中，若電雙層的尺度接近或小於流道尺度時，來自兩邊管壁的電雙層開始重疊，將導致流道內的 counter-ion 濃度會較高，而 co-ion 的濃度會較低，流道內也無法維持電中性(圖三(b))。這也導致奈米流道中的溶液 pH 值及離子強度可能與統體值(bulk value)不同，必須考慮其對生物分子之影響。電雙層也存在於聚電解質(DNA、蛋白質)的表面，並且會和流道表面的電雙層互相影響，所以在實驗設計及優化時必須納入考慮。

另外，若有外加電場，在電雙層中的 counter-ion 會被電場帶動而造成電滲流(electroosmosis)。在微流道中，流道尺度一般遠大於德拜長度，電滲流的速度分布是接近柱塞流(plug flow)。在奈米流道中，若流道尺度接近溶液的德拜長度時，因為來自流道兩



(a)



nanochannel

圖三 (a) 在離子溶液中，帶負電荷的材料表面形成電雙層示意圖。(b)Counter-ion 和 co-ion 在微流道(上)及奈米流道中(下)的濃度及電位能分布示意圖。

邊管壁的電雙層佔據了相當部份的流道，則電滲流的速度分布將不再是接近柱塞流，反而會趨向拋物線型。

三、奈米流體技術之應用

(1)生物分子之分離

奈米流體技術在目前最常見的應用是生物分子之分離，其中又以DNA和蛋白質的分離為主。許多的生醫程序中需要使用DNA分離的步驟，這些應用包括DNA定序、基因疾病的檢測及法醫學等。蛋白質體學(proteomics)在近年的發展也引發改進蛋白質分離技術的迫切需要。能夠精確並快速地分離不同生物分子對未來生物科技的發展有決定性的影響，而奈米流體技術在這方面的發展的確有希望取代傳統的電泳法，成為下一

代的生物分子分離技術。生物分子之所以能夠在奈米流道中被分離，是因為不同大小或帶不同電荷的生物分子侷限在奈米大小的空間時，會受到不同的立體效應、熵效應或電力效應等。以下我們將介紹最近利用奈米流體技術所開發的生物分子分離技術。

(a) 熵致捕捉效應(entropic trapping)：

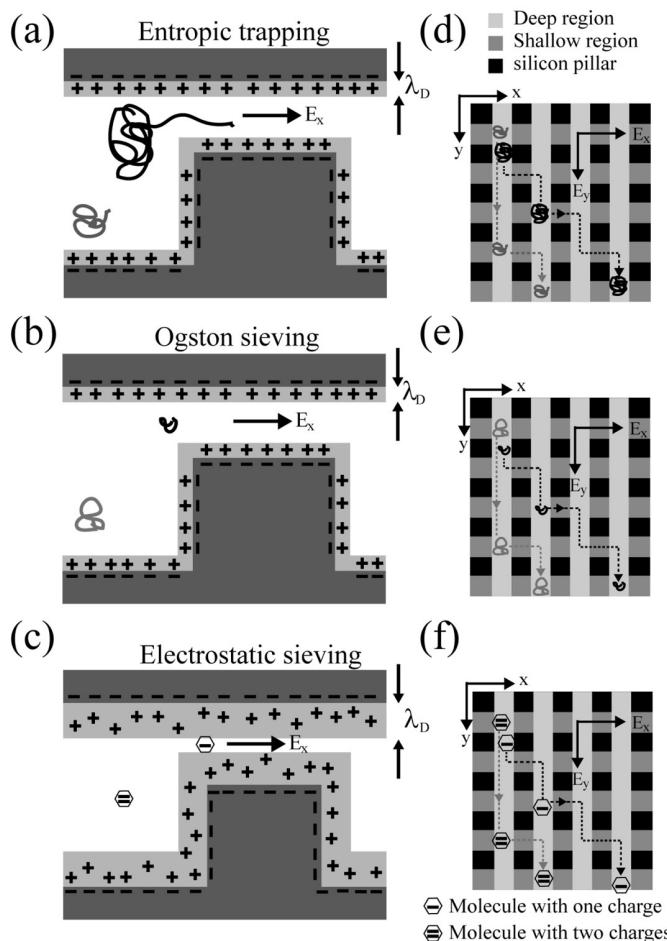
這是最早開發的奈米流體分離技術²。此裝置之構造如圖四(a)所示，是由交替的深及淺的溝槽所組成，這些溝槽的寬度通常很寬，一個裝置常由數百組溝槽所組成。深的溝槽可以到數十微米深，而淺的溝槽則只有數百至數十奈米淺。關鍵是欲分離的DNA的自然大小要比淺溝槽的高度還大。當DNA受到外加電場的作用由深的溝槽向淺的溝槽移動時，因為DNA進入淺的溝槽時會受到流道的壓迫而使其構形空間(configuration

space)變小而損失熵，所以形成一股阻力排斥DNA由深溝槽進入淺溝槽的部分，使得DNA分子會被困在深淺溝槽的交會處，這也就是所謂的“熵致捕捉效應”。但是因為外加電場的關係，被困住的DNA分子最後還是會穿過淺的溝槽而向下一個溝槽移動。因為DNA被困在溝槽的交會處的時間很長，所以DNA脫困所需的時間就主導了DNA的移動能力，而DNA脫困的時間是DNA的大小與淺溝槽深度的函數。令人驚奇的是，當被分離的DNA的自然大小比淺溝槽的高度還大時，越大的DNA被困住的時間越短，其移動平均速度越大。這樣的結

果是由於大的DNA在介面上擁有較大的面積暴露於深淺溝槽間的界面，因而導致其有較大的機率“跳躍”至下一個深的溝槽。

(b)Ogston篩析(Ogston Sieving)：

前面討論的情況是當被分離的DNA的自然大小比淺溝槽的高度還大時的狀況。在同樣的裝置中，如果欲分離的DNA的自然大小比淺溝槽的高度還小時(圖四(b))，大小不同的DNA仍然能夠被分離，但和前述的熵致捕捉效結果不同，越小的DNA分子有越大的移動平均速度。這是因為大小越接近溝槽高度的DNA在通過溝槽時愈容易撞擊槽壁而導致拖曳力增加而減速³。這種情



圖四 利用不同原理於奈米流道中分離生物分子之示意圖(a)熵致捕捉效應(b)Ogston 篩析(c)靜電篩析(d)利用熵致捕捉效應之連續分離裝置(e)利用 Ogston 篩析之連續分離裝置(f)利用靜電篩析之連續分離裝置

形其實已經在許多薄膜分離的研究中發現過，稱為 Ogston 篩析。一般的蛋白質分子因為多小於數十奈米，所以可以以此裝置利用 Ogston 篗析的原理分離。

(c) 靜電篩析(electrostatic sieving)

在(a)和(b)中，是假設淺溝槽(奈米流道)的尺度遠大於溶液的德拜長度，所以奈米流道和生物分子間的靜電相互作用可以被忽略。當奈米流道的尺度接近甚至小於溶液的德拜長度時，因為來自流道兩邊管壁的電雙層佔據了相當部份的流道，由於同性相斥，co-ion 的濃度在靠管壁處較低而靠流道中心軸處較高。所以對於 co-ion 而言，溶液的德拜長度越大，就好像使得奈米流道變得更小一般(圖四(c))。所以若溶液的德拜長度越大，則 co-ion(生物分子)由深的溝槽向淺的溝槽移動時就越困難。若德拜長度遠大於奈米流道的尺度，則 co-ion 幾乎會被完全排除在奈米流道外，只有 counter-ion 可以通過奈米流道。這其實也就是 Nafion 等選擇透性膜(permselective membrane)的運作原理。以 Nafion 薄膜為例，其孔洞大小約為 5 奈米左右，與一般溶液的德拜長度相近，因為 Nafion 結構中的 $-SO_3H$ 可水解產生帶負電荷的表面，所以只有帶正電的離子可以通過 Nafion 薄膜，使其成為質子交換膜。相比於一般的薄膜，以半導體製程所產生的奈米通道因為形狀一致，是更理想的分離裝置。最近，有研究在垂直於深淺溝槽的方向另加電場⁴，可以分離連續注入的生物分子樣品，並能將分離後的分子在不同的位置輸出，好像生物分子的三菱鏡一般(如圖四(d), (e),(f))。

(d) 電動力效應(electrokinetic separation)

在(c)描述的情況是在分子由微米流道(非侷限狀態)進入奈米流道(侷限狀態)的情形。若裝置設計上能避免分子通過微奈米流道的介面，當奈米流道的尺度接近溶液的德拜長度時，因為來自流道兩邊管壁的電雙層

佔據了相當部份的流道，若施加電場引發電滲流，則電滲流的速度分布將不再是接近柱塞流，反而會趨向拋物線型。此時 co-ion 的濃度則是在靠管壁處較低而靠流道中心軸處較高。帶電價數高的 co-ion 其分布會越集中在流道中心軸處。若將此不均勻的電滲流速度分布及不均勻的 co-ion 濃度分布一起考慮，則帶電價數高的 co-ion 會跑得比帶電價數低的 co-ion 快而被分離^{5,6}。此效應也可以壓力流取代電滲流而產生。

(e) 立體效應

當不同大小的分子在流道中時，由於較大的分子因為其體積的關係較無法接觸到管壁附近，其濃度分布在接近管壁幾個分子大小的距離內會較接近管中心處低，這種現象一般可忽略，但當分子大小接近流道寬度時就變得十分顯著，若此時以壓力差或電場於流道內形成非均勻速度分布，由於大分子接觸不到管壁附近的流區，則平均而言大分子會跑得比小分子快，而達到分離大小分子的效果。這其實也就是“流動色層分析法(hydrodynamic chromatography)”的原理。Stein 等利用此原理成功地在奈米流道中分離數千至數萬鹼基對的 DNA 分子⁷。

(2) 生物分子的濃縮

不論在微流體或奈米流體技術的應用中，對樣品的需要量變小都是一個主要的優點，但是如果樣本的體積小而濃度又低時，也會造成應用上的困難。要克服這個難題，最直接的方法就是先將樣本濃縮後再進行分析。在一般化工的操作上，最經濟且方便的濃縮方法當然是使用膜過濾法，其實我們在前面已經提到過，當奈米流道的尺度接近溶液的德拜長度時，奈米流道其實就是選擇透性膜，用於生物分子的濃縮。如前所述，當施加電壓於奈米通道的兩端時，如果奈米通道內的電雙層重疊，則此奈米通道只會讓 counter-ion 通過而具有離子選擇性。此特性

造成奈米管道內部 counter-ion 和 co-ion 通量之差異，並在使得溶液中的帶電離子聚集在微奈米通道一邊交界處而耗盡在另一邊交界處，這也就是所謂的濃度極化效應(concentration polarization)。最近的研究利用這種方法成功的將低濃度的綠色螢光蛋白濃縮 600 倍以上⁸。也有研究利用奈米流道將濃度極化及第二類電滲流效應合併，成功的將帶電的螢光染料分子濃縮超過百萬倍⁹。

(3)生物分子的偵測及動力學研究

許多的反應程序中，反應的速率由質傳的速率決定，這常是利用表面反應如電化學生物感測元件的應用瓶頸。在奈米流道中，因為其體積極小，溶液中的分子可以在很短的時間中擴散至表面，所以只要在流道表面固定適合的酵素或反應物就能加速反應，若此時再利用壓力流或電動力流增加反應物之質傳速率，則反應速度將更加提升。Schoch 等¹⁰利用這個原理，發現 streptavidin 和表面接枝的 biotin 的反應速度在奈米流道中比一般狀況下提升了 50 倍以上。相同的原理也被應用於加速 DNA 的雜交。此技術並被利用於偵測 DNA 的單一核苷酸多型性(Single Nucleotide Polymorphism)¹¹。

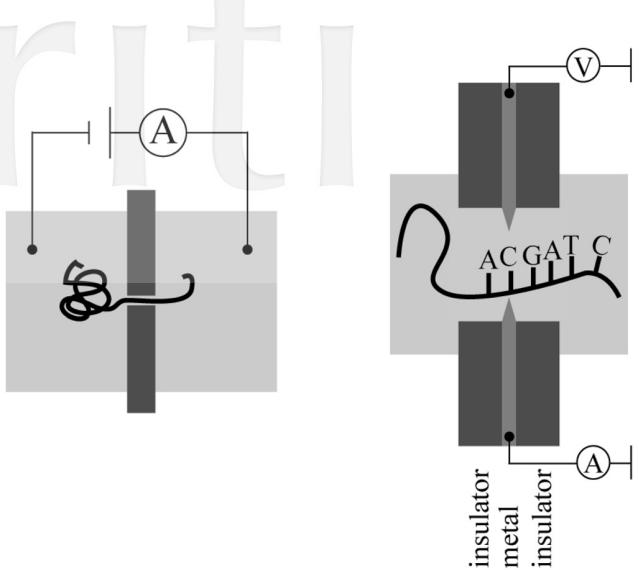
(4) DNA 定序

DNA 之定序一直是重要的課題，即使是在人類基因已完成解碼的後基因體時代，如何加速 DNA 定序的速度及降低其成本，仍然是此技術能否普及的關鍵。定序技術的發展除了能促進基因相關研究與應用外，在預防醫學的市場上也發展出個體化基因體質之醫療服務。從奈米流體技術衍生的 DNA 定序技術有兩種，一種是利用侷限環境的原理將管狀的奈米流道將 DNA 拉伸(如圖二(c))，再以以限制酵素或特殊設計的螢光標記特定的標靶基因序列¹²。這種技術非常適合用在對解析度要求較低的基因圖譜檢測

(gene mapping)。由檢驗標靶基因序列在 DNA 上的位置，我們可以通過比較已知基因圖譜而達到篩選遺傳疾病或檢定未知 DNA 是來自何物種。另一個技術則可以用來確定 DNA 的完整序列，其方法是迫使 DNA 通過一個直徑只有數奈米的小孔，因為小孔的直徑已經接近 DNA 的直徑(約 2.4nm)，DNA 只能先局部延展再通過小孔，當不同的鹼基對通過小孔時，因為其大小不同，會造成奈米孔洞不同程度的堵塞，而導致通過電流的改變，可藉由偵測此電流來確定 DNA 的序列(圖五(a))¹³。更新的技術則在奈米孔洞的兩邊建置微電極，利用不同鹼基對通過小孔時造成穿隧電流的改變來對 DNA 定序(圖五(b))¹⁴。相對於其他 DNA 定序技術，利用奈米孔洞來定序的優點是快速且不需要將原始的 DNA 樣本複製，其瓶頸則是奈米孔洞的製造不易及如何控制 DNA 穩穩定地通過奈米孔洞。

四、發展奈米流體技術之挑戰

奈米流體技術的發展仍存在許多的挑戰，可以分為理論及實際應用上的困難來說明。在理論方面，許多在實驗上觀察到的現象，例如為何濃度極化與第二類電滲流效應能夠將生物分子濃縮至 10^6 甚至 10^8 倍，仍無法由現有的理論及模擬方法作定量的解釋。這些困難源自於實驗觀察到的現象經常是由多個物理量之間的交互作用所造成，而各種物理量是由不同的特徵時間和長度所控制，而要通過實驗完全的了解這些關係，甚至只是釐清出主導的物理量都是困難的。若是能夠由理論或模擬定量的描述系統的行為，會對奈米流體技術的發展有極大的幫助。缺乏定量的理論及模擬方法也直接導致了難以將原始的設計最佳化，以及有系統的將奈米流體技術和微流體技術整合。實際應用上的困難則包含了缺乏精確的方法去測定及控制奈米通道的表面性質。在奈米流體技



圖五 利用奈米孔洞將DNA定序示意圖(a)不同鹼基對通過奈米孔洞時，因為其大小不同，會造成奈米孔洞不同程度的堵塞，而導致通過電流的改變，可藉由偵測此電流來測定DNA的序列(b)利用不同鹼基對通過小孔時造成穿隧電流的改變來對DNA定序。

術的實驗中，再現性不佳經常是令人困擾的問題。這通常與奈米通道的表面性質及分子吸附有關。所以表面處理是重要關鍵。另外，製造奈米流體裝置所需的技術及時間成本仍然太高，找到適合的製作奈米流體裝置的高分子材料，及發展可靠並廉價的製造方法(如奈米壓印)，也是奈米流體技術能否普及的一大課題。

五、結論

我們簡單的介紹了奈米流體技術的原理及目前所開發出的一些應用方向，以目前的發展來看，雖然其應用潛力很大，然而距離實用化仍然有相當長的路要走。奈米流體技術所牽涉的原理與化工相關的領域如輸送現象、熱力學、膠體及界面現象、電化學及薄膜技術高度相關，其實應該相當適合化工人投入研究。限於篇幅，許多理論的細節及研究的結果無法一一涵括，有興趣的讀者可參閱相關的回顧性論文^{8,15}。另外，奈米流體裝置的製程技術可參閱¹⁶。希望本文的內容

能使大家對奈米流體技術的原理有所了解，也希望引起大家對奈米流體技術的興趣。

六、參考資料

1. C. C. Hsieh and P. S. Doyle, Korea-Aust. Rheol. J. 20 (3), 127-142 (2008).
2. J. Han and H. G. Craighead, Science 288 (5468), 1026-1029 (2000).
3. J. P. Fu, J. Yoo and J. Y. Han, Phys. Rev. Lett. 97 (1) (2006).
4. J. P. Fu, R. B. Schoch, A. L. Stevens, S. R. Tannenbaum and J. Y. Han, Nature Nanotechnology 2 (2), 121-128 (2007).
5. S. Pennathur, F. Baldessari, J. G. Santiago, M. G. Kattah, J. B. Steinman and P. J. Utz, ANAL CHEM 79 (21), 8316-8322 (2007).
6. A. L. Garcia, L. K. Ista, D. N. Petsev, M. J. O'Brien, P. Bisong, A. A. Mammoli, S. R. J. Brueck and G. P. Lopez, Lab Chip 5 (11), 1271-1276 (2005).
7. D. Stein, F. H. J. van der Heyden, W. J. A.

- Koopmans and C. Dekker, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 103 (43), 15853-15858 (2006).
8. R. B. Schoch, J. Y. Han and P. Renaud, Rev. Mod. Phys. 80 (3), 839-883 (2008).
 9. Y. C. Wang, A. L. Stevens and J. Y. Han, Anal. Chem. 77 (14), 4293-4299 (2005).
 10. R. B. Schoch, L. F. Cheow and J. Han, Nano Lett. 7 (12), 3895-3900 (2007).
 11. D. E. Huber, M. L. Markel, S. Pennathur and K. D. Patel, Lab Chip 9 (20), 2933-2940 (2009).
 12. R. Riehn, M. C. Lu, Y. M. Wang, S. F. Lim, E. C. Cox and R. H. Austin, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102 (29), 10012-10016 (2005).
 13. D. Branton, D. W. Deamer, A. Marziali,

99 年度李謀偉福聚教育基金會 優秀學生獎學金得獎名單

| | 學 校 | 姓 名 |
|--------|------|-----|
| 大 學 | 清華大學 | 廖政傑 |
| | 清華大學 | 陳霽韻 |
| | 清華大學 | 黃宜琤 |
| | 台灣大學 | 徐 驏 |
| | 成功大學 | 許晃銘 |
| | 成功大學 | 曾晨雅 |
| | 中興大學 | 李郁君 |
| | 中興大學 | 吳翊萍 |
| | 中興大學 | 吳芷聿 |
| | 中興大學 | 高崇閔 |
| | 中興大學 | 潘孝安 |
| | 中正大學 | 蔡博仲 |
| | 中正大學 | 李姿樺 |

| | 學 校 | 姓 名 |
|------------------|----------|-----|
| 碩 、 博 士 | 台灣大學 | 游思淳 |
| | 台灣大學 | 趙崧傑 |
| | 台灣大學 | 林律吟 |
| | 台灣大學 | 林均潔 |
| | 中央大學 | 李佩慈 |
| | 清華大學 | 林進裕 |
| | 成功大學 | 劉詠芳 |
| | 台灣科技大學 | 吳侑霖 |
| | 元智大學 | 陳宗銘 |
| | 中原大學 | 陳岳廷 |
| | 高雄第一科技大學 | 利駿弘 |