

聚酰亚胺基柔性神经微电极的优化

朱壮晖^{1,2}, 周亮^{1,2}, 周洪波¹, 李刚¹, 孙晓娜^{1,2}, 沈念³, 朱琳³, 赵建龙¹

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

摘要: 对一种聚酰亚胺基柔性神经微电极进行了结构及制作工艺等方面的优化. 针对动物视网膜的刺激, 设计制作了具有固定通孔结构的柔性神经微电极. 在制作工艺方面, 使用空气等离子体表面处理以增强金属层的黏附性, 降低了微电极的界面阻抗, 增强了微电极稳定性, 使之适于长期植入. 优化后微电极的电极金属层牢固且具有较低的界面阻抗(43 k Ω), 比处理前降低了 25.4%, 误差减小了约 4/5, 具有良好的实用性.

关键词: 柔性微电极; 空气等离子体; 黏附性; 聚酰亚胺

中图分类号: TH74 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-987X(2010)07-0085-05

Optimization of Polyimide-Based Flexible Neural Microelectrode

ZHU Zhuanghui^{1,2}, ZHOU Liang^{1,2}, ZHOU Hongbo¹, LI Gang¹, SUN Xiaona^{1,2},
SHEN Nian³, ZHU Lin³, ZHAO Jianlong¹

(1. Shanghai Institute of Microsystem and Information Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China;

2. Graduate University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China;

3. School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

Abstract: The geometry and fabrication of polyimide-based flexible neural microelectrodes were optimized. Aiming at retinal prosthesis, several thru-holes were designed in the flexible neural microelectrode for fixating the electrode during implantation. And a plasma treatment was employed in the fabrication procedure to improve the adhesion of metal layer on the polymer for a long-term implantation. The optimized flexible microelectrode shows stronger adhesion, 25.4% lower interface impedance(43 k Ω), and a four fifths reduction of error.

Keywords: flexible microelectrode; air-plasma; adhesion; polyimide

在神经工程系统中,神经电极作为神经-电子的接口,扮演着关键的角色. 它的功能主要表现为两种形式:一种是记录神经活动的电信号;另一种是利用电信号激励或抑止神经活动以实现功能性电刺激. 目前,基于 MEMS 技术的植入式微电极从基质材料上可以大致分为柔性和刚性两类. 刚性微电极主要基于硅基材料,具有良好的生物相容性,且具有与 CMOS 的微电子加工工艺兼容的优势,但是材料的脆性和刚性容易导致被植入体运动时产生严重的组

织损伤或者由于电极的移位而失去功能. 特别是对于一些具有曲面形貌的神经组织,刚性电极往往因不能很好地贴附于神经组织的表面而使其应用受到限制. 为确保微电极在活体中稳定、有效地工作,越来越多的研究者开始采用聚合物作为基底材料来制作柔性植入式神经微电极. 最常用的是聚酰亚胺(polyimide,简称 PI)和聚对二甲苯两类聚合物材料,它们不仅具有很好的生物相容性和微加工工艺兼容性,而且具有良好的力学性能和介电性质.

收稿日期: 2009-12-04. 作者简介: 朱壮晖(1983—),男,博士生;李刚(联系人),男,副研究员. 基金项目: 国家重点基础研究发展规划资助项目(2005CB724305);国家高技术研究发展计划资助项目(2009AA04Z326);国家自然科学基金资助项目(30872629);中国科学院上海微系统与信息技术研究所青年创新基金资助项目(2008QNCX02);上海市自然科学基金资助项目(10ZR1436200).

本课题组曾制作了基于 PI 的柔性神经微电极^[1-4]. 为进一步促进此类柔性神经微电极的实用化乃至产业化, 本文在前期工作的基础上, 针对动物视网膜刺激的具体应用领域, 对柔性神经微电极进行了优化: ①改进了柔性神经微电极的结构; ②增强了电极金属层的黏附性; ③降低了微电极的界面阻抗. 此外, 对优化后的微电极进行了活体动物刺激实验.

1 方法和实验

1.1 材料、仪器和试剂

微电极基质材料采用 Durimide 7510 光敏型聚酰亚胺(美国 Arch Chemicals 公司). 微电极电学性能测试采用金属铂电极(213 型)作为对位电极, Ag/AgCl 电极(218 型)作为参比电极, 上述电极均购自上海索神电子仪器有限公司. 测试仪器采用 Agilent 4294 精密阻抗分析仪(美国 Agilent Technologies 公司).

电极表面采用空气等离子体处理(PDC-M 型等离子体清洗机, 成都铭恒科技发展有限公司). 采用超声振荡剥离方法(SCQ150 型超声清洗机, 上海声浦超声设备厂)评测金属层与 PI 的黏附强度.

1.2 微电极的结构优化

本文拟定的神经微电极刺激对象是兔子眼球中的视网膜. 视网膜上视轴正对的终点区域为黄斑区, 是视网膜上视觉最敏锐的特殊区域, 直径约 1~3 mm. 黄斑区的中央有一小凹, 即中心凹, 它是视力最敏锐的地方. 黄斑区靠鼻侧约 3 mm 处有一直径为 1.5 mm 的淡红色区, 称为视盘, 该区域无感光细胞, 故视野上呈现为固有的暗区, 称为生理盲点.

综上所述, 视网膜是一曲面膜, 因此为保证微电极在视网膜上形成良好的接触, 需在柔性微电极上制作一些起固定作用的结构(实验拟定采用钛铆钉将微电极铆接在视网膜上). 同时, 由于黄斑区(直径约 1~3 mm)是视网膜上视觉最敏锐的区域, 所以微电极的刺激区域应约为 2 mm×2 mm, 以便有效地覆盖并刺激黄斑区, 尤其是中心凹区域. 微电极的引线长度应大于 2 cm, 以方便微电极的手术植入及在眼球外进行焊点区引线的导出.

综合这些具体的要求, 本文设计了一款柔性微电极, 其结构如图 1 所示. 在微电极的前端含有用于钛钉铆接的通孔(直径为 800 μm), 在微电极的后端含有用于缝合微电极与生物组织的通孔(直径为 1.5 mm). 这些固定装置均用于确保微电极能够长期、稳定地贴附于动物的视网膜上.

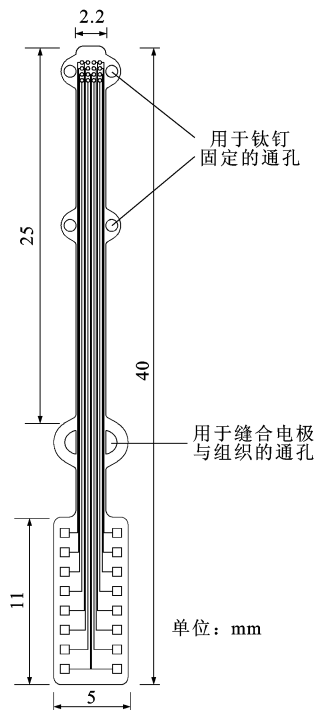


图1 带固定结构的柔性微电极示意图

1.3 金属黏附性的改善

目前, 植入式柔性神经微电极的制作工艺基本采用的是传统柔性微电子器件的制作工艺, 即旋涂 PI 基层并固化, 然后使用剥离工艺制作图形化的金属层, 之后通过光刻制作上层 PI 绝缘层, 最后释放电极^[1-3,5]. 然而, 此工艺在制作植入式柔性微电极的过程中存在一定问题, 尤其是利用剥离工艺进行金属层的图形化时, 电极金属层往往因与基底 PI 层的黏附力较弱而容易脱落, 或在电极植入动物体内后, 经生理体液一定时间的浸泡而使电极金属层与基底发生脱落, 从而严重影响植入式微电极的工作可靠性和实用性^[6].

为了克服金属层与 PI 黏附性较差的问题, 我们在剥离工艺之前对 PI 基底进行了空气等离子体处理, 以增强 PI 基底的表面能, 从而增强金属层与 PI 基底的黏附性^[7-10]. 具体工艺流程如图 2 所示.

1.4 微电极的界面阻抗

微电极工作时, 其界面是一个典型的金属-液相界面, 界面阻抗可以用图 3 所示的经典模型来推导^[3]. 微电极的界面阻抗

$$Z = \frac{1}{1 + \omega^2 C_e^2 R_i^2} (R_t + R_s + \omega^2 C_e^2 R_i^2 R_s - j R_t^2 \omega C_e)$$

式中: $C_e = \epsilon A / d$, A 为微电极刺激点的表面积; $R_t = \rho l / A$; R_s 为溶液阻抗. 定义 c 和 r 为单位面积的电容和阻抗(当金属和电解质一定时, c 和 r 为定值), 则 $C_e = Ac$, $R_t = r / A$, 而溶液阻抗 R_s 很小, 可以忽

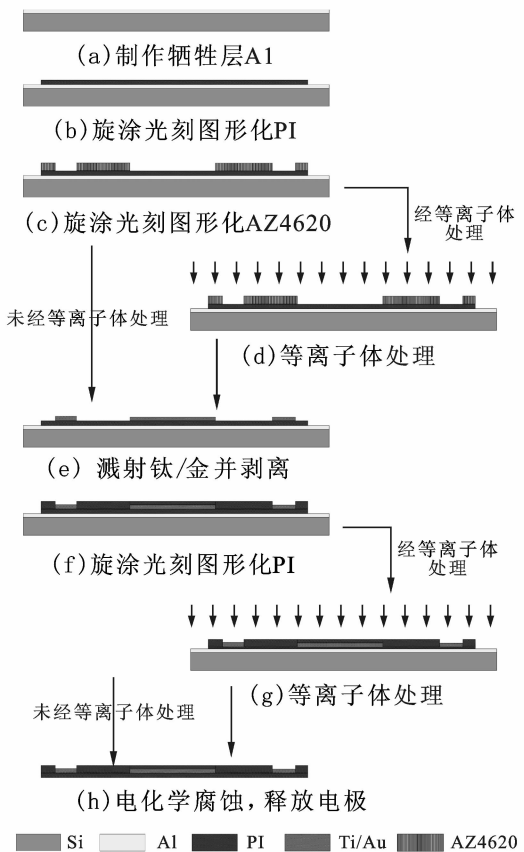


图 2 柔性微电极制作工艺流程图

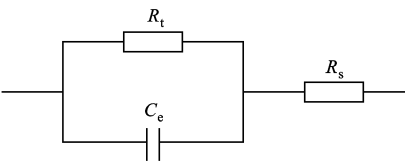
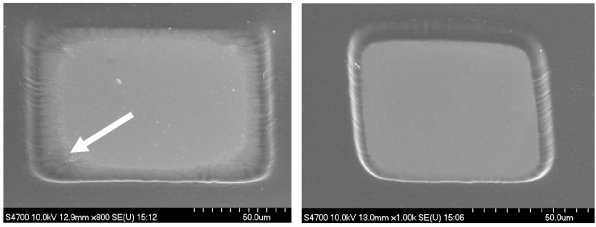


图 3 微电极界面阻抗等效模型

略. 将此带入上式,求得阻抗

$$|Z| = \frac{1}{A} \frac{r}{(1 + \omega^2 c^2 r^2)^{1/2}}$$

当电极表面的金属和溶液体系确定后,电极界面阻抗与电极表面积成反比^[11]. 实验中发现,采用光敏型 PI 制作的电极的界面阻抗大于国际上报道的非光敏型 PI 电极的界面阻抗(约为 1.3 倍). 这是由于 PI 基柔性微电极的电极位点的实际“有效窗口”尺寸小于设计值所致. 通过 SEM 观测及表面能谱分析发现,柔性电极的电极位点表面存在一圈很薄的聚合物层(图 4a 箭头指示的区域). 作为对比,图 4b 是除去该聚合物薄层后的 SEM 图. 正是由于这圈聚合物薄层的存在,减小了微电极的表面积,进而增大了微电极的界面阻抗. 本文采用空气等离子体对柔性微电极的金属表面进行处理,以除去这圈聚合物薄层,降低微电极的界面阻抗.

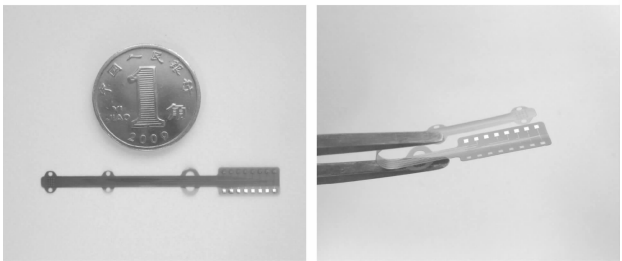


(a) 聚合物薄层清除前 (b) 聚合物薄层清除后
图 4 单个电极位点的表面 SEM 图

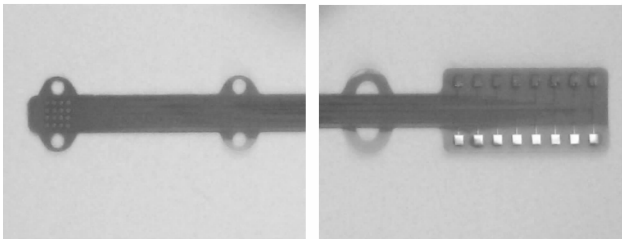
2 结果和讨论

2.1 微电极的制作

根据 1.2 节提出的设计要求,结合 1.3 节的优化加工工艺,制作了用于视网膜刺激的柔性神经微电极. 图 5a 是微电极的全貌图. 微电极全长 40 mm. 用于钛钉固定微电极的通孔直径为 800 μm ,位于刺激区的两侧,以保证刺激区有效地覆盖黄斑区(见图 5c). 图 5d 是位于微电极后端的半圆形通孔,直径为 1.5 mm,便于使用缝接线将微电极与组织牢固地缝合在一起. 电极刺激位点区域的尺寸为 2.2 mm $\times$ 2.2 mm,包含 4 $\times$ 4 的电极位点阵列,共 16 个通道. 电极位点尺寸为 100 μm $\times$ 100 μm ,焊点尺寸为 400 μm $\times$ 400 μm . 图 5b 是一幅展示微电极柔性的数码照片,表现用镊子弯曲一个柔性微电极,可见微电极可以完成近乎 180°的弯曲,显示了良好的柔韧性.



(a) 全貌图 (b) 微电极弯曲



(c) 钛钉通孔 (d) 半圆形通孔

图 5 柔性神经微电极照片

2.2 金属黏附性的优化

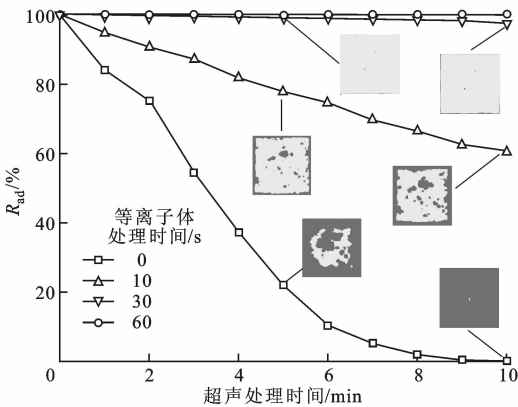
为定量地探索空气等离子体处理对电极金属层与基底黏附性的影响,本文较为系统地测试了不同

的空气等离子体处理时间对金属层与 PI 基底黏附性的影响. 实验采用超声振荡剥离法来表征电极金属层在 PI 表面的黏附强度, 以黏附率来定量评估黏附强度. 黏附率定义为超声作用后 PI 表面金属层残留面积 A_{re} 与超声作用前 PI 表面金属层面积 A 之比

$$R_{ad} = A_{re}/A$$

在超声剥离实验中, 将表面含有金属层的 PI 薄膜浸于盛有去离子水的烧杯中, 在超声清洗机功率为 150 W 的条件下进行不同时间的梯度超声处理, 并记录每分钟 PI 层上金属的表面形貌, 然后通过图形处理软件计算金属的残留面积, 求出黏附率.

图 6 是经不同时间等离子体处理后的黏附率对比图, 可以看出: 经等离子体处理后金属层与 PI 基底的黏附率有了明显的改善, 而未经等离子体处理的样品在经过 10 min 超声处理之后, 表面的金属残留面积几乎降为 0; 随着等离子体处理时间由 10 s 增加到 60 s, 金属的黏附率则由 60% 逐步增大到 100%. 当等离子体处理时间为 60 s 时, 黏附率已达到最大值(100%), 所以优化工艺可采用 60 s 的等离子体处理时间, 以获得金属层与 PI 基底的黏附强度.



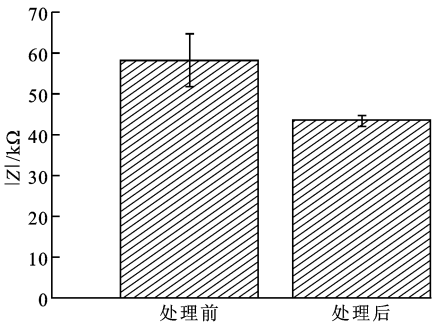
空气等离子体处理条件: $p=200\text{ Pa}$; $P=100\text{ W}$

图 6 空气等离子体处理前后的黏附率对比

2.3 微电极的界面阻抗

为衡量空气等离子体处理微电极金属表面对微电极界面阻抗的影响, 对比了空气等离子体处理前后微电极界面阻抗的变化(空气等离子体处理条件为压强 200 Pa, 功率 100 W, 处理时间 2 min). 实验中, 选取 1 kHz 的特征频率点^[12], 采用三电极测试法, 在生理盐水中测试空气等离子体处理前后的界面阻抗, 结果如图 7 所示.

从图 7 中可以发现, 微电极金属表面经过空气等离子体处理后, 界面阻抗有明显的下降, 从 58.14

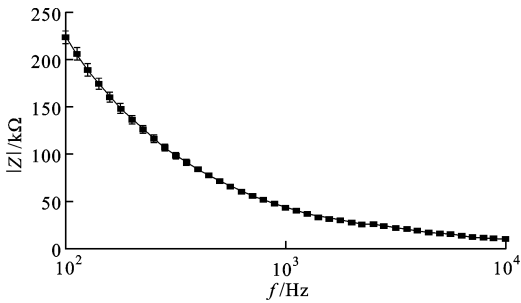


空气等离子体处理条件: $p=200\text{ Pa}$; $P=100\text{ W}$

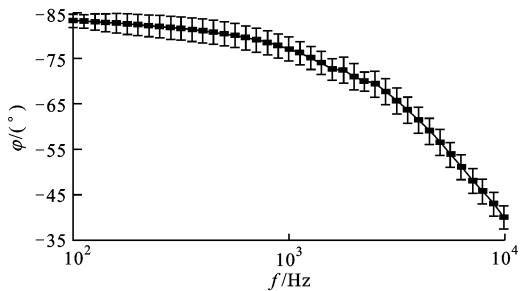
图 7 空气等离子体处理前后的阻抗测试图

kΩ 降低到 43.29 kΩ, 约下降了 25.4%. SEM 观察发现: 经过等离子体处理后, 电极刺激位点表面残留的聚合物已被去除, 电极刺激位点的金属能够充分暴露(见图 4b). 这时微电极拥有更大的表面积, 从而降低了界面阻抗. 另一方面, 由图 7 还可以看到, 经等离子体处理后微电极界面阻抗的误差棒也缩短了(约缩短了 4/5), 这说明等离子体处理提高了电极位点之间的均一性, 增强了刺激的稳定性, 有利于柔性微电极的实用化和产业化.

为全面地了解微电极的界面电化学特性, 还测试了经空气等离子体处理的微电极的阻抗-频率谱及相位-频率谱, 见图 8. 从图 8a 可以看出, 随频率增加微电极的阻抗逐步变小, 即微电极呈现高通特性. 当频率为 $10^3 \sim 10^4\text{ Hz}$ 时, 相位延迟在 $-70^\circ \sim -39^\circ$ 之间, 界面阻抗在 43~10 kΩ 之间.



(a) 阻抗-频率谱



(b) 相位-频率谱

图 8 微电极的阻抗-频率谱和相位-频率谱

3 结 论

针对动物视网膜的刺激,本文设计制作了一种具有通孔结构的柔性神经微电极.这种微电极便于手术植入和固定,有利于实现有效的刺激.在制作工艺方面,提出了基于空气等离子体的处理过程,以增强金属的黏附性.对聚酰亚胺基底进行等离子体处理 60 s,显著增强了金属与聚酰亚胺的黏附性.柔性微电极制作完成后,对微电极金属层进行空气等离子体处理,使微电极的界面阻抗降低了 25.4%,误差减小了约 4/5.下一步,我们将把柔性微电极应用于活体动物刺激实验,并对柔性微电极的封装方式进行探索,进一步促进柔性神经微电极的实用化.

参考文献:

- [1] 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 Hongbo, LI Gang, ZHANG Hua, et al. A simple and low-cost method to fabricate flexible micro-electrodes for neural applications [J]. Optics and Precision Engineering, 2007, 15(7): 1056-1063.
- [2] 孙晓娜,周洪波,李刚,等. 三维柔性神经微电极阵列的制作[J]. 光学精密工程, 2008, 16(8): 1396-1402.
SUN Xiaona, ZHOU Hongbo, LI Gang, et al. Fabrication of a flexible three-dimensional neural microelectrode array [J]. Optics and Precision Engineering, 2008, 16(8): 1396-1402.
- [3] ZHOU Hongbo, LI Gang, SUN Xiaona, et al. Integration of Au nanorods with flexible thin-film micro-electrode arrays for improved neural interfaces [J]. Journal of Microelectromechanical Systems, 2009, 18(1): 88-96.
- [4] 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(6): 54-59.
ZHOU Hongbo, LI Gang, JIN Qinghui, et al. Study on fabrication method of implantable and flexible double-side microelectrodes for neural applications [J]. Microfabrication Technology, 2007, 3(6): 54-59.
- [5] STIEGLITZ T, BEUTEL H, SCHUETTLER M, et al. Micromachined, polyimide-based devices for flexible neural interfaces [J]. Biomedical Microdevices, 2000, 2(4): 283-294.
- [6] CHIU S L, JENG Y H, ACOSTA R E. Reliability and fracture of metal-polymer structures with fine-line geometries [C] // Proceedings of IEEE International

Symposium on Circuits and Systems. Piscataway, NJ, USA: IEEE, 1990: 2108-2111.

- [7] LAI Jiangnan, SUNDERLAND B, XUE Jianming, et al. Study on hydrophilicity of polymer surfaces improved by plasma treatment [J]. Applied Surface Science, 2006, 252(10): 3375-3379.
- [8] WANG C X, LIU Y, XU H L, et al. Influence of atmospheric pressure plasma treatment time on penetration depth of surface modification into fabric [J]. Applied Surface Science, 2008, 254(8): 2499-2505.
- [9] GURUVENKET S, RAO G M, KOMATH M, et al. Plasma surface modification of polystyrene and polyethylene [J]. Applied Surface Science, 2004, 236(1/4): 278-284.
- [10] GRACE J M, GERENSER L J. Plasma treatment of polymers [J]. Journal of Dispersion Science and Technology, 2003, 24(3/4): 305-341.
- [11] FRANKS W, SCHENKER W, SCHMUTZ P, et al. Impedance characterization and modeling of electrodes for biomedical applications [J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2005, 52(7): 1295-1302.
- [12] DABROWSKI W, GRYBOS P, LITKE A M. A low noise multichannel integrated circuit for recording neuronal signals using microelectrode arrays [J]. Biosensors & Bioelectronics, 2004, 19(7): 749-761.

[本刊相关文献链接]

TiO₂ 光阳极有序微结构的纳米压印工艺. 西安交通大学学报, 2009, 43(11): 90-94.
HIV p24/gp36 安培联检芯片. 西安交通大学学报, 2009, 43(7): 115-119.
脑深部刺激电极的结构优化及其模拟分析. 西安交通大学学报, 2008, 42(12): 1537-1540.
铝衬底微等离子体阵列的制作与光电特性测量. 西安交通大学学报, 2008, 42(8): 982-985.
铂碳电极苯/水体系阴极反应规律的研究. 西安交通大学学报, 2008, 42(8): 1040-1043.
Co 替代 Ni 对钛钒基储氢电极合金循环稳定性的影响. 西安交通大学学报, 2008, 42(5): 630-633.
电极几何参数对离子电流影响的试验研究. 西安交通大学学报, 2008, 42(1): 36-40.
氧化锌/银双层膜负反馈阴极电极的制备及性能研究. 西安交通大学学报, 2007, 41(12): 1470-1473.

(编辑 葛赵青)