

EIS 型半导体生化传感器 EI 界面势的理论模拟^{*}

贾芸芳 牛文成 张福海 刘国华 俞 梅

(南开大学信息技术科学学院 微电子系, 天津 300071)

摘要: 建立了较完整的适用于 EIS(electrolyte insulator semiconductor) 型生化传感器的 EI 界面势理论模型,在此基础上开发了 EI 界面的计算机辅助分析程序,对 EI 界面中双电层电势分布、带电格点密度、EI 界面势进行了深入的定量分析,最后将 EI 界面势模拟结果与 ISFET(ion sensitive field effect transistor) 的实测结果进行了比较,进一步验证了文中的理论模型。

关键词: 半导体生化传感器; EI 界面势模型; 计算机辅助分析

PACC: 0266; 8265; 7390 **EEACC:** 2560S

中图分类号: TN386 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-4177(2005)11-2196-06

1 引言

自 1970 年以来 EIS(electrolyte insulator semiconductor) 型生化传感器逐步由对无机离子的检测^[1~3],发展为对酶^[4~8]、DNA^[9,10] 的检测,由于该类传感器具有半导体器件微型化、固态化、集成化的特点,成为现代微型生化传感器研究中的热点之一,对其制备工艺、检测技术的研究较为深入,并已开始向 CMOS 工艺制备发展^[11~14]。由于半导体工艺的复杂性,半导体器件成本很高,因此采用模拟仿真的方法,在器件制备之前获知其基本性能,对降低设计成本、缩短设计周期具有重要意义。

EIS 型生化传感器与一般半导体传感器的区别在于,其敏感单元具有“电解质溶液-绝缘层-半导体”的三层夹心结构,其中绝缘层上通常还要针对被测物质固定特定的敏感膜。概括地讲,以绝缘层为界可以将 EIS 型传感器的工作原理分为两大部分:生化敏感部分和转换器部分。前者是指由绝缘层表面的敏感膜与电解质溶液构成 EI 界面部分,这是整个传感器敏感机制的核心部分,它将生化信息的变化转变为绝缘层表面电势(即 EI 界面势)的变化;后者由绝缘层(不包括敏感膜)和半导体部分构成,进一步将 EI 界面势变化通过半导体的“表面空间电荷层”转化为电流、电压等容易测量的电学信号。根据

所采用的转换器的不同,EIS 型传感器可分为 ISFET(ion sensitive field effect transistor),LAPS(light addressable potential sensor) 系列和 FAPS(field addressable potential sensor) 等。实际上,EIS 型生化传感器敏感机制是在相应常规转换器工作原理的基础上引入 EI 界面势,实际检测数据就是 EI 界面势的变化,因此本文将 EI 界面敏感机制作为研究对象,对其进行理论模拟,并与 ISFET 实测数据进行对比。

目前对于这方面的研究先后提出了 Nernst 模型^[15]、Site-binding 模型^[16] 以及在 Site-binding 模型基础上的表面基吸附模型^[17] 等。Nernst 模型很好地预示了响应信号随 pH 值变化的整体趋势,但没能解决响应曲线偏离理想 Nernst 曲线 59mV/pH 的现象,如超 Nernst 现象^[18];Site-binding 模型将敏感机制归因于敏感膜表面带电格点的产生以及双电层的形成,但也不能很好地解释超 Nernst 现象,且未考虑干扰离子对敏感机制的影响;而表面基吸附模型则关注于由表面带电格点与溶液中相反电荷离子的相互作用对表面带电格点浓度的影响。在此基础上为解决其中的问题特别是超 Nernst 现象,本文提出了一种新的 EI 界面势模型。

2 理论模型

首先,敏感膜表面的带电格点不仅与表面羟基

^{*}国家自然科学基金资助项目(批准号:60176028)

化作用有关,而且还与敏感膜组成原子的电负性和表面电荷运动^[19]有关.表面带电格点类型(正电或负电)由敏感膜表面组成原子的电负性决定,当大于电解质溶液中 H⁺ 电负性时表面格点带负电,对溶液中阳离子敏感;小于 H⁺ 电负性时表面格点带正电,对溶液中阴离子敏感.敏感膜表面带电格点密度 N₊ 或 N₋ 与偏置电压 V_b、溶液 H⁺ 浓度的关系如下式所示:

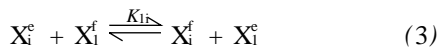
$$\begin{cases} N_- = \frac{N_s}{1 + [\text{OH}^-] e^{-e(V_b+V_D)/k_B T} / K_-} \\ N_+ = \frac{N_s}{1 + [\text{H}^+] e^{e(V_b+V_D)/k_B T} / K_+} \end{cases} \quad (1)$$

然后,溶液中离子 X_i 在敏感膜表面带电格点的静电作用下,发生如下相变过程:



其中 e, f 分别代表溶液相和膜相; K_i 为反应平衡常数.

当溶液中存在干扰离子 X_i 时,可能存在如下反应:



其中 K_{ij} 为平衡特效性因子.

根据电化学中对 Donnan 过程^[20]和 Langmuir 表面竞争吸附模型,并考虑 EIS 半导体传感器的特点,得到该类器件 EI 界面反应所产生的电势差为:

$$E_{\text{Donnan}} = E_{\text{Donnan},1} + E_{\text{Donnan},i} \quad (4)$$

其中 E_{Donnan,1}, E_{Donnan,i} 分别为被测离子和干扰离子的 Donnan 电位,分别为^[21]:

$$E_{\text{Donnan},1} = \frac{H_1}{F} - \frac{RT}{F} \ln a_1 \quad (5)$$

$$E_{\text{Donnan},i} = \frac{RT}{F} \ln \frac{N_-}{1 + (a_1 K_i)^{-1} + \sum_{i=2}^m K_{ii} \frac{a_i}{a_1}} \quad (6)$$

同时,敏感膜表面带电格点与溶液中相反电荷离子间的相互作用达到动态平衡时,在溶液和敏感膜表面之间将形成双电层.以阳离子敏感膜为例,表面负格点使阳离子摆脱水合结构吸附在敏感膜上,发生如(3)式的相变过程;随着吸附量的增加,库仑力减弱,水合阳离子只能聚集在敏感膜表面而不能产生相变过程;此时,敏感膜表面剩余带电格点仍具有改变水合结构的作用,使水合结构发生畸变,从而在敏感膜表面形成定向排列的水分子层,我们将这一层称为紧密层,厚度约为 2.8nm;紧密层外阳离子浓度逐渐降低,阴离子浓度逐渐升高,直至达到本

体浓度,我们称这一部分为扩散层.双电层结构如图 1 所示.

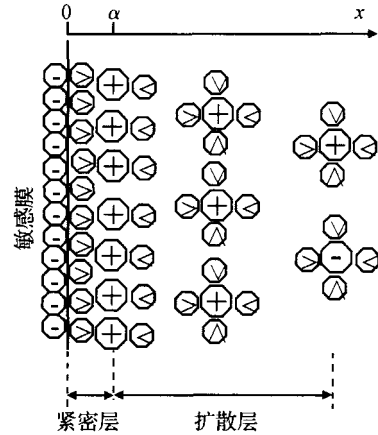


图 1 EIS 型生化传感器中双电层结构示意图

Fig. 1 Sketch of double-layer structure in EIS biosensor

本文与以往文献不同^[22~24]之处在于,未直接使用 Stern-Gouy-Chapman 模型,主要是考虑到该模型是针对理想极化电极特别是金属电极提出的,其中存在许多不适于 EIS 结构的地方^[21],如电极反应不同,前者为氧化还原反应,后者主要为相变过程;电极电势差产生的方式不同,前者测量的电极间电势差是由于电子转移产生,而后者由于绝缘层的存在,电极间电势为感生电势差;表面特性不同,EIS 结构中敏感膜表面存在带电格点,而理想极化电极不存在.

紧密层中,假设只由定向排列的水分子组成,电势分布可近似为线性,即:

$$\frac{d\psi}{dx} = \text{const} \quad (7)$$

坐标 x 的方向如图 1 所示.扩散层中离子分布符合 Boltzman 分布,电势分布满足 Poisson 方程,则:

$$\frac{d^2\psi}{dx^2} = - \sum_{i=1}^n \frac{Z_i C_{i0}}{0} \exp(-Z_i F(\psi(x) - V_b) / RT) \quad (8)$$

通过求解上式可得双电层电势差 E_{double}.

根据对 EI 界面微观结构的分析^[21],本文认为敏感膜表面或多或少都有凝胶层存在,离子在该层中存在浓度及电势分布,可用 Lyklema 的凝胶层模型^[25]描述:

$$\frac{d^2\psi}{dx^2} = - \sum_{i=1}^n \frac{4}{0} e N_- e^{-x} \frac{i(x)}{Z_i} \quad (9)$$

其中 i(x) 为离子 i 在 x 处的覆盖度,可由 Lang-

muir 吸附模型得到. 通过求解上式可得离子在敏感膜内产生的电势差为 E_{gel} .

求解方程组(1), (4) ~ (9), 可得 E_{Donnan} , E_{double} 和 E_{gel} , 代入下式:

$$V_{\text{EI}} = E_{\text{Donnan}} + E_{\text{double}} + E_{\text{gel}} \quad (10)$$

即可得到 EI 界面势 V_{EI} .

3 模拟与分析

EI 界面势是一个与被测溶液 pH 值、各离子浓度以及各离子自身特性、外加偏压、敏感膜材料与表面特性等各种因素有关的复杂物理量, 无法得到其解析解, 而要得到数值解又极为烦杂, 必须借助计算机的帮助. 现有文献对敏感膜-电解质溶液界面的分析, 仅仅考虑了敏感膜表面格点浓度对界面电势的影响, 其他因素均未涉及, 因此本文的工作力求弥补这一不足.

以 MATLAB 为平台, 开发了 EI 界面势的计算机辅助分析(CAA)软件, 可完成对不同情况(包括偏置电压、温度、pH 值、电解质溶液、敏感膜表面格点浓度、解离常数等)下界面双电层电势分布曲线、界面电势-被测离子浓度曲线等的分析, 进而实现对界面势的定量分析.

本文以 $\text{Si}_3\text{N}_4\text{-H}^+$ 敏感膜为例, 对 EI 界面势进行定量分析, 通过这些分析可以得到许多实验中无法检测的变化, 为深入分析 EIS 型传感器的敏感机制提供条件.

3.1 pH 值对双电层电势的影响

现有文献都是采用示意图的方式给出双电层电势分布而不是由计算得到的, 其中存在主观因素的影响. 利用本文的 CAA 程序计算出双电层电势分布曲线, 为 EIS 型传感器敏感机制的分析提供更好的分析手段. 偏压为 0V, pH 值分别为 2, 4, 8 和干扰阳离子浓度在 10^{-5} 和 10^{-6} mol/L 的稀浓度时, 计算得双电层中电势分布如图 2 所示, 图中“MES”表示电解质溶液中干扰阳离子浓度. 计算中参数分别为: 根据文献[20, 26]取 $N_s = 10^{18} \text{ m}^{-3}$, $K_s = 63.1 \times 10^{-9}$, $\text{gel} = 30$, $\text{drift} = 35$ 和 $10^{-17} \text{ cm}^2/\text{s}$, H 离子吸附系数为 15.8(下文同). 通过模拟我们发现, 在稀溶液的情况下随着 pH 值的增加双电层的厚度不断增加, 双电层电势差也增加(在酸性情况下存在波动, 但总体上仍是随 pH 值增加而增加). 根据(10)式,

双电层电势差对 EI 界面势的贡献是使其随 pH 值增加而增加(假设(10)式中其他量不变). 这样对 IS-FET 来讲, 若实验条件为恒压方式(栅极偏置电压不变, 并使器件工作于线性区), 实际栅电压将随 pH 值增加而增加, 源漏电流也随之增加; 若实验条件为恒流方式(源漏电流不变), 则栅压变化量 $|V_{\text{G}}|$ 增加. 而且计算发现, 凝胶层电势 E_{gel} 在表面电荷密度达到 10^{17} m^{-2} 时也只有 10^{-6} V , 所以说在 EI 界面分析中忽略凝胶层是合理的.

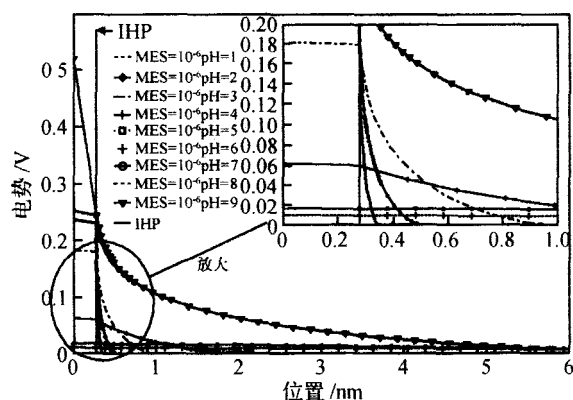


图 2 零偏压时, 不同 pH 值的双电层电势分布

Fig. 2 Voltage distribution of double-layer at $V_b = 0\text{V}$

3.2 偏置电压对 N_e -pH 关系曲线的影响

在相同的模拟参数下得到不同偏压下表面带电格点密度 N_e -pH 值曲线如图 3 所示. 由图可见, N_e 随 pH 值变化极为显著, 随着 pH 值增加可从 10^{-10} 量级变化为 10^{10} 量级. 这是由于 pH 值的增加, H^+ 浓度降低, 使表面羟基化格点更容易解离, 该趋势与牛蒙年等人的模拟结果^[26] 相同. 在酸性条件下, 由于 H^+ 与表面负电格点发生吸附作用, 使表面格点密度随 pH 值降低而降低, 同时由于 H^+ 浓度较大, 与表面负电格点间的吸附作用大于偏压对 H^+ 的电场力, 所以酸性时偏压不影响表面格点密度. 碱性环境下, 较低负偏压 (-0.1V) 使敏感膜表面 H^+ 浓度减小, 促进表面羟基化格点的解离, 使得表面电荷密度增加, 负偏压过高 (-0.5V, -1V) 使敏感膜表面阴离子浓度较高, 具有抑制表面负格点生成的作用, 因此表面电荷密度降低; 正偏压具有两方面的作用, 一方面使表面 H^+ 浓度增加, 抑制表面负格点生成从而使表面电荷密度降低, 另一方面具有促进阴离子向溶液本体中扩散的作用, 增加双电层电势差, 这将使 N_e 增加. 当正偏较大时, 第一种作用较强, 因此 0.5 和 1V 时表面带电格点密度减小; 正偏较

小时,后一种作用较强,因此 0.1V 时在 pH = 11 时表面带电格点密度反而增加,但若 pH 值较高,由于 OH⁻ 浓度过高,正向偏压促进扩散的作用则较小,因此在 pH = 12 时较正偏为 0.1V 与 0.5,1V 对表面带电格点密度具有相同的作用。

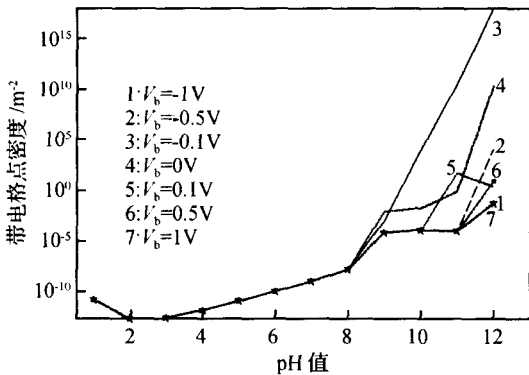


图 3 V_b 对 N_e-pH 关系曲线的影响

Fig. 3 Effect of V_b on the relation of N_e-pH

3.3 EI 界面势

不同偏压下, EI 界面势与 pH 关系曲线如图 4 所示. 由模拟曲线可见 EI 界面势整体上随 pH 值增加而增加, 偏置电压对 EI 界面势的影响较小. 弱酸性条件 (pH = 4 ~ 6) 下, EI 界面势出现超 Nernst 现象, 而且超 Nernst 现象受偏置电压影响, -0.1 和 0V 时最大, 0.1V 时最小; 碱性和酸性较强时, 具有较好的 Nernst 响应曲线. 模拟结果表明本模型可较好地说明超 Nernst 现象。

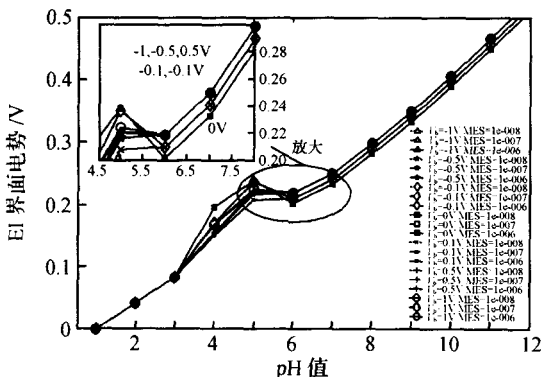


图 4 不同偏压下 EI 界面势与 pH 的关系曲线

Fig. 4 Relationship of V_{EI} and pH at different bias voltages

此外, 本文将模拟结果与文献[27]对 ISFET 型 pH 传感器的实验数据进行了比较, 如图 5 所示. 实验方法和条件为: 固定 V_{DS} = 1V, 通过将栅极偏压

V_G 与反馈电路相连的方法, 保证漏电流 I_{DS} = 100μA 不随 pH 值变化而改变, 从而保证器件的工作点 (I_D 和 V_{DS}) 不变. 其测试原理为: 被测溶液 pH 值变化引起 EI 界面势改变 V_{EI}, V_{EI} 引起晶体管阈值电压变化 V_T, 以使 I_{DS} 变化 I_{DS}, 通过反馈电路使 V_G 变化 V_G, 所以, 测量 V_G 也就实现了测量 V_{EI} 的目的. 实测数据与模拟曲线绘制于图 5。

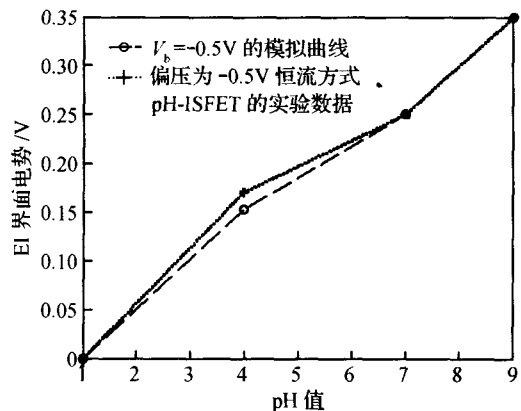


图 5 模拟结果与实验结果的比较

Fig. 5 Comparison of simulated and experiment results

4 总结

本文通过对敏感机制物理过程的深入分析, 建立了 EI 界面势理论模型, 并用 MATLAB 对影响 EI 界面势的各项因素进行了定量分析, 模拟结果解释了超 Nernst 现象. 本文的工作为深入分析 EIS 型生化传感器的敏感机制提供了 CAA 程序, 并为实现 EIS 型生化传感器的电路级模拟奠定了理论基础。

参考文献

- [1] Buck R P, Hackleman D E. Field effect potentiometric sensors. Anal Chem, 1977, 49(14) :2315
- [2] Yu G V, Hackleman D E, Buck R P. Fabrication of silver, chloride, and bromide-responsive ion selective field effect potentiometric sensors. Anal Chem, 1979, 51:1570
- [3] Liu B D, Su Y K, Chen S C. Ion sensitive field-effect transistor with silicon nitride gate for pH sensing. Int J Electron, 1989, 1:59
- [4] Caras S D, Janata J, Saupe D, et al. pH-based enzyme potentiometric sensors, Part 1 Theory. Anal Chem, 1985, 57:1917
- [5] Caras S D, Petelenz D, Janata J. pH-based enzyme potentiometric sensors, Part 2 Glucose-sensitive field effect transistor. Anal Chem, 1985, 57:1921

- [6] Caras S D,Janata J. p H-based enzyme potentiometric sensors , Part 3 Penicillin-sensitive field effect transistor. Anal Chem , 1985 ,57 :1924
- [7] Colapicchioni C,Barbaro A,Porcelli F,et al. Mmunoenzymatic assay using CHEMFET devices. Sensor and Actuator ,1991 , B4 :245
- [8] Brand U ,Reinhardt B ,R üher F ,et al. Bio-field-effect transistors for process control in biotechnology. Sensor and Actuator ,1991 ,B4 :315
- [9] Souteyrand E,Cloarec J P,Martin J R,et al. Direct detection of the hybridisation of synthetic homo-digomer DNA sequences by field effect. J Phys Chem ,1997 ,B101 :2980
- [10] Berney H ,West J ,Haefelo E ,et al. A DNA diagnostic biosensor : development , characterisation and performance. Sensors and Actuators ,2000 ,B68 :100
- [11] Pavel N. ISFET integrated sensor technology. Sensors and Actuators ,1995 ,B24-24 :232
- [12] Bausells J ,Carrabina J ,Errachiol A ,et al. Ion sensitive field-effect transistors fabricated in a commercial CMOS technology. Sensors and Actuators ,1999 ,B57 :56
- [13] Palan B ,Santos F V ,Karam J M ,et al. New ISFET sensor interface circuit for biomedical applications. Sensors and Actuators ,1999 ,B57 :63
- [14] Hierlemann A ,Longe D ,Hagleitner C ,et al. Application-specific sensor systems based on CMOS chemical microsensors. Sensors and Actuators ,2000 ,B70 :2
- [15] Bergveld P ,Derooij N F ,Zemel J N. Physical mechanisms for chemically sensitive semiconductor devices. Nature , 1978 , 273 :438
- [16] Yates D E ,Levine S ,Healy T W. Site-binding model of the electrical double layer at the oxide/ water interface. J Chem Soc Faraday Trans I ,1974 ,78 :1807
- [17] Niu Mengnian ,Ding Xinfang ,Tong Qinyi. A study of surface-site/ recombination center model for electrolyte-insulator (Si_3N_4). Acta Electronic Sinica ,1996 ,24(11) :38(in Chinese) [牛蒙年,丁辛芳,童勤义. 电解质- Si_3N_4 绝缘体界面表面基/复合中心模型的研究. 电子学报 ,1996 ,24 :38]
- [18] Schenck J F. A transistor method for measuring changes in double layer potentials. Journal of Colloid and Interface Science ,1977 ,61 :569
- [19] Tsau K,Sheng Y J. The electrostatic interaction of a charged particle with a surface : The effect of surface charge rearrangement. Journal of Colloid and Interface Science ,2001 ,233 :124
- [20] Yu Ruqin. Analysis of ion selective electrode. Beijing :People ' s Education Press ,1980(in Chinese) [俞汝勤. 离子选择性电极分析法. 北京 :人民教育出版社 ,1980]
- [21] Jia Yunfang. Modeling and computer aided design of EIS biochemical sensor. PhD Dissertation of Nankai University ,2004 [贾芸芳. EIS 型生化传感器的物理建模与计算机辅助设计. 南开大学博士研究生毕业论文 ,2004]
- [22] Grattarola M ,Massobrio G ,Maritinoia S. Modeling H^+ -sensitive FET 's with SPICE. IEEE Trans Electron Devices , 1992 ,39(4) :813
- [23] Grattarola M ,Massobrio G ,Maritinoia S. Temperature effects on the ISFET behaviour :simulations and measurements. Sensors and Actuator ,1998 ,B50 :60
- [24] Maritinoia S ,Massobrio G. A behavioral macromodel of the ISFET in SPICE. Sensors and Actuator ,2000 ,B62 :182
- [25] Lyklema J. The structure of the electrical double layer on porous surfaces. Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry ,1968 ,18 :341
- [26] Niu Mengnian ,Ding Xinfang ,Tong Qinyi. The effect of the two kinds surface-site on the Si_3N_4 insulator gate to the p H-ISFET 's sensitivity. Chinese Journal of Semiconductors , 1996 ,17(7) :38(in Chinese) [牛蒙年,丁辛芳,童勤义. Si_3N_4 绝缘栅中两种表面基对 p H-ISFET 器件敏感特性的影响. 半导体学报 ,1996 ,17(7) :38]
- [27] Na Xingbo. Research on all solid integrate blood gas sensor based on R-SISFET. PhD Dissertation of Nankai University , 2004(in Chinese) [那兴波. R-SISFET 结构全固态集成化血气传感器基础研究. 南开大学博士学位论文 ,2004]

Simulation of EI Interface Voltage in an EIS-Type Semiconductor Biochemical Sensor^{*}

Jia Yunfang, Niu Wencheng, Zhang Fuhai, Liu Guohua, and Yu Mei

(*Department of Microelectronics, Nankai University, Tianjin 300071, China*)

Abstract: An EI (electrolyte insulator) -interface voltage model suitable for EIS (electrolyte insulator semiconductor) sensor is proposed. Based on this model a CAA program is developed. Using this program, the voltage distribution of the double layer, density of electriferous sites, and EI-interface voltage are quantificationally analyzed. Finally, to certify this model, the contrast of the simulated results with the experiment data of ISFET (ion sensitive field effect transistor) is given.

Key words: semiconductor biochemical sensor; EI interface voltage model; CAA

PACC: 0266; 8265; 7390 **EEACC:** 2560S

Article ID: 0253-4177(2005)11-2196-06

^{*}Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 60176028)

Received 2 February 2005 ,revised manuscript received 22 June 2005