

基于 PDMS 的人工视网膜神经微电极阵列

朱壮晖^{1,2}, 李 刚¹, 周洪波¹, 张 华¹, 赵建龙¹

(1. 中国科学院 上海微系统与信息技术研究所 传感器技术联合国家重点实验室, 上海 200050;

2. 中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘 要: 为了利用柔顺性材料实现电极位点与靶细胞的良好接触, 同时保证微电极的可靠性, 提出了一种新的聚二甲基硅氧烷(PDMS)微电极制作方法. 该方法通过在硅基表面沉积金属层、光刻图形化以及电镀形成电极基本结构, 然后通过 PDMS 浇注、湿法刻蚀、释放以及键合完成基于 PDMS 微电极制作. 其中, 微电极绝缘层制作和电极位点暴露采用浇注 PDMS 并结合外力夹压固化和 PDMS 湿法刻蚀来实现. 使用该方法制作的 PDMS 电极, 结构稳定、可靠性好, 具有良好的贴附性. 同时, 通过 SEM 和阻抗测试对所制作的微电极进行了表面形貌和电学性能的测试和评价. 结果显示, 相对于传统方法制作的 PDMS 微电极, 电化学阻抗降低了近 60% (频率 1 kHz 处), 基于该方法制作的 PDMS 微电极在力学和电学性能方面均具明显优势.

关键词: 微电极阵列; 聚二甲基硅氧烷; 电镀; 人工视网膜

中图分类号: TP 216; TM 938.82 **文献标志码:** A

PDMS-Based Neural Microelectrode Arrays for Retinal Prosthesis

ZHU Zhuang-hui^{1,2}, LI Gang¹, ZHOU Hong-bo¹, ZHANG Hua¹, ZHAO Jian-long¹

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

State Key Lab of Transducer Technology, Shanghai 200050, China; 2. Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

Abstract: In order to improve the contact between electrode sites and target neurons by using conformable substrates, and meanwhile ensure the reliability of the microelectrode arrays, a new method for fabricating crack-free polydimethylsiloxane (PDMS)-based microelectrode arrays (MEAs) was presented. The device is constructed by depositing, patterning and electroplating gold to form wires and electrode sites on silicon wafer, and then embedding the wires in PDMS, exposing the electrode sites and bonding the second PDMS layer for bottom insulation. The embedding and exposing process involves pouring PDMS on the electroplated metal microstructures, curing with clamping and wet etching PDMS residues. In this way reliable and robust conformable MEAs were achieved. Prototype MEAs were also tested and evaluated by SEM and impedance test. The experimental results show, compared with conventional PDMS-based MEAs, the electro-chemical impedance decreases by 60%. The PDMS-based MEAs fabricated by the method proposed in this paper exhibit obvious advantages in mechanical and electrical properties.

Key words: microelectrode array; polydimethylsiloxane(PDMS); electroplated; retinal prosthesis

收稿日期:2011-02-04

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973)项目(2011CB707505), 国家高技术研究发展计划(863)项目(2009AA04Z326), 国家自然科学基金资助项目(30872629), 上海市自然科学基金(10ZR1436200)和上海-应用材料研究与发展基金(08520740300)

作者简介:朱壮晖(1983-), 男, 河南省新乡市人, 博士生, 主要从事 BioMEMS 与微流体器件研究.

李 刚(联系人), 男, 副研究员, 电话(Tel.): 021-62511070-8703; Email: gang_li@mail. sim. ac. cn.

近年来,微电子技术、新材料和眼科显微手术技术的发展使人类借助人工视觉方法治疗某些致盲性眼病成为可能^[1]. 在人工视觉领域,神经微电极的研究是一大重点和难点. 为了减小植入损伤和提高长期工作的安全性,近年来人们大多倾向于采用基于聚合物的柔性神经微电极来构建人工视觉系统. 目前,制作柔性神经微电极的基质材料研究较多的主要有聚酰亚胺(Polyimide, PI)、聚对二甲苯(Parylene, PA)和聚二甲硅氧烷(Polydimethylsiloxane, PDMS)^[2-6]. 其中 PDMS 作为植入医用材料,其生物安全性已完全得到认可,且相比 PI 和 PA,PDMS 具有更优的力学性能(弹性模量为 0.4~1.0 MPa,更接近生物组织),更易于发生形变,适应组织结构的形状,实现与靶标细胞的紧密贴合. 另外,PDMS 良好的氧气通透性和与生物组织匹配的

机械阻抗也保证了电极-组织界面的细胞正常生长和活性. PDMS 材料虽有上述众多优点,但是作为柔性神经微电极材料并未得到广泛应用,主要原因在于 PDMS 材料表面能低,且与金属材料热膨胀系数差异较大,导致其表面金属层的制作极易出现龟裂,影响电极的导通性^[7]. 鉴于现有 PDMS 神经微电极制作工艺中存在的问题,本文提出了一种基于电镀结合浇注制作无龟裂问题 PDMS 电极的方法.

1 方法和实验

1.1 微电极加工的工艺流程

为了克服 PDMS 材料表面制作金属层容易发生龟裂的问题,本文提出了一种制作 PDMS 微电极的新思路. 具体工艺流程如图 1 所示.

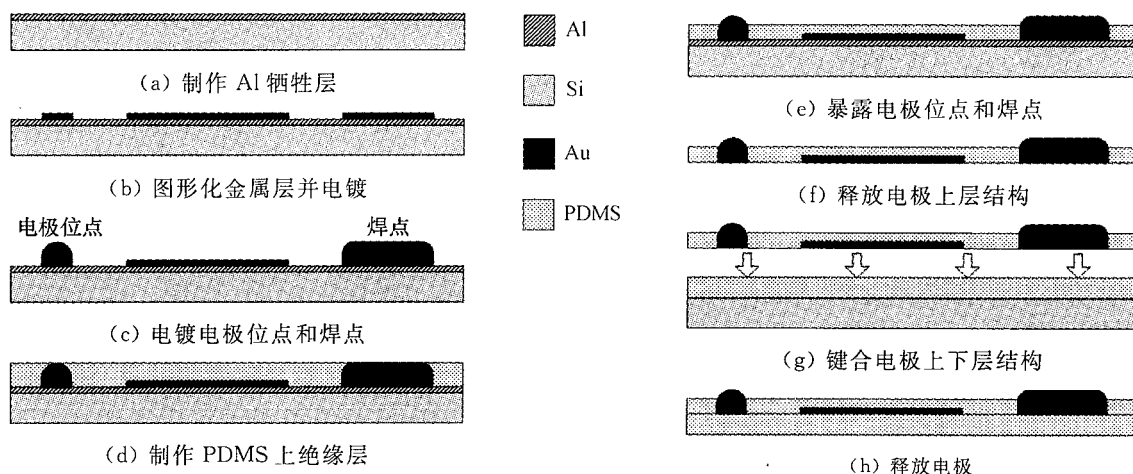


图 1 PDMS 电极加工工艺流程

Fig. 1 Procedure for fabricating a PDMS-based microelectrode array

首先通过蒸发沉积在硅片表面形成约 $0.5\ \mu\text{m}$ 厚的金属 Al 层(该 Al 层将用作牺牲层释放微电极)(见图 1(a));然后,在上述 Al 层表面旋涂光刻胶,光刻并溅射金属 Ti/Au(厚度分别为 10 nm 和 200 nm),通过 Lift-off 工艺完成金属层图形化;之后,对硅片再次涂胶光刻,暴露图形化金属部分,对金属层进行第 1 次电镀,增加电极连接线厚度 $10\sim 15\ \mu\text{m}$ (见图 1(b));完成第 1 次电镀后,去除光刻胶,对硅片再次进行涂胶光刻,暴露电极位点和焊接图案部分,进行第 2 次电镀,以增加电极位点和焊点的高度,便于后续电极绝缘层覆盖操作(见图 1(c));然后在经过 2 次电镀后的金属结构表面浇注 PDMS 预聚体和固化剂混合物(10:1),通过外力压膜(PET 胶片)的方式尽量暴露电极位点和焊点结构,同时在连接线上形成一薄层 PDMS 绝缘层,厚度约 $45\sim 65\ \mu\text{m}$ (见图 1(d));使用 N-甲基吡咯烷

酮(NMP)与四丁基氟化铵(TBAF,质量分数为 75%)的混合液(NMP 与 TBAF 按 3:1 混合)对固化后的 PDMS 进行湿法刻蚀^[8],去除压模后残留在电极位点和焊点结构区域的 PDMS,以充分暴露电极位点和焊点(见图 1(e));通过电化学腐蚀去除 Al 层,将 PDMS 绝缘层及嵌入其中的电极金属层结构从硅片上释放(见图 1(f));释放后,将其与另一 PDMS 薄膜层同时进行表面等离子体处理(60 s),贴合紧压实现键合(见图 1(g));最后,将键合后的电极整体从硅片上剥离释放下来,完成 PDMS 微电极制作(见图 1(h)).

为了对比通过本文方法加工的 PDMS 微电极与传统 PDMS 微电极的工艺和性能,将传统 PDMS 微电极加工工艺流程简单介绍如下(见图 2). 首先,同样通过蒸发沉积在硅片表面制作金属 Al 牺牲层(见图 2(a)),然后在 Al 层上旋涂 PDMS,并固化制

作微电极底层绝缘层(见图 2(b));在上述 PDMS 表面通过溅射制作金属层(见图 2(c));之后通过光刻结合腐蚀形成金属层图案(即微电极金属层结构)(见图 2(d));完成金属层结构制作后,再旋涂 PDMS 制作电极上绝缘层,并采用反应离子刻蚀或者 lift-off 的工艺暴露电极位点和焊接位点,本文使用 lift-off 的工艺制作传统 PDMS 电极的上绝缘层(见图 2(e)).最后,通过电化学腐蚀牺牲层,将微电极整体从硅片上剥离释放下来,完成传统 PDMS 微电极制作(见图 2(f)).

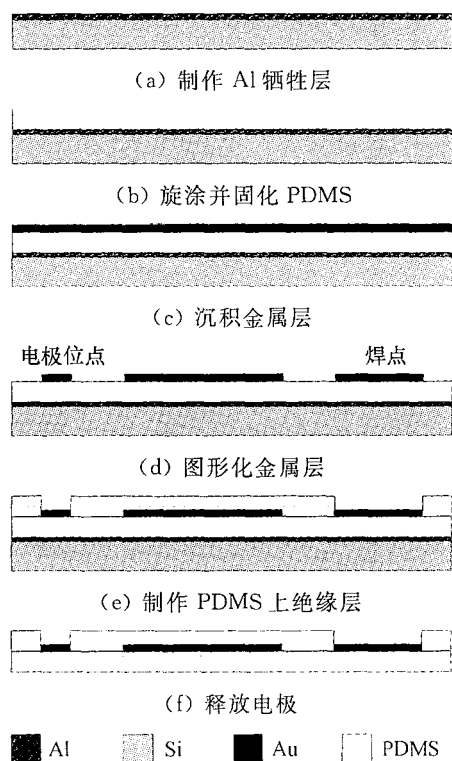


图 2 传统 PDMS 电极加工工艺流程

Fig. 2 Procedure for fabricating a conventional PDMS-based microelectrode array

1.2 微电极的电学性能测试

微电极电阻和导通性测试采用自制探针微动平台.微电极电化学性能测试采用三电极测试法,以待测微电极为工作电极,金属铂电极(213 型,上海索神电子仪器有限公司)作为对位电极, Ag/AgCl 电极(218 型,上海索神电子仪器有限公司)作为参比电极,测试仪器采用电化学工作站 IM6ex(Zahner, German).

2 结果和讨论

2.1 PDMS 微电极的制作

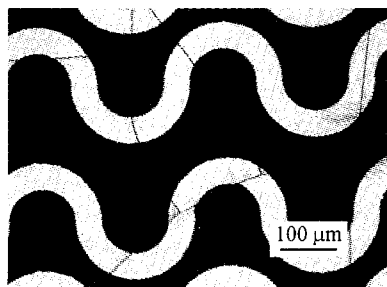
PDMS 是一种具有良好生物相容性和化学惰性

的硅橡胶,在动物体内能够长期保持稳定,而且其机械阻抗特性也与生物组织相匹配,因此被人们视为制作植入式器件最理想的材料.但是,人们在将 PDMS 应用于植入式微电极的制作方面却遇到了极大挑战,因为固化后的 PDMS 表面能非常低($\sim 19.8 \text{ mJ/m}^2$, 20°C),其他化学物质一般很难与其表面发生相互作用,且 PDMS 与金属的热膨胀系数相差极大,加工工艺流程的升降温过程中易发生龟裂现象,因而其表面的金属图形化非常困难.虽然利用等离子体轰击方法可以提高 PDMS 表面能,但是这种表面活化效果仅仅是暂时的.研究显示,经等离子体处理后的 PDMS 表面活化状态在空气中只能维持约 $0.5 \text{ h}^{[9]}$,因此,简单的等离子体处理仍然无法满足在 PDMS 表面制作稳定可靠金属图形的工艺需求,以致现有 PDMS 神经微电极制作工艺中存在的主要问题即在于金属层的龟裂,它容易导致微电极工作不稳定或失效.

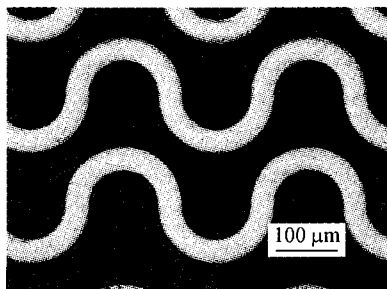
为了克服传统 PDMS 神经微电极制作工艺的不足,本文提出了一种基于电镀结合浇注制作 PDMS 电极的方法.该方法首先在硅片上制作金属图形,清洁的硅片具有较高的表面能($\sim 100 \text{ mJ/m}^2$, 20°C),且硅片与金属的热膨胀系数较接近(硅片 $\sim 4.6 \times 10^{-6}/\text{K}$,金 $\sim 14 \times 10^{-6}/\text{K}$),因此,避免了直接在 PDMS 材料表面进行金属图形化容易出现龟裂的问题.然后,对图形化的金属层进行电镀,增加金属层结构强度,便于后续金属层微结构的转移操作.另外,为了使金属层微结构的连接线部分被 PDMS 包裹实现绝缘,同时又有效暴露微电极的刺激位点和焊点,对金属层结构进行了 2 次电镀,其中第 2 次仅电镀电极位点和焊点区域,使得电极位点和焊点区域金属层结构高于连接线区域金属层结构,这样的结构通过 PDMS 浇注和薄膜压平,再结合湿法刻蚀减薄,即可实现电极位点和焊点有效暴露.该工艺设计避免了传统 PDMS 微电极制作工艺中对反应离子刻蚀设备的依赖,简化了工艺步骤,降低了制作成本.虽然相比传统 PDMS 微电极制作工艺,本文的制作方法多了一步键合步骤,但是该工艺步骤简便易行,无需昂贵设备,并未增加工艺的复杂度和制作成本,故具有明显优势.

实验结果显示,本文提出的 PDMS 微电极制作方案很好地解决了传统 PDMS 神经电极加工过程中金属层结构产生龟裂的问题,避免了 PDMS 神经微电极使用过程中容易出现电连通失效的情况.如图 3 所示,利用传统方法加工 PDMS 微电极时,金属连接线结构产生明显龟裂现象,几乎平均每 500

μm 就有 3~4 个裂纹(见图 3(a)). 而利用本文电镀方法制作的连接线则光滑平整, 结构完整, 完全没有龟裂现象(见图 3(b)).



(a) 基于传统方法



(b) 基于本文方法

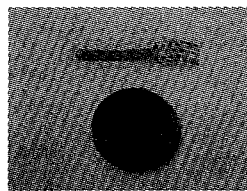
图 3 PDMS 微电极金属连接线显微照片

Fig. 3 Micrograph of metal wires embedded in PDMS

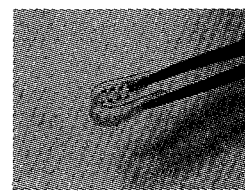
另外, 基于本文方法制作的 PDMS 神经微电极在提高微电极金属层结构强度的同时并未牺牲其柔韧性, 如图 4(b) 所示, 微电极可以完成近乎 180° 的弯曲而不影响其电学性能, 说明 PDMS 微电极具有良好的柔韧性. 同时扫描电子显微镜(SEM)照片也显示, 基于本方法制作的 PDMS 微电极刺激位点阵列尺度均一(见图 4(c)), 表面致密光滑, 且电极刺激位点具有凸起的丘型形貌(见图 4(d)), 增加了电极刺激位点的表面积, 使得本方法制作的神经微电极刺激效果优于传统的平面神经微电极^[10].

2.2 微电极的电学性能评价

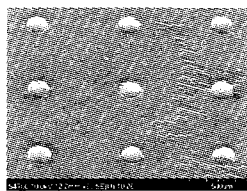
神经微电极本身的导通性和稳定性是保证微电极正常工作的基础. 由于传统方法制作的 PDMS 电极存在金属龟裂问题, 故实际应用中其工作的可靠性、稳定性和一致性均存在较大问题. 为了分析、评价本文所提出 PDMS 微电极制作方法对 PDMS 微电极电学性能的改进, 利用自制的探针微动平台对基于本文方法和基于传统方法制作的 PDMS 微电极以及基于 PI 材料制作的平面微电极(基于 PI 材料的微电极加工方法与传统 PDMS 微电极类似, 所用材料不同)进行了电阻和导通性对比测试, 测试时 2 个探针分别接触电极位点和焊点, 测试结果如图 5 所示.



(a) 电极概貌



(b) 镊子夹持的微电极



(c) 微电极 SEM 照片



(d) 微电极单个电极位点 SEM 照片

图 4 制备的 PDMS 微电极照片

Fig. 4 Photographs of the fabricated PDMS-based MEA

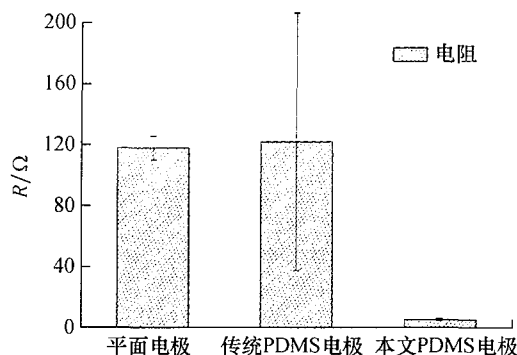


图 5 微电极电阻测试比较

Fig. 5 Comparison of the resistances for PI-based planar MEA, conventional PDMS-based MEA and new PDMS-based MEA

基于传统方法制作的 PDMS 微电极的平均电阻阻值与基于 PI 等材料制作的平面电极基本相近, 但是由于基于传统方法制作的 PDMS 电极存在严重的金属龟裂问题, 导致其电阻值波动很大 ($CV=71.5\%$, 其中, CV 值为变异系数, 是标准偏差与平均值之比), 微电极的电连通均一性较差, 而且伴有电连通失效问题, 微电极的电连通失效率约为 38.9% . 而利用本文方法制作的电极, 在保证所有电极电连通有效的同时, 电镀工艺使得电极连接线增厚, 大大降低了电极的连接阻值, 平均阻值约为 $5.38\ \Omega$, 约为传统 PDMS 电极的 $1/20$, 且电极的电连通均一性良好 ($CV=14.6\%$).

对神经微电极来说, 基于体外模拟环境的电化学阻抗测试能够更直接地评价其电学性能好坏. 通常具有较低阻抗、较高电荷注入能力的电极能够具有更优的刺激效果和长期安全的刺激能力. 本文采

用三电极测试法对电极进行了阻抗频率谱的测试。将基于本文方法制作的 PDMS 微电极与基于传统方法制作的 PDMS 微电极以及基于 PI 材料的平面微电极(三者电极位点具有相同底面积)进行了阻抗 Z 对比,结果如图 6 所示。3 种微电极刺激位点直径均为 $200\ \mu\text{m}$ 。

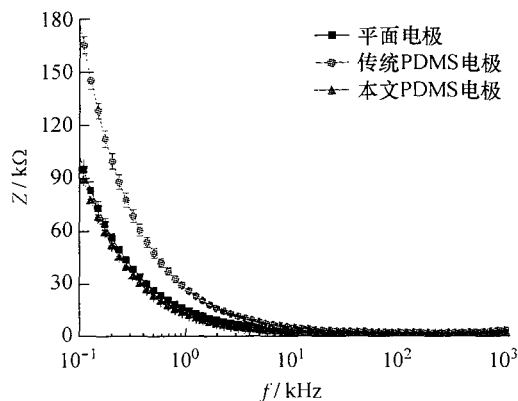


图 6 电极电化学阻抗比较

Fig. 6 Comparison of the impedances versus frequency for PI-based planar MEA, conventional PDMS-based MEA and new PDMS-based MEA

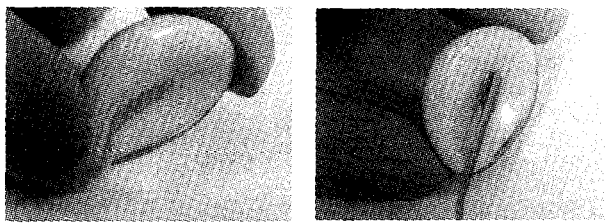
由图可见,在频率 $1\ \text{kHz}$ 处,基于传统方法制作的 PDMS 微电极 $Z=25.7\ \text{k}\Omega$,基于 PI 材料的平面微电极 $Z=14.5\ \text{k}\Omega$,而基于本文方法制作的 PDMS 微电极 $Z=10.5\ \text{k}\Omega$ 。显然,在电极的电学性能方面,基于本文方法的 PDMS 微电极相对于传统方法具有明显优势, Z 相对于后者降低了近 60% ,而且相比广泛使用的 PI 柔性微电极也降低了不少,约 30% 。基于本文方法制作的 PDMS 微电极在电极阻抗方面有所改进是由于其电极刺激位点形状为凸起的丘型,在同等占位面积情况下,增加了电极位点的有效表面积,从而降低了 Z 。 Z 的降低有利于实现小信号下的有效刺激,减小电极发生电化学腐蚀的可能性,也避免了生物组织发生热损伤,保证电极的长期、安全、有效工作。

2.3 PDMS 微电极的贴附性比较

已有研究结果显示,电极位点与靶标神经细胞之间的距离是影响人工视网膜系统刺激电流阈值大小的主要因素之一^[11]。神经细胞距离刺激电极越远,所需刺激电流阈值越大,但大的电流易导致电极表面电化学腐蚀和生物组织热损伤,不利于电极长期植入。因此,为了保证神经微电极工作在安全电流密度范围内,应尽量减小神经微电极与待刺激靶标神经细胞之间的距离。根据人体解剖学知识,人的眼球为近乎球形,其视网膜表面为凹球面,曲率半径约为 $12.5\ \text{mm}$,若将刚性的平面微电极植入视网膜表

面,通常在微电极位点和视网膜神经细胞之间至少有几十甚至上百微米的间隙。随着微电极植入时间的延长,这些间隙将被纤维组织填充,从而影响微电极的刺激效果。因此,为了保证人工视网膜系统长期安全可靠工作,必须使神经微电极位点尽量贴近视网膜神经细胞。基于 PDMS 材质的神经微电极芯片由于具有较低的杨氏模量,形变和柔顺性好,可以很好地保证神经微电极芯片与视网膜表面的贴合。

为了评价 PDMS 神经微电极芯片的贴附性,本文将基于 PDMS 的神经微电极芯片与目前使用最广泛的基于 PI 的柔性神经微电极芯片进行了贴附性体外比较实验,结果如图 7 所示。



(a) PDMS 微电极

(b) PI 微电极

图 7 微电极贴附性

Fig. 7 Conformability of MEA

在模拟眼球视网膜曲率的模型上,通过本文方法制作的 PDMS 微电极自然地与模型形成贴附,并且贴合紧密。而 PI 微电极,由于其弹性模量较大,不易与模型形成紧密贴附,两者之间存在较大空隙。虽然在外力作用下,PI 微电极可以发生形变,适应模型外形,但是撤出外力后,PI 微电极就会恢复原形,导致微电极与模型之间形成空隙。即使手术植入时利用辅助固定装置强行将 PI 微电极贴合至视网膜表面,但是由于很难保证受力的均一性以及受力方向与视网膜曲面法向的一致性,辅助装置也很难保证 PI 微电极与视网膜完美贴合。而 PDMS 微电极由于其自身良好的柔顺性,在范德华力作用下即可自然贴附于视网膜表面,无需施加外力。另外,PDMS 材料本身具有良好的透气性,可以保证电极覆盖处组织和细胞的氧气供给,更有利于维持组织和细胞的活性。而且本方法中制作的电极位点为凸起的丘型结构,相对于平面电极,更有利于微电极与靶细胞的接触,实现电极的有效刺激。

3 结 语

针对传统 PDMS 神经微电极制作工艺中容易出现金属层龟裂而影响微电极功效的问题,本文提出了一种基于电镀结合 PDMS 浇注和键合制作

PDMS 神经微电极的方法. 该方法避开了传统 PDMS 微电极制作工艺中直接在 PDMS 材料表面进行金属层图形化的步骤, 通过硅基表面金属图形化和电镀以及 PDMS 浇注和键合将金属结构完整转移至 PDMS 基质中, 避免了 PDMS 表面金属图形化容易产生龟裂的问题, 保证了 PDMS 微电极的电连通可靠性. 实验结果显示, 该方法制作的 PDMS 神经微电极具有完整的金属层结构, 无金属龟裂现象, 保证了电连通的有效性和均一性, 连接电阻的 CV 值由传统 PDMS 电极的 71.5% 降低到 14.6%, 且平均连接电阻只有 5.36 Ω , 为传统 PDMS 电极的 1/20. 另外, 该方法制作的 PDMS 电极, 其电极刺激位点具有一定丘型形状, 增大了电极位点的表面积, 减小了电化学阻抗, 相比于传统 PDMS 电极, 其电化学阻抗值降低约 60%, 提高了电荷注入能力. 同时, PDMS 微电极也显示了很好的柔韧性和贴附性, 可以自然紧密地贴附于视网膜模型表面, 这一特点有利于神经微电极刺激位点贴近靶神经细胞, 实现低电流阈值的有效刺激, 有助于提高神经微电极的植入安全性和长期可靠性. 本方法对于促进 PDMS 神经微电极的广泛应用和实用化具有积极意义. 此外, PDMS 在软刻印方面的优势, 也便于神经微电极与微流体功能结构集成, 实现电刺激与药物刺激以及药物缓释功能的整合, 这些功能集成有可能为神经微电极的应用提供更广阔的空间.

参考文献:

- [1] Dowling J. Artificial human vision[J]. **Expert Review of Medical Devices**, 2005, 2(1): 73-85.
- [2] Stieglitz T, Beutel H, Schuettler M, *et al.* Micromachined, polyimide-based devices for flexible neural interfaces[J]. **Biomedical microdevices**, 2000, 2(4): 283-294.
- [3] 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 Hong-bo, LI Gang, ZHANG Hua, *et al.* A simple and low-cost method to fabricate flexible microelectrodes for neural applications[J]. **Optics and**

- Precision Engineering**, 2007, 15(7): 1056-1063.
- [4] Rodger D C, Fong A J, Wen L, *et al.* Flexible parylene-based multielectrode array technology for high-density neural stimulation and recording[J]. **Sensors and Actuators B-Chemical**, 2008, 132(2): 449-460.
- [5] Yu Z, Tsay C, Lacour S, *et al.* Stretchable micro-electrode arrays: A tool for discovering mechanisms of functional deficits underlying traumatic brain injury and interfacing neurons with neuroprosthetics[C]// **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.** NJ: IEEE Press, 2006: 6732-6735.
- [6] Meacham K W, Giuly R J, Guo L, *et al.* A lithographically-patterned, elastic multi-electrode array for surface stimulation of the spinal cord[J]. **Biomedical microdevices**, 2008, 10(2): 259-269.
- [7] Baek J Y, Kwon G H, Kim J Y, *et al.* Stable deposition and patterning of metal layers on the PDMS substrate and characterization for the development of the flexible and implantable micro electrode[J]. **Diffusion and Defect Data. Solid State Data. Part B, Solid State Phenomena**, 2007, 124-126: 165-168.
- [8] Balakrisnan B, Patil S, Smela E. Patterning PDMS using a combination of wet and dry etching[J]. **Journal of Micromechanics and Microengineering**, 2009, 19(4): 47002-47008.
- [9] Sharma V, Dhayal M, Govind, *et al.* Surface characterization of plasma-treated and PEG-grafted PDMS for micro fluidic applications[J]. **Vacuum**, 2007, 81(9): 1094-1100.
- [10] 孙晓娜, 李刚, 朱壮晖, 等. 丘形柔性神经微刺激电极阵列[J]. **光学精密工程**, 2009, 17(9): 2176-2183.
SUN Xiao-nan, LI Gang, ZHU Zhuang-hui, *et al.* Dome-shaped flexible microelectrode arrays for neural stimulation[J]. **Optics and Precision Engineering**, 2009, 17(9): 2176-2183.
- [11] de Balthasar C, Patel S, Roy A, *et al.* Factors affecting perceptual thresholds in epiretinal prostheses[J]. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, 2008, 49(6): 2303-2314.