

技术与方法

新型的离子敏感器件*

黄 德 培

(南京大学 配位化学研究所)

离子敏感器件(简称 ISFET)是由离子选择电极的敏感膜与半导体场效应管(简称 MOSFET)结合起来的一种特殊离子探针,用于测量溶液中(或生物体液)离子的活度,是一种微型固态电化学传感器^[1,2]。

化学敏感器件(简称 CHEMFET)是由特异性酶或过渡金属如钨、铂等与 MOSFET 组合而成。用来检测生物体液的组成和特异反应。还可对 H₂、NH₃、H₂S、Co 等气体进行测量。

ISFET 和 CHEMFET 利用 MOSFET 高输入阻抗转换的特点,克服了普通离子选择电极不能用一般仪器进行测量的缺点,为电信息的检测提供了有利条件,对生物学、临床医学,药理分析和神经生理学等研究具有重要意义。1979 年在美国克利夫兰召开了化学敏感器件的专题会议,讨论了 ISFET 的制备、应用和基础理论。1983 年 9 月又在日本福冈召开了首次国际化学敏感器件会议。80 年代初我国开始研制 ISFET; 1983 年 8 月在哈尔滨召开了 ISFET 研制、生产和应用工作会议。

一、ISFET 的工作原理

MOS 场效应管有两种,即 N 沟道和 P 沟道的 MOS 管。N 沟道的 MOS 管是在横向外加电压影响下的电子表面导电来工作的。在 P 型衬底材料上制作两个邻近的简并掺杂 n⁺ 区,形成漏区和源区。栅源之间的电压的改变是由于横向外加电压变化,影响漏源之间电流发生了变动而引起的(图 1)。

MOS 管漏源电流 I_D 受栅源电压 V_{GS} 的控制,可用下式表示:

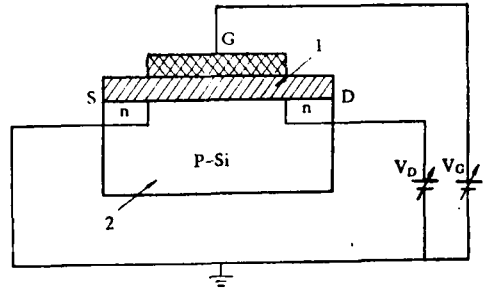


图 1 MOSFET 结构示意图

G——栅极 S——源极 D——漏极 1——栅绝缘层
2——P-Si 基底半导体。

$$I_{DS} = K[2(V_{GS} - V_T)V_{DS} - V_{DS}^2] \quad |V_{DS}| < |V_{GS} - V_T| \quad \text{非饱和区}$$

$$I_{DS} = K[V_{GS} - V_T]^2 \quad |V_{DS}| \geq |V_{GS} - V_T| \quad \text{饱和区}$$

式中: $K = MC_0W/2L$; M 为表面电荷迁移率; C_0 为栅绝缘层单位面积电容; W 为沟道宽度; L 为沟道长度; V_T 为阈值电压; V_D 为漏源电压。

ISFET 可用离子敏感膜代替金属栅极,并与溶液相接触,在膜与溶液的界面上,敏感离子的活度产生 Nernst 响应,进一步控制 MOSFET 漏源电流变化。离子活度和漏极电流之间存在下列关系:

$$I_{DS} = K[2(V_{GS} + E_M - V_T^*)V_{DS} - V_{DS}^2] \quad \text{非饱和区}$$

$$I_{DS} = K[V_{GS} + E_M - V_T^*]^2 \quad \text{饱和区}$$

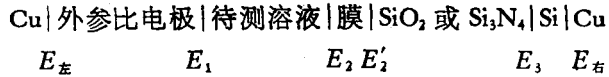
式中:

$$E_M = E^0 \pm \frac{RT}{Z_i F} \ln a_i$$

* 部分内容曾在全国电子器件工业总公司工作会议上宣读。

式中 a_i 为离子活度

在整个工作回路中, 相界面电位分布情况如下:



E^0 值为电极的标准电极电位, 包括 E_{\pm} 、 E_1 、 E_2' 、 E_3 和 E_{\pm} , E_2 为离子敏感膜电位, 由待测溶液中(或生物体内)离子的活度 a_i 决定。

实际应用中, ISFET 在非饱和区工作, 使 I_{DS} 与敏感离子活度关系符合 Nernst 公式。通过实验求得 I_{DS} 的变化, 测 a_i 值。另一种是采用补偿测定, 使测量电路中 I_{DS} 和 V_{DS} 恒定(对选定的 MOSFET, 其 V_T 也不变), 这时 E_M 与 V_{GS} 将产生线性变化(图 2)。

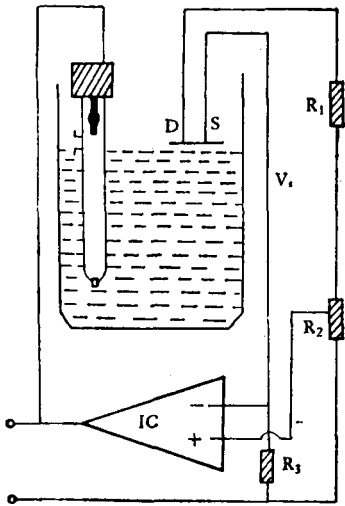


图 2 在恒定 I_{DS} 下, ISFET 响应的测量线路

在测量溶液某一离子活度时, MOSFET 的栅源电压下降, V_{GS} 不变, 并使 I_{DS} 基本不变, 从而 $V_S = I_D R_3$ 也不变,

$$V_S = V_G + E_M - V_{GS}$$

即

$$\Delta V_S = \Delta V_G + \Delta E_M - \Delta V_{GS}$$

由于 ΔV_S , ΔV_{GS} 等于零, 所以实际上 V_G 的改变补偿了 Nernst 电位 E_M 的改变, 输出端电位的改变正确地反映了溶液中离子活度的变化。

二、ISFET 的研制与类别

研制 ISFET, 大部分采用 N 型掺杂的 P 型

硅半导体材料。这是在一种耗尽型的 MOSFET 栅极上, 沉积不同的敏感材料而组成的。一般采用相应的离子选择电极的敏感材料。

1. H⁺-ISFET 1970 年荷兰 P. Bergveld 最先研制成功, 以 SiO_2 栅绝缘层为材料, 将不带金属栅极的 ISFET 浸入溶液中, 发现流过 ISFET 的电流与溶液 H^+ 活度有线性关系, 并用 H^+ -ISFET 研究了生物体的神经生理现象。1974 年 Esashi 用 Si_3N_4 为栅绝缘层, 制作了直径为 60 微米的 H^+ -ISFET。以后, 1980 年秋山和童雄等研究了以 Al_2O_3 和 Ta_2O_5 为敏感膜的 H^+ -ISFET, 电极的性能有了很大的改善^[5]。

1982—1983 年我国方培生等研制了 SiO_2 、 $\text{SiO}_2/\text{Si}_3\text{N}_4$ 为基底的 H^+ -ISFET^[4]。1980 年 Hiroshi 和松尾正之比较了上述各种 H^+ -ISFET 的性能, 并对其结构作了详细的描述^[6]。吕文英等对 ISFET 也作了介绍^[7]。现将有关 H^+ -ISFET 的部分性能参数归纳于表 1。

2. H₂-CHEMFET 是一种将钯(或铂)沉积于 SiO_2 上制成的 FET 敏感器, 其原理是作为催化的金属——钯(或铂)对 H_2 具有选择性敏感作用, 可以吸附 H_2 , 引起表面晶格的变化, 随之功函数发生变化, CHEMFET 的 V_T (阈电压)也改变。因此可根据氢气分压与 $1/V_T$ 的实验曲线求得氢气的含量^[3]。

H_2 -CHEMFET 还可用来测量碳氢化合物、硫化氢、氨等气体。若用镍沉积于 SiO_2 栅极上还可以测量一氧化碳的含量。中国科学院半导体研究所的 H_2 -CHEMFET 已经通过鉴定, 性能较好。

3. K⁺、Na⁺、Ca²⁺ 和 NH₄⁺-ISFET 用相应的离子选择电极的敏感物质, 将其活性物质均匀分散在 PVC 粉(聚氯乙烯)材料中, 用四氢呋喃和增塑剂相混溶, 然后用浸渍, 溅射或涂层等方法粘接到 IOSFET 的 SiO_2 或 Si_3N_4 栅

表 1 不同种类的 H^+ -ISFET 的性能

膜材料	斜率 (mV/pH)	线性范围	膜材料	斜率 (mV/pH)	线性范围
SiO_2	20-35 > pH 7 37-48 < pH 7	4-10	Si_3N_4	45	2-13
SiO_2		2-11	Al_2O_3	53-57	1-13
Si_3N_4	50	1-13	Ta_2O_5	56-57	1-13
Si_3N_4	54	1-14	Si_3N_4	46-56	1-13
Si_3N_4	60	1-13			

表 2 不同种类的 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{++} 、 NH_4^+ -ISFET

名称	膜材料	斜率(mV/pH)	线性范围	名称	膜材料	斜率(mV/pH)	线性范围
Na^+	$SiO_2-Al_2O_3$	56-58		K^+	30-冠-10-PVC	55.3	10^0-10^{-4}
Na^+	$SiO_2-Al_2O_3-Na_2O$	55	10^0-10^{-3}	K^+	双冠醚-PVC ^[11]	54.3	$10^{-1}-10^{-3}$
Na^+	中性载体-PVC	56.4-58.7	$10^{-1}-10^{-3}$	Ca^{++}	Orion-钙盐-PVC	27	10^0-10^{-7}
K^+	缬氨酶素-PVC	50-59	10^0-10^{-3}	NH_4^+	无活菌素/单活菌素-PVC	54.6-59.7	$10^{-1}-10^{-3}$

表 3 各种不同类型的 Ag^+ 、 CN^- 和卤素-ISFET 性能

名称	膜材料	斜率 (mV)	线性范围(M)	名称	膜材料	斜率 (mV)	线性范围 (M)
Cl^-	AgCl	54	$10^{-1}-3.16 \times 10^{-5}$	I^-	AgI-Ag ₂ S	56	$10^{-1}-3.55 \times 10^{-6}$
Cl^-	AgCl-Ag ₂ S	56	$10^{-1}-3.16 \times 10^{-5}$	I^-	Cu-CuI	59	$10^{-1}-10^{-3}$
CN^-	AgI-Ag ₂ S	57	$10^{-1}-1.58 \times 10^{-6}$	Ag^+	AgCl 或 AgBr	40	

极表面上,或用铝硅酸盐、硼硅酸盐等气相热沉积法或化学浸涂法制备出 K^+ 、 Na^+ -ISFET。性能参数见表 2。

4. Ag^+ 、 CN^- 和卤素-ISFET 制作方法是它们的难溶盐,用真空热沉积法或直接用金属丝连接敏感膜到 ISFET 的绝缘栅极上。为使难溶盐较好地粘接于栅极上,通常是它们均匀分散在合适的硅橡胶中。有关性能参数列于表 3。

5. 其它 CHEMFET 参比 FET: 为了更好地缩小 CHEMFET 的体积和扩大其功能范

围,以便使 ISFET 集成化,Comte 和 Fieldly 分别报道了参比-FET 与 ISFET 复合在一起的设计结构和制作方法(图 3)^[8,9]。

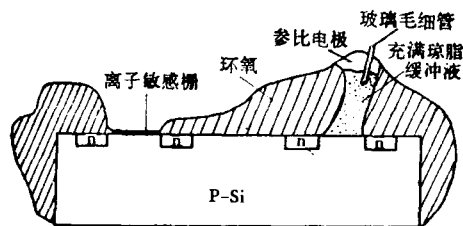


图 3 参比 ISFET 结构图

目前参比-FET 的制作方法是将聚氯代对

二甲苯,聚四氟乙烯、聚丙烯酸酯直接涂层于 ISFET 的绝缘层栅极上,克服了 Comte 较复杂的结构^[8]。

酶-FET 由固定酶膜与 ISFET 组合而成。它利用生物酶膜仅能与特异的基质发生反应的特点,同时在反应过程中产生或消耗一定量的 H^+ 、 NH_4^+ 、 CN^- 或氧基质,从而完成对生物体内的某反应的检测。Cavas 将白朊的酶膜涂敷到 ISFET Si_3N_4 绝缘栅上,利用酶膜的催化作用,使青霉素分解产生 H^+ 、制成了青霉素-FET^[12]。

免疫-FET 免疫反应和酶反应一样,也是生物体内很重要的一类反应。它的选择性是由固定化抗原(或抗体)膜产生的,它和对应的抗体(或抗原)进行特异反应,引起膜电位的变化,因此称它为免疫应答性膜。由于抗体是带有电荷的蛋白质,当与固定化抗原(或抗体)膜表面进行反应时,就被特异性吸附,引起固定化抗原膜上电荷形状发生改变,从而确定抗原(或抗体)的活度。因此将一种抗原(或抗体)固定在 PVC 粉、聚氨基甲基乙酯或醋酸纤维素中,涂在 ISFET 的绝缘栅层上,就能获得抗体(或抗原)敏感响应的免疫-FET。

J. Janata (1977) 将含有抗体或抗原聚氨基甲酸乙酯沉积在 MOSFET 绝缘栅极上,制成抗体-FET。1980 年利用聚对二甲基苯撑敏感材料制成免疫-FET,对 VDRL 阳性血清有响应^[13]。

三、ISFET 的应用

ISFET 的发展在国外仅有十余年的历史,国内的研究工作也刚刚开始。但已应用于生物电化学、神经电生理学、临床医学等生命科学方面,取得了一定的结果。例如将 ISFET 制作成复合型的多探头的离子探针,嵌入注射器针头内,可以直接检测生物体液中的各种离子的动态变化。Yee、MOSS 和 Comte 用微型的 H^+ -ISFET 监测了生物体液的 pH 变化。Bas 用 H^+ -ISFET 进行了酸碱滴定,精确度 $< \pm 1\%$, 滴定

速度比普通玻璃电极快 5 倍^[14]。在生物医学研究中 Bergveld 利用多功能的 H^+ 、 Na^+ 、 K^+ -ISFET 测定了离子活度^[1]。同样地 Esashi 在 1979 年利用多功能的 H^+ 、 Na^+ -ISFET 测量兔头盖骨内的 pH 和 pNa 值。Caras 和 Janata 利用青霉素-FET 测量微量青霉素,响应时间仅 25 秒左右。Moss 和 Haemmerli 用微型缬氨酸 K^+ -ISFET 测定马血清中 K^+ 的含量和细胞内 K^+ 的含量^[10,15]。1979 年 Shiramizn 和 Anan 同时应用 Cl^- -ISFET 分别测定汗液和血清中 Cl^- 。Topick 利用离子溅射缬氨酸 K^+ -ISFET 改善了电极性能,用来测定血钾。松尾正之将 pH 和 pCO_2 ISFET 同时插入狗的血管内,测量血液中的 pH 和 pCO_2 , 此实验是在没有肝素的血液中进行。

近年来各种类型的 ISFET 不断的涌现,迅速发展应用范围也逐步扩大。但还存在着许多问题,如它的性能参数不如离子选择电极,器件的制作条件和封装技术还需改进,响应机理还不很清楚等,都有待进一步解决。

参 考 文 献

- [1] Bergveld, P.: *IESE, Trans.*, BME-17, 70, 1970.
- [2] 黄德培等编著:《离子选择电极原理及应用》,新时代出版社 142, 1982.
- [3] Lundstrom, I. et al.: *Solid State Commun.*, 19, 871, 1976.
- [4] 方培生等:《西安交通大学学报》, 1, 77, 1982.
- [5] 秋山, 童雄等:《分析化学》(日), 29(9), 584, 1980.
- [6] 松尾正之等:《应用物理》, 49(6), 586, 1980.
- [7] 吕文英:《离子选择电极通讯》, 4, 11, 1981.
- [8] Comte, P. A. et al.: *Anal. Chim. Acta.*, 101 (2), 247, 1978.
- [9] Fjeldly, T. A. et al.: *J. Electrochem. Soc.*, 126, 793, 1979.
- [10] Moss, S. D. et al.: *J. Bioeng.*, 1, 11, 1976.
- [11] 黄德培, 朱春生等:《半导体敏感器件论文集》, (中国电子器件工业总公司).
- [12] Cavas, S. et al.: *Anal. Chem.*, 52, 1935, 1980.
- [13] Janata, J. et al.: *ISE In Analytical Chemistry*, 2, 160, 1980.
- [14] Bos, M. et al.: *Anal. Chim. Acta.*, 109 (1), 145, 1979.
- [15] Haemmerli, A. et al.: *Anal. Chem.*, 52, 1179, 1980.

[本文于1983年9月19日收到]