

文章编号 1004-924X(2008)08-1396-07

三维柔性神经微电极阵列的制作

孙晓娜^{1,2}, 周洪波^{1,2}, 李刚^{1,2}, 朱壮晖^{1,2}, 姚源^{1,2}, 赵建龙¹, 任秋实³

(1. 中国科学院上海微系统与信息技术研究所, 上海 200050; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100039;
3. 上海交通大学激光与生物医学研究所, 上海 200030)

摘要:提出了一种三维凸起柔性神经微电极阵列的制作方法。该方法以光敏性聚酰亚胺(Durimide 7510)为基质材料,以各向异性刻蚀的硅为模具,结合微注模、金属微图形化和牺牲层电化学释放技术制作三维凸起柔性微电极,并通过数值模拟、形貌观测和电学性能测试对制备的微电极进行了评价。利用上述方法制备了具有 4×4 电极位点阵列的三维柔性神经微电极,每个电极位点大小为 $60 \mu\text{m} \times 60 \mu\text{m}$,高度约 $37 \mu\text{m}$ 。阻抗测试显示,1 kHz时三维凸起电极位点的阻抗比传统的相同大小的平面微电极阵列约降低63%。结果表明,该电极的凸起特点可以保证电极刺激位点与神经细胞的良好接触,同时凸起结构也增加了电极刺激位点的表面积,改善了电极刺激位点的电荷注入能力,可有效提高刺激效果。

关键词:人工视觉;三维柔性电极;微电极阵列;电极表面积

中图分类号: TP212.3; R338 **文献标识码:** A

Fabrication of a flexible three-dimensional neural microelectrode array

SUN Xiao-na^{1,2}, ZHOU Hong-bo^{1,2}, LI Gang^{1,2}, ZHU Zhuang-hui^{1,2},
YAO Yuan^{1,2}, ZHAO Jian-long¹, REN Qiu-shi³

(1. *Shanghai Institute of Microsystem and Information Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China*; 2. *Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China*; 3. *Institute for Laser Medicine & Bio-photonics, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China*)

Abstract: A fabricating method for the flexible 3D protruding Microelectrode Arrays (MEAs) for neural applications was proposed. This method used a photosensitive polyimide (Durimide 7510) as substrate and an anisotropically etched Si as mold to fabricate a flexible pyramid-shaped microelectrode array by combining a micro-molding technique, a metallic patterning and an electrochemical-based sacrificial layer technique. An evaluation for 3D protruding electrode was also performed by simulation, SEM and resistance test, and the 3D flexible polyimid-based microelectrode with 4×4 array of electrode sites was fabricated using the proposed method, in which each individual electrode site has base area of $60 \mu\text{m} \times 60 \mu\text{m}$ and the height of $37 \mu\text{m}$ in pyramid shaped tip. Compared with conventional planar microelectrodes in the same base area, the electrode impedance of 3D pyramid-shaped micro-

收稿日期:2007-12-05;修订日期:2008-02-19.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 60677043)

electrode decreases by 63%. The results show that the pyramid-shaped electrode configuration allows electrode sites to be close to target neurons. On the other hand, the pyramid-shaped configuration can reduce electrode impedance and increase charge injection, which is helpful to neural stimulation.

Key words: artificial vision; three-dimensional flexible electrode; Microelectrode Array(MEA); surface area of electrode

1 引言

微电子技术、新材料、眼科显微手术技术的发展以及人工耳蜗的广泛应用,使人类借助人工视觉的方法治疗某些致盲性眼病成为可能^[1]。目前,人造器官已经从人工肌腱、人工心脏,发展到与神经系统直接相关的如人工耳蜗、人工眼睛等。人工视觉假体(Visual Prosthesis)就是这样一种植入式医用电子设备。它通过深入研究视觉机理,采用仿生手段,借助成熟的微加工技术,发展视觉修复技术,有望为盲人开辟一条复明的新途径。人工视觉假体技术研究的一个关键和难点就是如何在神经组织和功能仪器之间建立有效和谐的接口,实现光信号向神经信号的有效转换^[2]。微电极刺激器就是连接二者的桥梁,制作能够有效刺激视觉神经细胞的微电极阵列是视觉假体研究的一个核心问题^[3]。

目前,一般利用 MEMS(Micro Electro Mechanical System)加工工艺制作高密度的微电极阵列,所用的基底材料一般有刚性和柔性两大类。刚性微电极主要基于硅基材料,这类电极具有较好的生物相容性,而且具有与 CMOS 的微电子加工工艺兼容的优势。但是硅基底微电极明显的缺陷表现为机械刚性,较脆,被植入体运动时容易导致严重的组织损伤或植入失败。柔性微电极的加工材料主要包括聚酰亚胺、聚对二甲苯、聚二甲基硅氧烷等聚合物材料。由于柔性电极具有很好的柔韧性,能保证微电极与神经组织的良好接触,且植入损伤小,因此越来越多的微电极采用柔性聚合物作为基底材料来制作。目前,基于柔性聚合物材料制作柔性微电极的工艺基本上是采用传统的平面加工工艺^[4-7],制作出的电极是平板三明治形式的(金属层夹在聚合物层之间),电极刺激位点通过上层聚合物层窗口暴露,为凹进特征,无法实现电极刺激位点与神经细胞间紧密接触,从而影响了神经刺激的效果^[8]。

为了克服上述问题,本文提出了一种电极位点具有三维凸起结构特征的柔性神经微电极的制作工艺和方法。首先利用湿法刻蚀在硅片上制作出倒塔形的凹坑微阵列结构作为模具,然后通过制作牺牲层、光刻、腐蚀金属等工艺步骤在硅片模具上制作微电极,最后通过电化学方式释放微电极。该电极的凸起特点可以保证电极刺激位点与神经细胞的良好接触,同时凸起结构也增加了电极刺激位点的表面积,改善了电极刺激位点的电荷注入能力^[9-10],从而有效地提高了刺激效果。另外,本文还对电极的表面形貌、电学性能等特性进行了初步的测试和评价。

2 材料和方法

2.1 材料、仪器和试剂

微电极基质材料采用光敏型聚酰亚胺 Durimide 7510 (Arch chemicals, Norwalk, CT, USA)。加工中的支撑材料采用单面抛光硅基片(购于中国电子科技集团公司第 46 研究所,天津),电阻率为 $7.83 \sim 10.58 \Omega \cdot \text{cm}$ 。加工过程中所用化学试剂均为分析纯。

微电极电学性能测试采用金属铂电极(213 型)作为对位电极和 Ag/AgCl 电极(232 型)作为参比电极,上述电极均购于上海索神电子仪器有限公司。测试仪器采用精密阻抗分析仪 Agilent 4294(Agilent Technology Company, Palo Alto, CA, USA)。

2.2 加工过程

微电极制作的主要流程:

(1)氧化:湿法热氧化,在硅片表面形成约 $1 \mu\text{m}$ 厚的 SiO_2 保护层。

(2)清洗:浸泡硅片于硫酸和双氧水混合液中(5:1)煮沸,去离子水冲洗干净,吹干, $200 \text{ }^\circ\text{C}$ 烘箱内热烘,去除硅片表面水分。

(3)模具制作:在硅片上旋涂 6809 光刻胶,曝光,显影。背面旋涂 6809 光刻胶,后烘坚膜。置

于 BOE (Buffered Oxide Etch) 溶液中刻蚀二氧化硅层, 形成刻蚀倒塔形模具所需窗口。丙酮去胶, 超声清洗硅片, 吹干。置于 KOH 溶液(50%) 中, 湿法刻蚀硅片 4 h, 形成深度约 $37 \mu\text{m}$ 的倒塔形凹坑。各向异性刻蚀的硅片作为形成金字塔形结构的模具(见图 1(a))。

(4) 牺牲层: 通过热蒸发于模具表面形成约 $1 \mu\text{m}$ 厚的金属 Al 层, 该金属 Al 层将作为牺牲层, 用于最后从硅片上释放微电极(见图 1(b))。

(5) 上绝缘层: 旋涂聚酰亚胺光刻胶(Durimide 7510, PI), 前烘, 曝光, 显影, 固化, 制作厚度约

$5 \mu\text{m}$ 的上绝缘层(见图 1(c))。

(6) 金属腐蚀: 溅射金属 Ti/Au, 厚度分别为 10 nm 和 200 nm; 旋涂光刻胶 AZ4620, 前烘, 光刻, 显影, 后烘, 置于 Au 腐蚀液中, 制作出电极导线, 刺激点和焊点的金属图形, 然后丙酮超声去除光刻胶(见图 1(d))。

(7) 下绝缘层: 旋涂 PI, 前烘, 曝光, 显影, 固化, 开出焊点窗口, 制作厚度约 $5 \mu\text{m}$ 的下绝缘层(见图 1(e))。

(8) 释放: 通过电化学腐蚀的方法, 将电极从硅片上释放下来(见图 1(f))。

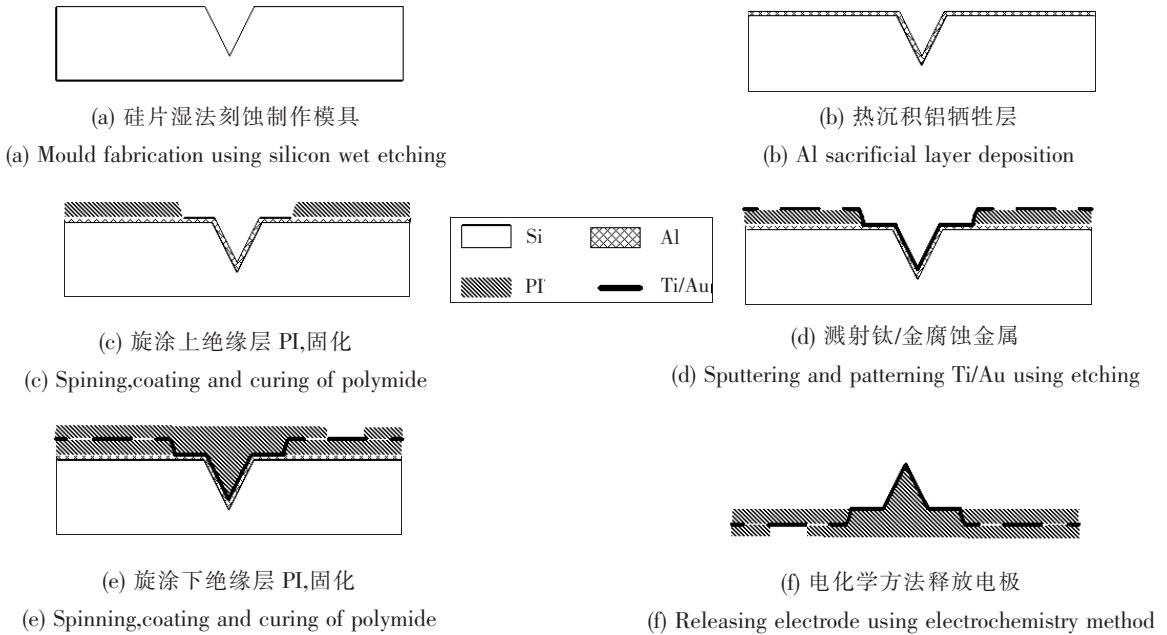


图 1 三维柔性神经微电极加工流程示意图

Fig. 1 flowchart of fabrication of three-dimensional protruding flexible

2.3 电学性能模拟

首先利用有限元软件 Femlab (COMSOL Inc. Burlington, MA) 对平面电极和三维电极的电学性能进行了数值模拟比较, 从理论上评估了三维电极的电学性能, 模拟中采用软件内置的二维 DC conductive Media Model 模块建立相关数理模型进行计算分析。

2.4 电学性能测试

为了评估三维电极的电学性能, 利用阻抗分析仪对所制成的电极进行了阻抗谱测试。首先利用导电胶和直径为 $\phi 50 \mu\text{m}$ 的金丝将电极焊点与 PCB 板链接起来。然后, 采用常用的三电极测试形式来测试电极的阻抗频谱^[11](如图 2 所示): [待测试电

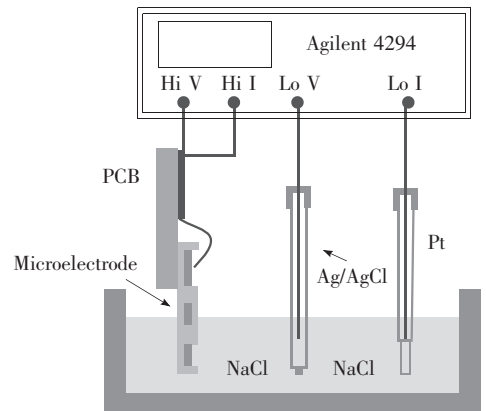


图 2 三电极测试装置

Fig. 2 Setup of three-point impedance measurement

极]/[Ag/AgCl 参考电极]/[铂一对位电极]。室温下,将上述三个电极按顺序浸入 500 ml 的生理盐水(0.9% NaCl 溶液)中,电极之间间隔 2 cm。使用 Agilent 4294 输出峰-峰值为 50 mV,频率变化为 $40\sim 1\times 10^6$ Hz 的正弦信号。

3 结果和讨论

3.1 三维柔性电极的设计和材料选择

针对微电极的不同应用,植入式神经微电极不仅要考虑电学性能和效果,还要考虑其机械力学性能、几何形貌和电极位点排布等情况。这里针对视网膜刺激的应用,设计了一种具有 16 个电极刺激位点(4×4)的三维柔性微电极阵列(如图 3 所示),单个电极刺激位点底部大小为 $60\ \mu\text{m}\times 60\ \mu\text{m}$,相邻电极位点间距为 $140\ \mu\text{m}$ 。作为植入式器件,需要在生理体液环境下保持长期稳定,且需要具有良好的柔韧性,能与神经保持良好紧密接触。另外,考虑到与 MEMS 微加工工艺的兼容性以及加工流程的难易程度,因此在这里我们选择具有良好生物兼容性的光敏型聚酰亚胺 Durimide 7510(材料性质见表 1)作为微电极基质材料^[5]。

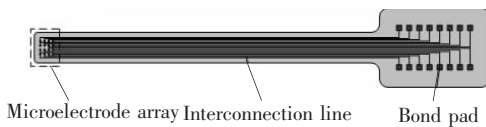


图 3 三维柔性神经微电极微电极结构设计图

Fig. 3 Layout design of microelectrodes

表 1 Durimide 7510 物理性质表

Tab. 1 Physical properties of Durimide 7510

拉伸强度	伸长率	杨氏模量	绝缘强度	介电常数 (@1 MHz; 50% RH)
215 MPa	85%	2.5 GPa	345 V/ μm	3.2~3.3

3.2 三维柔性电极凸起电极位点的形成

从几何形状来说,常规柔性平面电极的电极位点低于上绝缘层,为凹陷的结构^[4-6],往往难以和神经细胞保持紧密、有效的接触。若能使发挥电刺激作用的电极位点凸出,则可大大提高微电极的刺激性能,因此凸起结构电极位点的加工是整个电极制作的关键。而利用常规的 MEMS 平

面加工工艺,制作具有凸起结构的电极位点,具有较大的难度。这里借助于湿法刻蚀的硅片基底制作模具,通过注模方法,将三维凸起结构转移到柔性聚合物上。硅在湿法刻蚀时(100)晶面与(111)晶面速度差异的各向异性刻蚀,导致刻蚀的凹坑的侧壁为倾斜结构,并且有自停止的特点,最终形成倒金字塔形的凹坑阵列(如图 4 所示)。由于硅片模具形成的凹坑侧壁为倾斜结构,有利于后续的金属层溅射。

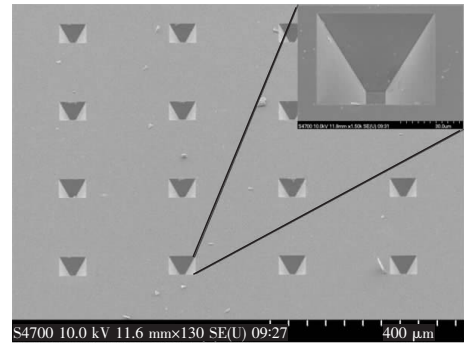
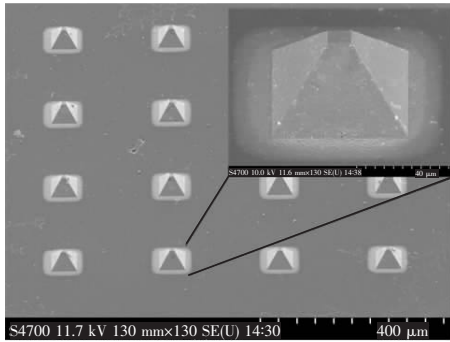


图 4 Si 模具 SEM 照片

Fig. 4 SEM picture of Si mold

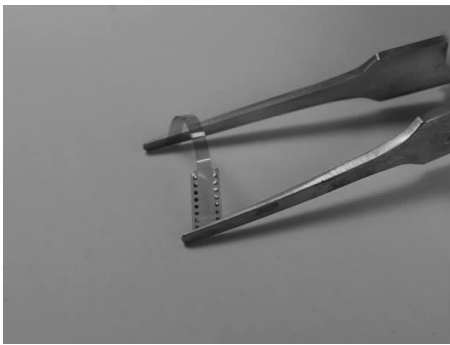
金属层结构是整个电极的关键结构,起着电信号获取、传导和实施的作用,金属结构的完整性直接影响整个电极性能的发挥。目前,在微电极制作过程中一般是通过 lift-off 的方法制作金属结构,但是 lift-off 过程中光刻胶容易残留在倒塔形凹坑内,难以去除干净,从而影响 lift-off 的效果。如果采用超声或者是长时间的浸泡来去除残留在凹坑中的光刻胶,则容易造成金属连线断裂,破坏金属结构的完整性。这里采用金属腐蚀的方法代替 lift-off 工艺制作金属结构,通过在基片上溅射一层金,用光刻胶保护需要保留的金属结构,这样凹坑中的光刻胶就是金属的保护层,避免了费时的显影过程,并且金的腐蚀过程较快,无需采用超声辅助的方法,可以很好地保持金属结构的完整。扫描电子显微镜(SEM)测试结果显示,利用本文所提出方法制备的三维凸起电极具有与硅片模具一致的规整的几何形状(如图 5(a)所示),三维凸起特征明显,金属结构保持完整,而且整个电极具有很好的柔性(如图 5(b)所示)。这里制备的电极刺激位点区域包含 4×4 的电极位点阵列,共 16 个通道。每个电极位点大小为 $60\ \mu\text{m}\times 60\ \mu\text{m}$,电极位点高度约 $37\ \mu\text{m}$ 。由

于电极具有很好的柔韧性,易于与植入部位的组织贴合,因此这样的凸起高度完全可以保证电极刺激位点与神经组织的良好接触。



(a) 三维微电极 SEM 照片

(a) SEM picture of 3D microelectrode array



(b) 三维电极柔性

(b) Flexibility of 3D microelectrode

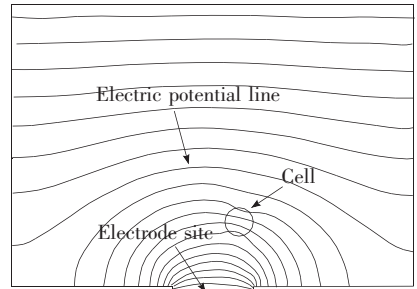
图 5 三维微电极照片

Fig. 5 Pictures of 3D microelectrode

3.3 三维微电极的电学特性

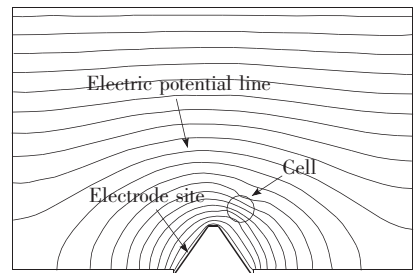
对于长期植入的假体器件来说,电极的电学性能对于其实施细胞外刺激具有至关重要的影响。人们通常期望其具有低阻抗、高电荷注入能力以及长久的抵抗电化学腐蚀的能力等。为了评价三维电极的电学性能,本文首先采用 Femlab 软件对三维电极进行建模和刺激电场仿真,使用二维模型进行模拟,三维凸起电极以下用底边为 $\phi 60 \mu\text{m}$ 、上底边为 $7 \mu\text{m}$ 、高为 $37.5 \mu\text{m}$ 的梯形封闭结构表示。细胞模型设为直径为 $20 \mu\text{m}$ 的闭合圆,放置于电极附近,距离电极底面 $50 \mu\text{m}$ 处。通过仿真可以发现,在同样的电压条件下,由于三维电极距离细胞更近,位于三维电极电场内的细胞比二维电极内电场的细胞有更多的电势线穿过(如图 6)。图中每两根相邻电势线的电势差是相等的,这就意味着同样电压条件下,位于三维电极

附近的细胞由于电场作用,产生的诱导跨膜电势更大,即处于三维电极附近的细胞更容易被去极化而由"静息态"转为"兴奋态"。由于三维电极可以在施加较低电压的情况下有效刺激神经细胞,从而可以减小因施加过高电压导致的组织热损伤效应,同时也避免了因电流密度过大导致的电极-电解质溶液界面产生的不可逆电化学反应对电极表面的腐蚀。



(a) 平面电极电势分布模拟

(a) Simulation of isopotentials in planar microelectrode



(b) 三维电极电势分布模拟

(b) Simulation of isopotentials in 3D microelectrode

图 6 三维电极和平面电极电学性能模拟对比

Fig. 6 Comparison of electrical properties between planar and 3D protruding electrode configuration

另外,相比于平面电极,三维凸起电极每个电极位点的表面积也增大了(是同样基底面积平面电极表面积的 1.73 倍),从而提高了电极位点的电荷注入能力,即在同样电流密度的情况下,可以提供更高的刺激电流。同时,表面积的增加也降低了电极的界面电阻,这样保证了小信号下的有效刺激。

一般说来,微电极(包括刺激和记录微电极)在目标组织中工作时,在电极位点处均形成一个金属-电解质界面。金属-电解质界面是一个非常

复杂的系统^[13],目前多采用三电极的方法进行测量^[11],采用简化的数学模型来描述这个界面的电学特征。

微电极与生物组织间的界面电特性利用生理盐水(0.9% NaCl 溶液, pH=7)通过阻抗分析仪进行体外模拟测试。测试中采用一个面积比微电

极位点面积大得多的铂电极作为对电极(两者面积比为1 875:1)。从频率-阻抗图可以看出,三维凸起电极与平面电极在频率1 kHz时,对应的阻抗分别是44.2 k Ω 和120.2 k Ω (如图7),说明由于微电极阵列的表面积增加,电极的阻抗明显减小,从而可以有效地降低信号的衰减,提高刺激效果。

4 结 论

本文提出了一种全新的具有三维凸起结构的柔性神经微电极的制作工艺和方法,该方法利用各向异性刻蚀的硅作为三维模具,以光敏性聚酰亚胺作为基质材料,通过微注模技术形成三维凸起结构,并结合金微图形化腐蚀形成刺激点和金属导线,利用牺牲层电化学释放技术制作具有三维凸起特征的柔性神经微电极。基于该方法制作了具有4 \times 4电极位点阵列的三维柔性神经微电极,每个电极位点大小为60 μm \times 60 μm ,高度约37 μm ,可以较好地实现电极刺激位点与神经细胞的紧密接触;另外,模拟和测试结果均显示电极的凸起结构特征很好地改善了电极的电学性能。模拟结果显示,三维凸起电极相对于同样基底面积的平面电极其电荷注入能力提高了约1.73倍;阻抗测试显示,1 kHz时三维凸起电极位点的阻抗相对于同样基底面积的平面微电极阵列降低约63%。因此,基于本方法制作的神经微电极阵列很好地改善了刺激电极与靶细胞的接触,以及电极的电学性能,从而可有效提高神经微电极的电刺激效果。此外,本方法还具有工艺简单、成本低廉等优势,便于神经微电极的批量生产,用于大规模的动物实验,对神经科学及相关疾病方面的研究具有积极意义。

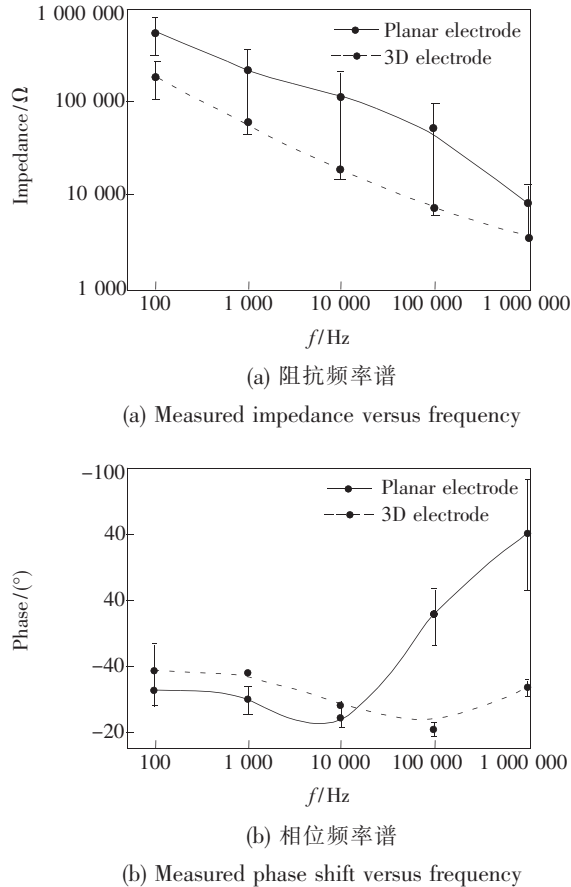


图7 三维电极和平面电极阻抗和相位试测图谱对比
Fig.7 Measured impedance and phase shift versus frequency for planar and 3D MEAs

参考文献:

- [1] WEILAND J D, LIU W, HUMAYUN M S. Retinal prosthesis[J]. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 2005(7): 361-401.
- [2] MAYNARD E M, NORDHAUSEN C T, NORMANN R A. The utah intracortical electrode array: A recording structure for potential brain-computer interfaces[J]. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1997, 102(3): 228-239.
- [3] 周洪波,李刚,金庆辉,等. 神经工程系统中的微电极技术[J]. *微纳电子技术*, 2006, 43(11): 535-540.
ZHOU H B, LI G, JIN Q H, et al.. Microelectrode technologies in neuroengineering systems[J]. *Micronanoelectronic Technology*, 2006, 43(11): 535-540. (in Chinese)

- [4] 肖素艳, 车录锋, 李昕欣, 等. 基于柔性 MEMS 皮肤技术温度传感器阵列的研究[J]. 光学精密工程, 2005, 13(6):674-680.
XIAO S Y, CHE L F, LI X X, *et al.*. A temperature sensor array based on flexible MEMS skin technology[J]. *Opt. Precision Eng.*, 2005, 13(6):674-680. (in Chinese)
- [5] 周洪波, 李刚, 张华, 等. 简易低成本柔性神经微电极制作方法[J]. 光学精密工程, 2007, 15(7):1056-1063.
ZHOU H B, LI G, ZHANG H, *et al.*. A simple and low-cost method to fabricate flexible microelectrodes for neural applications[J]. *Opt. Precision Eng.*, 2007, 15(7):1056-1063. (in Chinese)
- [6] 周洪波, 李刚, 金庆辉, 等. 植入式双面柔性神经微电极制作方法的研究[J]. 微细加工技术, 2007(3):54-59.
ZHOU H B, LI G, JIN Q H, *et al.*. Study on fabrication method of implantable, flexible double-sided microelectrodes for neural applications[J]. *Microfabrication Technology*, 2007(3):54-59. (in Chinese)
- [7] MATHIESON K, KACHIGUINE S, ADAMS C, *et al.*. Large-area microelectrode arrays for recording of neural signals[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2004, 10(51):2027-2031.
- [8] MEHENTI N Z, TSIEN G S, LENG T, *et al.*. A model retinal interface based on directed neuronal growth for single cell stimulation[J]. *Biomedical Microdevices*, 2006, 6(8):141-150.
- [9] WANG K, FISHMAN H A, DAI H, *et al.*. Neural stimulation with a carbon Nanotube microelectrode array[J]. *Nano Lett.*, 2006, 6(9):2043-2048.
- [10] KOO K, CHUNG H Y. Fabrication of pyramid shaped three-dimensional 8×8 electrodes for artificial retina[J]. *Sensor and Actuators*, 2006, 8(130):609-615.
- [11] KINDLUNDH M G, NORLIN P, ACREO A B, *et al.*. A testing procedure at wafer level for microelectrodes using a gel[C]. *Transducers, Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, 12th International Conference*, 2003, 6(1):428-431.
- [12] THICBAUD P, BCURENT C, KOUDELKA H, *et al.*. An array of Pt-tip microelectrodes for extracellular monitoring of activity of brain slices[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 1999, 1(14):61-65.
- [13] FRANKS W, SCHENKER I, SCHMUTZ P, *et al.*. Impedance characterization and modeling of electrodes for biomedical applications[J]. *Biomedical Eng.*, *IEEE Transactions*, 2005, 52(7):1295-1302.

作者简介:孙晓娜(1983-),女,博士研究生,主要研究方向为 BioMEMS 和植入式器件。E-mail:simitsxn@mail.sim.ac.cn

赵建龙(1969-),男,研究员,主要研究方向为微流体技术和 BioMEMS 器件。E-mail:jlzhao@mail.sim.ac.cn