

微阵列光寻址生化传感器系统性能研究¹

韩泾鸿 梁卫国 张虹 陈德勇 徐磊

(中国科学院电子学研究所 北京 100080)

摘要 该文介绍一种基于电解质溶液-绝缘层-半导体(EIS)结构的光、机、电一体化的微阵列光寻址电位传感器系统(LAPS)。文中研讨了LAPS的基本原理和微阵列光寻址电位传感器系统的制造。通过实验证明了芯片厚度、调制频率、曲线线性度对系统性能的影响,获得多种生化参数的光寻址测试结果。

关键词 光寻址电位传感器(LAPS), 微电子机械系统(MEMS), 生化传感器

中图分类号 TP212

1 引言

光寻址电位传感器(LAPS)是由美国加州分子器件公司 D. G. Hafeman 等人于 80 年代末发明的采用表面光伏(SPV)技术的半导体敏感器件^[1]。它与离子敏场效应管(ISFET)类似,都是基于电解质溶液-绝缘层-半导体(EIS)结构的敏感器件。与 ISFET 所不同的是 LAPS 利用调制的红外光照射 EIS 结构,选择性地激活敏感部位实现光寻址,通过检测不同光照部位对应的敏感膜表面电位变化引起的光电流变化,从而实现对溶液中特定离子和生物物质浓度的检测。LAPS 采用光寻址技术代替了导线接触,克服了以往传感器制作复杂、封装困难以及难以实现阵列化等缺点。与传统的离子敏感器件相比, LAPS 具有可实现多参数测量、稳定性好、易于封装、检测时间短等优点。凡是过去通过电位传感器(如氢离子敏场效应管 H⁺-ISFET、酶 FET 等)来检测氧化还原反应、酶促反应、免疫反应引起的表面电位变化,现在均可以采用 LAPS 技术来实现。目前 LAPS 的研究已取得相当大的进展,正朝着集成化、阵列化、微型化发展。LAPS 主要应用于:(1)离子检测;(2)作为酶传感器;(3)免疫分析;(4)DNA 检测;(5)细胞代谢研究。

本文研究一种用于多参数测量的微阵列 LAPS 系统:以等效电路方法研讨了 LAPS 的基本原理;研制了微阵列 LAPS 系统样机;分析论证了芯片厚度、调制频率、曲线线性度对系统性能的影响,提高了系统的性能;获得了对多种生化参数的光寻址测试结果。

2 工作原理

图 1 为 LAPS 原理示意图。LAPS 的工作原理可分解成 EIS 结构的半导体物理特性、LAPS 的光电响应、电解质与敏感膜的电化学反应三部分来分析^[2],其中 EIS 结构的 LAPS 芯片是核心。它是将 MIS(金属-绝缘层-半导体)结构的金属层去掉,绝缘层直接与电解质接触形成 EIS 结构,但仍然可以看作 MIS 结构。在外界电场作用下,半导体表面产生空间电荷区的耗尽层和反型层,同样存在电容效应。

LAPS 的等效电路^[3-5]如图 2 所示。其中 I_g 是光电流, C_d 、 R_p 分别代表半导体耗尽层的电容和电阻。 C_{EL} 是绝缘层和溶液的总的等效电容。光电流含有直流和交流成分。当载流子

¹ 2002-01-17 收到, 2002-09-02 改回
国家自然科学基金资助项目(69977021, 69936010)

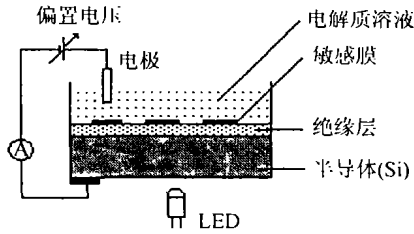


图 1 LAPS 示意图

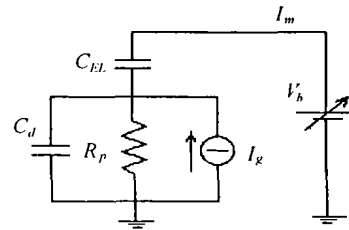


图 2 LAPS 等效电路

浓度得到最大调制时, $I_g = i_g(1 + \sin\omega t)$. R_p 随偏置电压 V_b 的改变而改变. 当半导体表面电荷处于积累状态时, R_p 几乎为零; 当半导体表面处于强反型时, R_p 取最大值. R_p 不仅取决于偏置电压, 还与光照强度密切相关, 它随光强的增加而减小. LAPS 设备所检测的是回路电流 I_m 的交流成分 i_m . i_m 由下式给出:

$$i_m = i_g \frac{j\omega C_{EL} R_p}{1 + j\omega R_p (C_d + C_{EL})} \quad (1)$$

当调制频率小于 $[2\pi R_p (C_d + C_{EL})]^{-1}$ 时, i_m 约为 $j\omega C_{EL} R_p i_g$, 与频率成正比. 由于 $R_p i_g$ 与光强的对数成正比, 所以在低频下 i_m 亦与光强的对数成正比. 当频率大于 $[2\pi R_p (C_d + C_{EL})]^{-1}$ 时:

$$i_m = i_g C_{EL} / (C_d + C_{EL}) \quad (2)$$

i_m 不再随着频率改变. 由 (1)、(2) 式可以看出, C_d 的大小对 i_m 有着重要的影响, C_s 代表 C_d 的单位电容. 对于 P 型半导体, 当多数载流子处于堆积状态时, C_s 的表达式可简化为:

$$C_s = (\epsilon_{rs} \epsilon_0 / L_D) \exp[q\psi_s / (2k_0 T)] \quad (3)$$

其中 ϵ_{rs} 是半导体的相对介电常数, L_D 是德拜长度. C_s 随 ψ_s 的增加而增加. 当多数载流子处于耗尽状态时^[6]:

$$C_s = \epsilon_{rs} \epsilon_0 / x_d \quad (4)$$

x_d 是耗尽层厚度. 此时 C_s 相当于一个距离为 x_d 的平板电容器的单位电容. C_s 随耗尽状态的加深而减小. 当半导体处于反型状态时, C_s 随反型状态的加深而增加. 当半导体处于强反型时:

$$C_s = (\epsilon_{rs} \epsilon_0 / L_D) [n_s / p_{p0}]^{1/2} \quad (5)$$

p_{p0} 表示半导体内平衡空穴浓度, n_s 表示表面载流子浓度, C_s 随表面电子浓度的增加而增大. 但实际上当频率较高时, 反型层中电子的产生与复合跟不上信号的变化, 反型层中的电子数量不能随高频信号变化. 此时反型层中的电子对电容没有贡献, C_s 仍由耗尽层的电荷变化决定. 由于强反型时 x_d 达到最大值, C_s 将不再随 ψ_s 变化.

由以上讨论及 (1) 式可知, 在高频状态下, 当调节偏置电压使半导体从积累向强反型变化时, C_d 将逐渐减小. C_d 的减小将导致 i_m 的增加. C_d 和 R_p 的变化都将导致光电流 i_m 在积累状态时取最小值, 而在强反型状态时取最大值. LAPS 的光电响应是寻址的基础, 光电流随偏置电压变化而变化的 LAPS 曲线的形状和特征与高频 C-V 曲线相似.

根据 Nernst 定律，电解质与 H^+ 敏感膜的电化学反应使敏感膜表面形成与 H^+ 活度成正比的膜电位，从而导致绝缘体和半导体两端的电压产生一定的偏移，LAPS 曲线也因此产生相应的偏移。这原理与 ISFET 一样都是基于电场效应使器件对绝缘层与电解质溶液间界面电位变化敏感。所不同的是 LAPS 采用调制光束照射，使器件对该电位变化的响应由光电流调制，并采用锁相检测技术对响应信号进行放大和采集。光源照到哪个位置，那里将被激活并产生光电流变化。对于每个敏感区随着外加偏置电压变化与产生的归一化光电流形成典型的 LAPS 响应曲线，当被测液的浓度发生变化时，响应曲线会向左或向右偏移。通过检测这个偏移量可以检测出溶液浓度的变化。

3 实验

3.1 LAPS 芯片

图 3 是微阵列 LAPS 的芯片示意图，选用 P 型 $\langle 100 \rangle$ 硅片，采用 MOS 工艺和 MEMS 技术制造的 LAPS 芯片，具有 SiO_2/Si_3N_4 分别为 100nm 的双层绝缘膜。 Si_3N_4 膜是很好的氢离子敏感膜。在 Si_3N_4 膜表面分布不同生物敏感膜的阵列，用聚酰亚胺钝化层将它们隔开；芯片的背面采用各向异性腐蚀方法在对应敏感膜阵列位置加工出许多坑，发光二极管 (LED) 矩阵的每一个光源照射到坑底。整个芯片总共有 35 个敏感区。

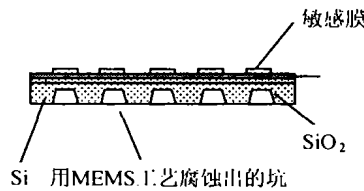


图 3 MEMS 工艺的 LAPS 芯片

3.2 LAPS 系统

图 4 示出 LAPS 系统示意图，整个系统由流通系统、恒电位仪、LAPS 芯片、LED 阵列、LED 控制器、锁相放大器、个人计算机 (PC) 等几部分组成。采用 MCS-51 系列单片机与个人计算机进行通信，并对流通系统和 LED 控制器进行控制。流动进样系统包括微型三通电磁阀、蠕动泵、流通测量池，其中电磁阀和蠕动泵由单片机控制。光源采用 5×7 的红外 LED 阵列，发光点直径为 2mm。图 5(a) 和图 5(b) 分别表示 LED 矩阵和光源线路。

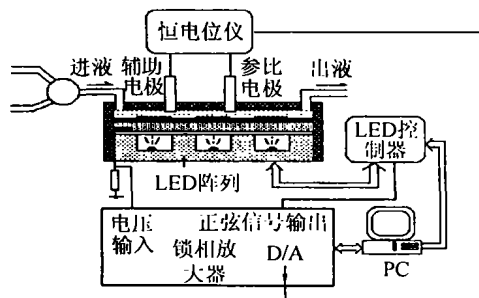
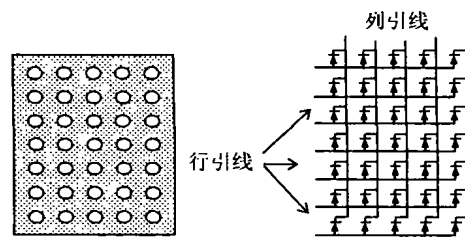


图 4 LAPS 系统图



(a) LED 矩阵外观 (b) LED 矩阵线路图

图 5

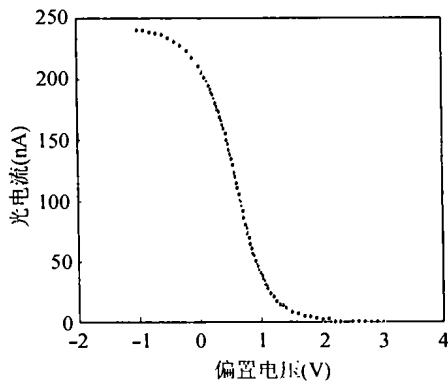


图 6 厚度为 $320\mu\text{m}$ 的 LAPS 芯片在 $\text{pH}=4.0$ 的缓冲溶液中的测试曲线

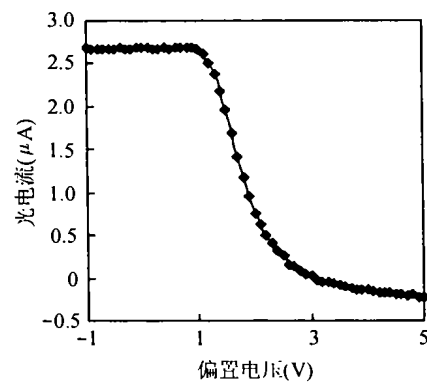


图 7 厚度为 $160\mu\text{m}$ 的 LAPS 芯片在 $\text{pH}=4.0$ 的缓冲溶液中的测试曲线

4 结果与讨论

本研究完成了 LAPS 芯片及系统样机^[6]。微阵列光寻址电位传感器系统的光电流信号与芯片厚度、调制频率、曲线线性度等参数有密切关系,通过理论分析指导实验,找出最佳的厚度、频率及曲线线性状态。

4.1 LAPS 芯片厚度对光电流的影响

LED 从背面照射,在光激发下硅片背面产生许多光生载流子。由于光信号的透射作用,这些载流子产生于不同深度。EIS 结构的耗尽层很薄,最多有几微米,而硅片相对来说要厚得多,所以一般情况下光生载流子要通过扩散作用才能进入耗尽层。进入耗尽层的光生载流子被电场分开从而产生光电流。当用交流调制的光信号照射芯片时,在外部回路中就会产生交流信号。这个交流信号在芯片处于积累状态时最小,而在强反型时达到最大。光生电流的大小正比于 $\exp(-W/L)$,其中 W 是硅片的厚度, L 是少数载流子的扩散长度。图 6 给出厚度为 $320\mu\text{m}$ 的 LAPS 芯片在 $\text{pH}=4.0$ 的缓冲溶液中的测试曲线,图 7 给出厚度为 $160\mu\text{m}$ 的 LAPS 芯片在 $\text{pH}=4.0$ 的缓冲溶液中的测试曲线,比较图 6 和图 7 可以看出, $160\mu\text{m}$ 的 LAPS 芯片的光电流信号要比 $320\mu\text{m}$ 的 LAPS 芯片的光电流信号大一个数量级。实验证明 LAPS 芯片的厚度越薄,信号光电流越大。芯片整体减薄,最多只能薄到 $150\mu\text{m}$ 左右;在 LAPS 芯片的三维 MEMS 加工,在芯片的背面光照部位局部加工成坑,可尽量将它减薄到十几微米。

4.2 频率对光电流的影响

激励光源的调制频率对光电流信号的影响很大,在频率较低时,响应信号随着频率的增加而增大,当频率大到一定程度后响应信号开始下降。因此在其它参数及外部条件确定后,需要找出一个适用于本系统的最佳调制频率。实验比较不同频率下的 LAPS 响应曲线,图 8 给出比较 30.1kHz 与 20.1kHz 下的响应曲线,后者的信号较小,且曲线不及前者的响应曲线光滑。

4.3 曲线的线性度

理想的 LAPS 响应曲线的过渡部分近似于直线,在曲线的斜率最大处附近线性度最佳。这段曲线是由于硅片表面在多数载流子积累状态和耗尽状态之间转换而形成的。本系统采用偏置电压固定在曲线斜率最大处,通过检测光电流的改变量方法来检测待测溶液的浓度变化。因此这段曲线的线性度直接影响到检测结果的精确度,而其线性范围则决定了检测范围的上限,其斜率的大小决定了传感器的灵敏度。为了减少外界环境对系统的干扰,测量芯片被电磁屏蔽。

图 9 给出了检测 $\text{pH}4.0$ 的缓冲溶液,光源调制频率为 30kHz , LAPS 系统在屏蔽箱中的测试结果。由此图可见,此曲线的过渡部分具有很好的线性度。该曲线的过渡部分的线性段相

关系数为 $R = 0.998$, 线性范围为 $1.3V \sim 1.9V$, 跨度为 $600mV$. 在理想状态下, 溶液改变 1 个 pH 值时, 响应曲线的偏移量为 $58mV$. 因此, 本系统的检测范围约为 10 个 pH 值, 在斜率最大点附近, 曲线的线性度要更好一些. 偏置电压从 $1.50V$ 变化到 $1.70V$ 时的响应曲线, 这时处在斜率最大值附近. 在这个范围内, 曲线的线性相关系数为 $R = 0.999$.

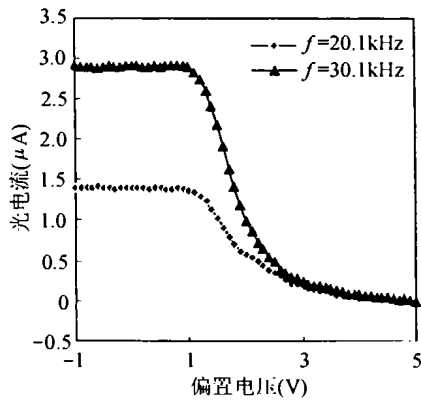


图 8 两种频率下的光电流信号

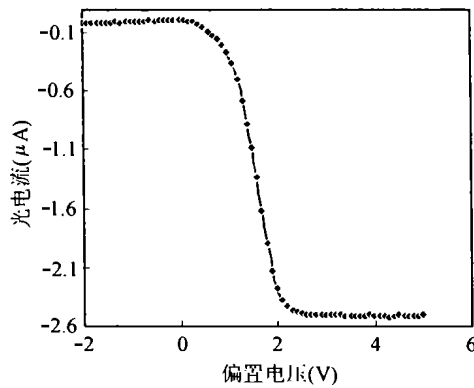
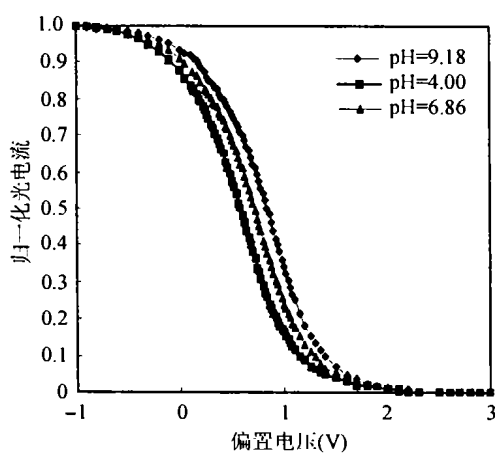


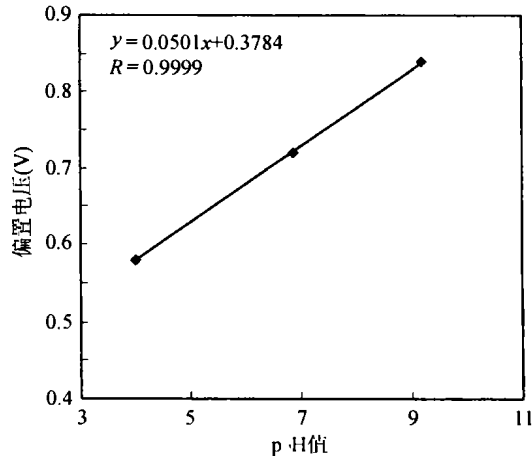
图 9 检测 pH4.0 的缓冲溶液, 光源调制频率为 30kHz 在屏蔽箱中的测试结果

4.4 系统测试结果

阵列有 35 个敏感区 ($E_{11} \sim E_{75}$), C_{ij} 代表第 i 行第 j 列的敏感区. 系统对 35 个敏感区的 pH 值进行过测试, 每点结果相近; 然后在芯片的 $C22$ 、 $C42$ 、 $C62$ 区固定脲酶, 在 $C24$ 、 $C44$ 、 $C64$ 区固定青霉素酶, 分别对 pH 值 ($pH4.0$ 、 6.86 、 9.18)、尿素、青霉素三种溶液进行了流动注入寻址检测. 分别对 $C23$ 、 $C43$ 、 $C63$ 进行 pH 值检测, 结果如图 10 所示, 图 10(a) 中的光电流已经做了归一化处理. 归一化光电流为 0.5 时的偏置电压与 pH 值之间的关系画成曲线示于图 10(b) 中. 由图可见, 偏置电压与 pH 值成线性关系, 线性相关系数为 0.9999 . 当 pH 值的变化为 1 时, 曲线的偏移量为 $50.1mV$.



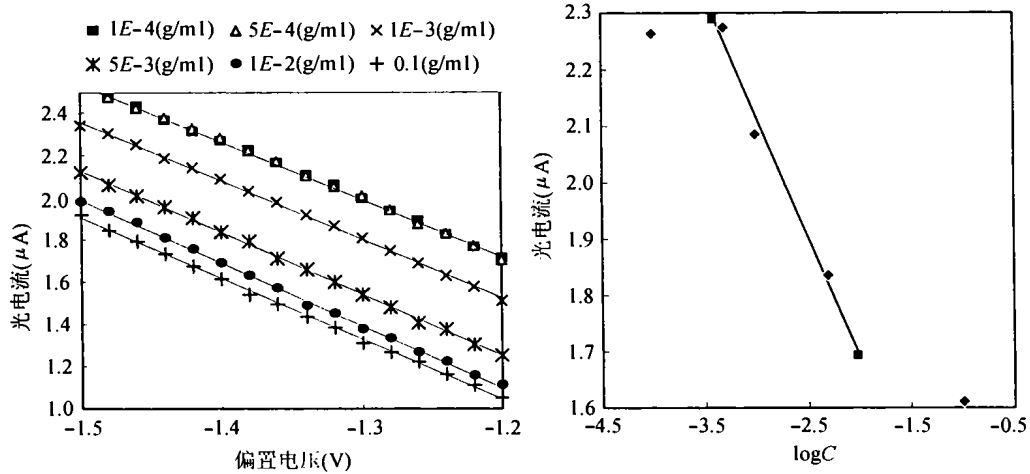
(a) pH 值 LAPS 检测曲线



(b) 偏置电压与 pH 值的关系

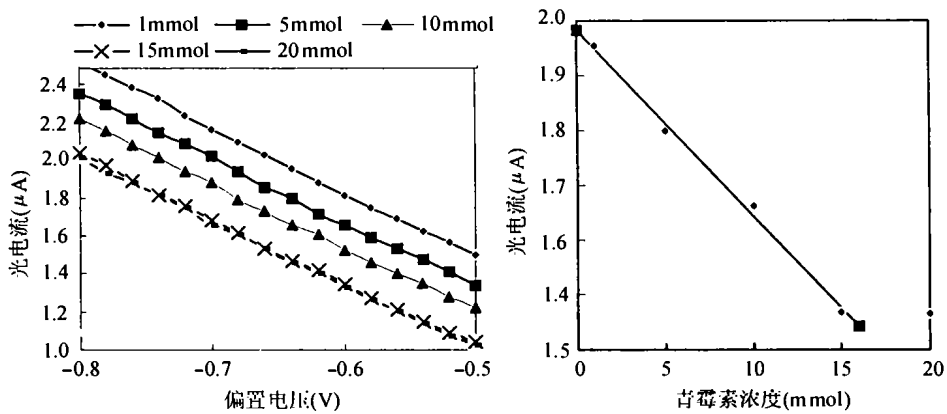
图 10 LAPS 芯片的 $C43$ 单元 pH 值测试结果

在芯片的 C22、C42、C62 区分别对尿素溶液进行了检测，图 11(a) 为光电流-偏置电压曲线线性范围中的一部分。当固定偏置电压时可以得到光电流与尿素浓度之间的关系，图 11(b) 表示偏置电压为 -1.4V 时，检测尿素的标定曲线，C 代表尿素的浓度 (g/ml)。本系统测量尿素时的线性测试范围为 5×10^{-4} g/ml-0.01g/ml。在此范围内，系统的灵敏度是 $450\text{nA}/\log C$ (C 是尿素的浓度)，线性相关系数是 0.995。



(a) 6 种浓度的尿素溶液的测试曲线 (b) 系统对检测尿素的标定 C(g/ml) 是尿素的浓度

图 11 LAPS 芯片 C22 单元对尿素溶液测试结果



(a) 不同浓度的青霉素溶液测试曲线 (b) 光电流-不同浓度青霉素溶液测试曲线

图 12 LAPS 芯片 C64 单元对青霉素溶液测试结果

系统还分别在 C24、C44、C64 区对 1mmol 到 20mmol 的五种浓度的青霉素溶液进行了检测，图 12(a) 所示为光电流-偏置电压曲线线性范围中的一部分。图 12(b) 给出光电流与青霉素浓度之间的关系，所取的偏置电压为 -0.64V。从图 12(b) 我们可以看出，当检测青霉素的线性范围是 0-15mmol，灵敏度为 $32\text{nA}/\text{mmol}$ ，线性相关系数是 0.998。

5 结 论

本文研究一种基于电解质溶液-绝缘层-半导体 (EIS) 结构的光、机、电一体化的微阵列光寻址电位传感器 (LAPS) 系统, 主要用生物化学多参数的测量。文中研究 LAPS 的基本原理, 研制微阵列 LAPS 系统, 并研讨了芯片厚度、调制频率、曲线线性度对系统性能的影响, 获得对多种生化参数的光寻址测试结果。该系统为生物化学多参数分析提供了检测平台。

参 考 文 献

- [1] D. G. Hafeman, J. W. Parce, H. M. McConnell, Light-addressable potentiometric sensor for biochemical system, *Science*, 1988, 240, 1182-1185.
- [2] 梁卫国, 韩泾鸿, 光寻址电位传感器的机理研究, *半导体光电*, 2001, 22(8), 184-187.
- [3] M. Sartore, M. Adami, C. Nicolini, Computer simulation and optimization of a light addressable potentiometric sensor, *Biosensors & Bioelectronics* 1992, 8(7), 57-64.
- [4] M. Sarore, M. Adami, C. Nicolini, L. Bousse, S. Mostarshed, D. Hafeman, Minority carrier diffusion length effects on light-addressable potentiometric sensor (LAPS) devices, *Sensors and Actuators A*, 1992, (32), 431-436.
- [5] L. Bousse, S Mostarshed, D. Hafeman, M. Sarore, M. Adami, C. Nicolini, Investigation of carrier transport through silicon wafers by photocurrent measurements, *J. Appl. Phys.*, 1994, 75(8), 4000-4008.
- [6] Liang Weiguo, Han Jinghong, Zhang Hong and Chen Deyong, A Light Addressable Potentiometric with an Array of Sensing Regions, *Proc. SPIE*, 2001, 4414, 386-388.

RESEARCH OF PROPERTIES ON THE BIO-CHEMICAL MICRO-ARRAY LIGHT ADDRESSABLE POTENTIOMETRIC SENSOR SYSTEM

Han Jinghong Liang Weiguo Zhang Hong Chen Deyong Xu Lei

(*State Key Lab. of Transducer Tech., Inst. of Electron., CAS, Beijing 100080, China*)

Abstract This paper describes a kind of micro-array Light Addressable Potentiometric Sensor(LAPS) system based on the Electrolyte-Insulator-Semiconductor (EIS) structure, in which electronic technology, optical technology and mechanical technology are applied. The mechanism of the LAPS is investigated and a trial specimen of the LAPS is developed. The research work finds how the thickness of the chip, the linearity of the $I-V$ curve and frequency affect the performance of the LAPS system, and obtains testing results of urea, penicillin and pH value.

Key words LAPS, MEMS, Biochemical sensor

韩泾鸿: 女, 1943 年生, 研究员, 研究方向为生化传感器及系统研究.
梁卫国: 男, 1975 年生, 硕士生, 从事生化传感器及系统研究.
张 虹: 女, 1970 年生, 高工, 从事生化传感器研究.
陈德勇: 男, 1967 年生, 研究员, 从事微结构半导体传感器研究.
徐 磊: 男, 1978 年生, 硕士生, 从事生化传感器研究.