

植入式硅神经微电极的发展

裴为华^{1,2,3}

1. 中国科学院半导体研究所, 集成光电子学国家重点联合实验室, 北京 100083
2. 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031
3. 中国科学院大学未来技术学院, 北京 100049

摘要 神经科学和神经工程研究需要研究大脑神经元的电活动情况, 以了解大脑产生、传输和处理信息的机制。植入式神经微电极作为一种传感器件, 是时间分辨率最高的神经电活动传感手段之一。介绍了国内外几种主要的植入式硅基神经微电极的结构特点、制备方法和性能特点。分析表明, 未来通过不断结构优化和改性修饰, 特别是在高通量的神经记录方面, 通过与同样基于硅材料的电路的集成, 硅神经微电极能够进一步提高生物相容性, 解决大规模的电极通道体内传输与连接问题, 实现对神经元的在体大规模长时间记录。

关键词 神经微电极; 微丝电极阵列; 体硅微电极; 薄膜硅微电极

神经科学和神经工程研究需要研究大脑神经元的电活动情况, 以了解大脑产生、传输和处理信息的机制。植入式神经微电极作为一种传感器件, 是时间分辨率最高的神经电活动传感手段之一, 可以在尽量不损伤神经系统的前提下, 记录神经系统甚至单个神经元的动作电位。为了记录大脑中上百亿个神经元的的信息, 能够同时植入执行记录的电极通道数越多越好, 这就要求电极具有较小的体积和较高的集成度。

神经电极器件的主要功能是实现以离子为载体的生物电信号与以电子为载体的通用电信号之间的相互转换, 是一种传感器件; 电活动是神经活动最主要的形式, 它也是神经元表达、传输和接收信号的主要方式。如果可以记录大脑运动输出中枢的神经电信号活动, 了解其信号特点与运动模式之间的对应关系, 就可以通过脑电直接控制外部设备做出相应的动作。通过这种方式, 截瘫病人可以使用脑电信号控制不同的机械

电子设备完成不同的日常活动, 这一技术通常被称为脑-机接口。另一方面, 神经元在接受电极的电刺激信号时, 可以被激活或活动受到抑制, 这一过程一般称为调控。通过神经电极, 可以对大脑特定区域或外周神经施加电刺激, 抑制不正常的神经发放, 用以治疗帕金森病或慢性疼痛等疾病; 也可以使用经过视觉和听觉调制的编码信号刺激视觉神经和听觉神经, 部分修复受损的听觉和视觉^[1-3], 这一技术通常也被称为人工耳蜗或人造视网膜。无论是脑-机接口中使用的记录电极还是人工耳蜗中用刺激电极, 其功能是实现神经系统与外部电子系统之间的信号交换和传递, 因此神经电极也是神经科学家了解神经系统活动, 研究大脑工作机制的重要工具。

根据在体放置的位置, 神经电极可以分为2种: 无创电极和有创电极。无创神经电极是将电极放在头皮上采集脑电信号, 检测神经活动, 这种神经电极称为头

收稿日期: 2017-08-18; 修回日期: 2017-09-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(61634006, 61335010, 61671424)

作者简介: 裴为华, 研究员, 研究方向为神经接口技术与器件, 电子信箱: peiwh@semi.ac.cn

引用格式: 裴为华. 植入式硅神经微电极的发展[J]. 科技导报, 2018, 36(6): 77-82; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2018.06.009

皮电极或者脑电极。有创电极是通过手术将电极植入大脑皮层或神经组织附近,为了减小植入损伤,提高记录分辨率,有创电极通常尺寸较小。与无创头皮电极相比,植入式电极距离神经组织更近,空间分辨率更高,记录到信号的信噪比更高,实施刺激的空间分辨率也高一些。因此深受神经科学和一些神经工程研究人员的重视。

为了减小对神经组织的损伤或干扰,植入式神经微电极的尺寸应该尽量小。通常其横向尺寸都在几十到几百 μm 的量级。为了同时记录多个神经元的信号,神经微电极往往需要将数十甚至上百个直径只有 $10 \mu\text{m}$ 左右的记录点集成在一起,制作成植入式微电极阵列。采用微机电系统(MEMS)工艺实现对电极的加工,可在最大程度上减小电极的体积、质量,减小植入造成的损伤,增加电极器件的一致性和可靠性。硅作为一种成熟的微加工材料,具有优良的机械特性和良好的生物相容性,且机械强度与不锈钢相当;硅及其化合物如氧化硅、氮化硅等材料在生物相容性方面也具有不错的特性;放大和处理所记录的神经信号的集成电路也采用硅CMOS(互补金属氧化物半导体)工艺实现,利用硅制备微电极可以方便与电路进行集成,有利于器件尺寸的进一步缩小和信号质量的提高。因此硅基神经微电极的研究和应用受到国内外研究人员的广泛关注。下面介绍几种有代表性的硅基神经微电极器件。

1 微丝电极阵列

绝缘材料和导电材料是制备电极的2种最基本材料。目前胞外记录大量使用的金属微丝电极尽管具有结构简单、使用方便等优点,但在形成电极阵列时会遇到许多困难,如多根金属丝的精确定位,金属丝前端记录点暴露面积的控制,金属丝的绝缘等工艺实现都比较困难,最简单的细胞外记录微电极也是最早为科学家们采用的电极之一,是金属丝微电极,它利用一根由绝缘材料包裹的细金属丝制成,仅留出一端暴露作为神经电极记录点。电极的绝缘材料一般是玻璃、陶瓷、聚酰亚胺(聚二氯苯乙烯)或聚对二甲苯等一些既具有较好绝缘特性,又具有较好生物相容性的材料。导电材料一般是一些化学性质稳定、不会在体液中腐蚀的金属材料,常用的电极金属材料有镍铬合金、钨、金、铂、铱等贵金属材料。由于钨丝的硬度比较大,即使在

直径减小到 1 cm 左右时,还具有一定的硬度,如果尖端经过适当的处理,在一些啮齿类动物身上就可以直接刺穿脑脊硬膜,给实验手术带来了许多方便。玻璃或其他聚合物绝缘的钨丝在皮层细胞间电极,特别是单个探针电极方面的应用相对多一些。多通道记录需要将一束金属丝排列起来做成电极阵列,为了减小损伤,金属丝的直径越细越好,但为了使金属丝保持一定的强度以方便植入,金属丝的直径也不能太细,目前金属微丝电极阵列中最细的金属丝直径在 $10 \mu\text{m}$ 左右,一般采用镍铬合金或铂铱合金丝制备。

在利用金属微丝制作电极阵列方面,不同的研究机构根据各自的需要,制作了记录点排布方式不同的电极阵列,有记录点沿电极体方向伸展的纵向排列的电极,如 Brana 等^[1]首先在一个中空的细管子的侧壁上钻出一行沿轴向排列的小孔,然后将 16 根直径 $25 \mu\text{m}$ 、相互绝缘的金属线穿在这个细管子中间,金属线的一段从管子侧壁上打好的细孔中拉出,然后紧贴细管的外壁将金属丝截断,露出的断面作记录点。另外一种排布方式是横向并列的排布方式,所有的金属丝都平行放置,金属丝与金属丝之间保持一定的间隔,为了控制电极与电极之间的距离,人们采用了各种各样的定位装置,如弹簧^[2]、预制的定位格栅^[3]、模具^[4],这些工艺大都需要手工完成。电极之间距离的控制精度、电极性能之间的一致性无法保证,特别是当阵列的规模变大时,手工排布的电极难度更大。

为了简化金属微丝电极制作过程中的装配问题,一些研究机构提出了利用块状的金属体材料加工电极的方法。麻省理工学院的 Timothy 等^[5]采用火化放电及线切割的加工方法,在块状金属钛上加工出以钛为针体的电极阵列,然后再通过化学腐蚀的方法,将电极的前端变尖。这种加工方法使电极阵列的形成变得相对容易。但电极与电极之间的相互绝缘和最后电极信号的引出工艺相对复杂。本研究组提出了一种利用半导体硅材料制备线性排列微丝电极的方法^[6],通过光刻及湿法腐蚀工艺,将硅制备成细丝状的微针电极,与金属丝电极不同的是,这些利用微加工方法制备的电极之间的一致性较好,电极之间的间隔距离准确,使用者可以根据应用需求选取合适数量的电极,经过简单的组装形成电极阵列,之后电极之间的绝缘可以通过在电极根部预制断点,利用硅的脆性,解理断开实现绝缘,如

图1所示。使用光刻方法定义每个硅微针的尺寸,采用成熟的硅刻蚀工艺,可以制备出结构更为紧凑,一致性和重复性好,阵列密度更高的电极阵列。

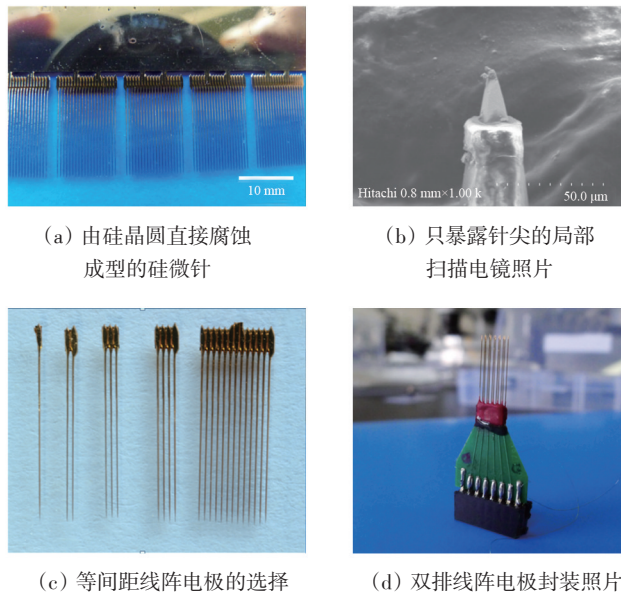


图1 硅基预制微丝电极阵列
Fig. 1 Silicon based micro-wire electrode array

2 体硅微电极

在所有的基于微加工方法制备的电极中,硅基微电极是最具有代表性的。国际上的一些研究机构早在20世纪70年代就开始利用硅微加工技术进行微电极阵列的加工。其中最为成功的是利用体硅材料加工制作的犹他电极(Utah electrode)^[7-8],是用研究机构的名字命名的。犹他电极是一种只在尖端有记录点的二维电极阵列,其加工方法是在体硅材料上,通过机械切割结合化学腐蚀的方法加工出针体,针体与针体之间的绝缘和隔离通过半导体PN结或玻璃实现。电极体的长度在1 mm左右,记录点位于电极的尖端,尖端的形状是通过化学腐蚀的方法得到的。电极与电极之间的间距在几百微米左右,一个电极阵列的规模最大可以达到100个。具体的做法是^[7]:首先制作硅针阵列。选择厚度为1.7 mm、电阻率在6~20 $\Omega \cdot \text{cm}$ 左右的N型<100>晶向硅衬底,通过铝扩散,在N型硅片中间形成一个个由铝重掺杂的柱子。然后将片子镀铝的一面朝下,用划片机将由铝重掺杂的柱子逐个隔离出来,这些柱子阵列将排列在剩余的近0.2 mm厚的N型衬底上。通过湿法腐蚀,将每个柱子腐蚀成下端粗,上端细的锥状柱

子。最后通过在针尖镀覆金属并将针体的其他部分用局限亚胺绝缘,制备完成的电极如图2^[8]所示。

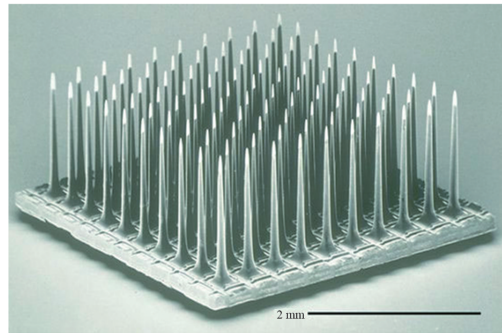


图2 犹他电极阵列
Fig. 2 Utah electrode array

电极的引出是用超声压焊的方法将长6 cm、直径36 μm ,用聚酰亚胺绝缘的金线通过键合的方法连接在每个针状电极的底端,再用聚酰亚胺材料封装。形成电极与引线之间稳定、可靠、密封的电连接。引出线的另一端与可固定在颅骨上的电极帽相连接。由于具有较小的体积(所占体积只有植入区域的2%左右)、较轻的质量以及柔韧性适度的连接引线,使得电极可以“浮”在大脑皮层表面,随着皮层的运动而运动,减小了电极与皮层之间的相对运动,这种电极安放方式增加了电极在体内有效工作寿命。直到现在,犹他电极仍是为数不多的经美国食品药品监督管理局(FDA)批准,可以用于人类大脑皮层间信号记录的电极。

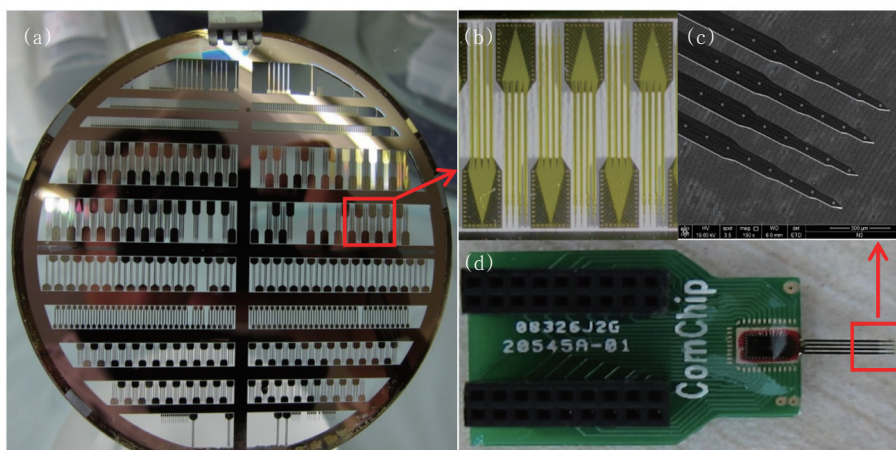
3 薄膜硅微电极

以硅平面工艺制作电极最具代表性的是密西根电极(Michigan electrode)^[9-11]。与犹他电极不同,密西根电极的制备更多借鉴了微电子工艺,其外形很像一把薄薄的宝剑,电极记录点排列在剑面上。密西根电极的宽度通常在几十到100多微米,厚度只有几十甚至十几微米。

密西根电极的针体采用硼扩散加选择性腐蚀的方法制作。具体的做法是先加热氧化硅片,在热氧化层上光刻定义出需要扩散的区域,如针体的形状,用HF酸去除该区域的热氧化层后,放入扩散炉中进行浓硼深扩散(浓度超过 $10^{19}/\text{cm}^3$,扩散深度就是针体的厚度)。扩散完成后用HF酸去除做掩模的热氧化层,然后用等离子增强化学气相沉积法(PECVD)生长一组由 $\text{SiO}_2/\text{SiN}/\text{SiO}_2$ 组成的无应力介质绝缘膜;再在这层介质

膜上溅射或蒸发Ti/Au,并刻蚀形成金属连线;利用同样的方法再生长一层无应力介质绝缘膜层,将金属连线很好地覆盖在介质绝缘膜层下;在需要作记录点和接线焊盘处刻蚀介质膜层,形成通孔,暴露出下面的金属层;溅射第2层金属Ti/Au或Ti/Ir,在通孔部位光刻、腐蚀形成记录点和压焊点。最后将作完这些工艺步骤的硅片放入EDP溶液(一种由邻磷苯二酚、乙二胺和水组成的硅各向异性腐蚀液)中腐蚀,由于EDP溶液腐蚀轻

掺杂硅的速度要远大于硼重掺杂的硅,这样最终腐蚀释放的结构就是开始通过浓硼扩散掺杂的部分,即所定义的针体形状。密西根电极的结构特点是许多记录点排列在同一个电极针体上,非常有利于实现高密度高通量记录,通过组装,这种电极阵列的通道数可以达到256甚至1024,通道密度可达到12个/mm³(图3)。这对研究相邻的多个神经元之间发放的相关性具有重要的意义。



(a) 采用4英寸硅晶圆制备的高密度多通道神经微电极;(b) 局部放大光学照片;
(c) 封装好的4×8通道神经微电极;(d) 微电极尖端的32个电极点的扫描电镜照片

图3 植入式硅薄膜多通道神经微电极阵列器件
Fig. 3 Implantable thin film silicon electrode array

硅薄膜神经微电极另外一种较常采用的加工方法是利用绝缘体上硅(SOI)制备^[12]。在这种制备方法中,首先根据需要,定制好有着合适厚度顶层硅的SOI硅片。以厚度为15 μm的硅电极制备为例。首先定制一批顶层硅(device layer)为15 μm,埋氧层厚度为1 μm,衬底(handle wafer)厚度约300 μm厚的硅材料。其后的制备工艺大体分为2步:正面工艺和背面工艺。

其中正面工艺和传统的密西根电极的制备工艺非常相近:1) 在SOI器件层一面沉积由SiO₂/SiN/SiO₂组成的、厚度为1 μm的无应力绝缘膜层;2) 在其上沉积Ti/Au/Ti,图形化形成电极连线;3) 沉积一层SiO₂/SiN/SiO₂无应力绝缘膜层形成上绝缘层;4) 在上绝缘层上掩膜、在需要形成记录点的位置刻蚀出窗口,露出下面的金属层;5) 最后镀覆一层金属或电极界面材料并图形化,形成电极记录点;6) 利用厚胶或铝做掩膜,采用ICP深刻蚀工艺,刻透上、下绝缘层及顶层器件硅层,直到埋氧层。至此,正面工艺结束。

背面刻蚀工艺的目的是将器件层定义的硅电极器件从衬底上释放下来。释放的方法可以分为湿法释放和干法释放2种,其中最为常用的干法刻蚀。采用干法刻蚀时,一般会在SOI硅片的背面利用厚胶或热氧化层定义出一个框架,这个框架的目的是为了让释放后的微针能够连接在一起,方便后续的微针清洗及装备工艺。然后采用ICP刻蚀的方法,将框架之外的衬底硅从背面刻蚀去除,直到埋氧层。最后,ICP刻蚀去除埋氧层的SiO₂。如果采用湿法工艺,一般会采用Si₃N₄硬掩膜保护正面工艺制备的针体及表面绝缘膜层。然后采用湿法腐蚀的方法,去除埋氧层或衬底,只留下利用顶层硅制备的微电极。

4 硅基微电极的优势与发展

由于采用了成熟的半导体材料及MEMS加工工艺,上述2种硅电极阵列的制作精度和一致性是金属丝或其他手工加工方法无法比拟的。特别是密西根电极,

通过组装,可以将若干拥有多个记录通道的硅针,装配成如犹他电极一样的三维电极阵列,这样的电极阵列在植入大脑皮层时,通过分布在3个维度上的记录点,可以实现对某一脑区神经元信号更密集地采集,这对研究大脑功能、了解神经编码的机制来说非常必要。因为在人的大脑中,神经元的数量可以达到 10^{10} 量级,对目前记录能力仅为几十或上百个神经元活动的电极来说,就像在一部高清电影中,仅看到了几个像素,无法全面反映大脑的真实活动情况。2015年,美国提出的脑计划(Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies)中,研究人员提出了“记录百万神经元”的目标。如果能实现这一点,无论对脑科学的研究还是对正在发展的脑-机接口技术都有极大帮助,但同时对电极技术提出了极大的挑战。研制具有更高记录密度及记录通道数的电极,除了需要进一步提高加工精度以减小器件尺寸,另一个需要解决的就是随着电极通道数增加而带来的引线连接问题,即如何将电极芯片上的信号通过引线或其他方式连接到身体外部设备上。

利用硅材料制作电极,除了加工手段丰富,材料便宜等优点之外,还有一个优点就是可以实现电极与硅基放大及信号处理电路之间的单片集成,这一方面可以借助电路的通道复用技术,压缩电极通道连接需要的引线数量;另一方面,还可以提高和改善电极的信噪比。脑电信号本身比较微弱,又处在复杂的背景噪音中,如果可以将放大电路和电极集成,将在很大程度上提高脑电信号的信噪比,即简化了系统的体积和复杂度,又提高了效率,降低了噪声的影响。密西根电极从设计之初就一直尝试电极与电路协同设计与加工,并报道了集成电极数量可达1024个通道的三维高密度电极阵列。近年来,为提高硅电极的记录点排布密度及记录通道数,欧洲微电子研究中心(Interuniversity Microelectronics Centre, IMEC)的Lopez等^[13]报道了一种利用SOI CMOS工艺制备的包含有966个记录点、同时集成了384个可供选通的放大电路通道的一体化集成电极,电极前端宽度仅为 $70\ \mu\text{m}$,厚 $20\ \mu\text{m}$ 。每个记录点的大小为 $12\ \mu\text{m}\times 12\ \mu\text{m}$,为了提高信噪比,每个记录点的下方都带有一个前置放大器(图4^[13])。这种一体化的电极极大地缩小了电极记录系统的体积,为发展更高密度和更高通量的电极技术提出了一种方法。

从目前发展的技术看,由于硅微电子技术加工极

限宽度已达到 $10\ \text{nm}$ 以下,硅基神经微电极的集成密度还有希望大幅度提高。硅电极真正需要解决的是生物相容性的问题:硅材料的硬度远大于神经组织的硬度,这种差异使得基于硅材料神经微器件在植入一段时间后,由于神经组织的免疫反应,会引起神经胶质细胞对电极的包裹,迫使神经元细胞远离电极记录点而导致电极记录功能丧失。这一问题,希望能够通过进一步减小硅电极尺寸、对电极表面进行修饰改性或采用柔性材料与脑组织更为匹配的材料制备电极等技术来解决。

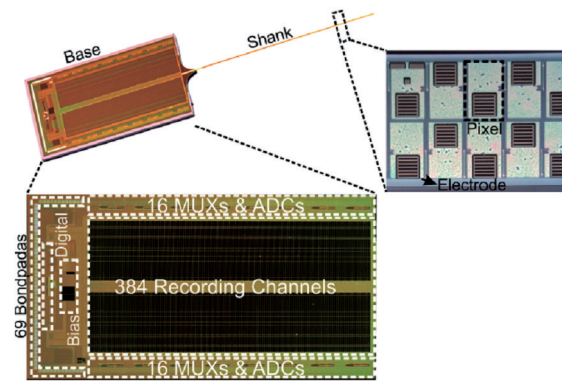


图4 电极与电路一体化集成的高密度神经微电极阵列
Fig. 4 High density micro electrode array with integrated electrodes and circuits

5 结论

从植入式硅微电极目前的应用来看,犹他电极阵列仍是慢性多通道记录、特别是灵长类动物慢性记录的首选。基于硅薄膜的硅基微电极阵列具有和CMOS工艺兼容的巨大优势,在未来对同时记录神经元数量要求不断增长时,放大及模数转换电路集成的硅薄膜微电极阵列规模可以进一步提升。在生物相容性方面,随着柔性电子技术和表面修饰材料的进步,硅基微电极的尺寸、特别是仅仅起支撑作用的基底,可以变得更小甚至由柔性聚合物替代,这样其在体内的有效工作时间会进一步得到改善。由于具备技术成熟度高、与放大及处理电路可单片集成、电极通道数量多、密度高等优点,硅基神经微电极作为神经科学研究的重要工具,将在未来脑科学研究中扮演重要的角色。

参考文献(References)

- [1] Barna J S, Arezzo J C, Jr Vaughan H G. A new multielectrode array for the simultaneous recording of field potentials and unit

- activity[J]. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 1981, 52(5): 494–496.
- [2] Verloop A J, Holsheimer J. A simple method for the construction of electrode arrays[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 1984, 11(3): 173–178.
- [3] Krüger J, Bach M. Simultaneous recording with 30 microelectrodes in monkey visual cortex[J]. *Experimental Brain Research*, 1981, 41(2): 191–194.
- [4] Takahashi H, Suzurikawa J, Nakao M, et al. Easy-to-prepare assembly array of tungsten microelectrodes[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2005, 52(5): 952–956.
- [5] Fofonoff T, Martel S, Wiseman C, et al. A highly flexible manufacturing technique for microelectrode array fabrication[C/OL]. [2017-06-30]. <http://diyhl.us/~bryan/papers2/neuro/implants/A%20highly%20flexible%20manufacturing%20technique%20for%20microelectrode%20array%20fabrication%20-%20Fofonoff2002preprint.pdf>.
- [6] Zhao S S, Pei W H, Hui Z, et al. A novel linear microprobe array for the fabrication of neural microelectrodes[J]. *Science China Technological Sciences*, 2015, 58(2): 346–351.
- [7] Campbell P K, Jones K E, Huber R J, et al. A silicon-based, three-dimensional neural interface: Manufacturing processes for an intracortical electrode array[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1991, 38(8): 758–768.
- [8] Normann R A, Maynard E M, Rousche P J, et al. A neural interface for a cortical vision prosthesis[J]. *Vision Research*, 1999, 39(15): 2577–2587.
- [9] Branner A, Normann R A. A multielectrode array for intrafascicular recording and stimulation in sciatic nerve of cats[J]. *Brain Research Bulletin*, 2000, 51(4): 293–306.
- [10] Bai Q, Wise K D, Anderson D J. A high-yield microassembly structure for three-dimensional microelectrode arrays[J]. *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering*, 2000, 47(3): 281–289.
- [11] Najafi K, Wise K D. An implantable multielectrode array with on-chip signal processing[J]. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, 1986, 21(6): 1035–1044.
- [12] Chen S, Pei W, Gui Q, et al. PEDOT/MWCNT composite film coated microelectrode arrays for neural interface improvement [J]. *Sensors & Actuators A Physical*, 2013, 193(15): 141–148.
- [13] Lopez C M, Mitra S, Putzeys J, et al. 22.7 A 966-electrode neural probe with 384 configurable channels in 0.13 μm SOI CMOS[C]//*IEEE International Solid-State Circuits Conference*. Piscataway, NJ: IEEE, 2016: 392–393.

Development of implantable silicon neural microelectrodes

PEI Weihua^{1,2,3}

1. State Key Laboratory of Integrated Optoelectronics; Institute of Semiconductors, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100083, China
2. Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China
3. School of Future Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract The mechanisms by which the brain produces, transmits, and processes information are related with the neuroscience and the neural engineering, involving the electrical activity of brain neurons. As a kind of implantable sensor, the micro neural probe is one of the highest resolution tools used to record the neural activity. It can record electrical potentials of single neurons without damaging the nervous system. In order to record tens of billions of neurons in the brain, the more electrodes that can be simultaneously implanted, the more details of information processing by brain can be obtained. Thus, smaller volume and higher integration are required. As a kind of mature micro machining materials, silicon enjoys excellent mechanical properties and good biological compatibility. The neural microelectrode array fabricated from silicon has the advantages of small size, high integration and good electrical consistency. In this paper, the structure characteristics, the preparation methods and the performance of several mainstream implanted silicon based neural microelectrodes are reviewed. Through the continuous optimization of the structure, and the improvement of the modification methods and methods, the number of electrodes on one probe can be increased greatly, and the biocompatibility of the silicon based neural electrode be improved dramatically. In the area of high-throughput neural recording, the silicon based electrode fabricated with standard CMOS process and integrated with amplifier, as well as the analogue to digital circuit is a hopeful method to realize large-scale neural recording *in-vivo*, to replace the point to point connection between the electrode array in body and the recording equipment outside body with several digital lines.

Keywords neural microelectrode; micro-wire electrode array; bulk silicon electrode; thin-film silicon electrode ●



(责任编辑 刘志远)