

凝聚态物理-北京大学论坛2014年第 5 期

基于微纳加工技术的神经信息 传感器与系统

蔡新霞

中国科学院电子学研究所

传感技术联合国家重点实验室

2014年3月27日

提纲

1. 研究背景
2. 主要进展
 - 神经信息检测方法
 - 微电极阵列传感器技术
 - 仪器系统集成及实验验证

研究背景

■ 神经性疾病是人类健康的主要威胁之一
全球超十亿人、病因不明、难治

- 帕金森
- 癫痫
- 抑郁
- 神经性疼痛
-



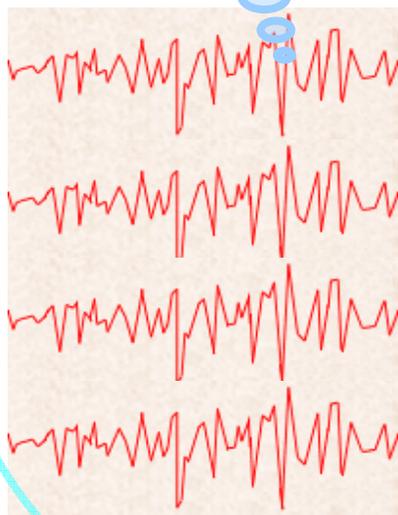
■ 医学研究表明其发生和神经信息传递异常有关

项目背景与意义

神经系统信息传递的基本模式

电学
信息

化学
信息



神经电

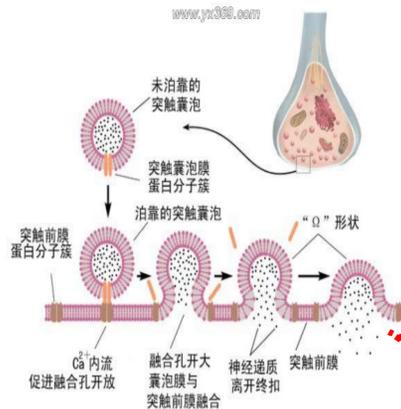


图 11-53 神经终末的递质释放

神经递质释放

原位、同步、实时的高通量神经信息检测意义

- 神经性病因而机制发现
- 早期预防和治疗

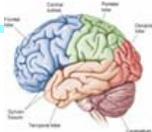
神经递质

多巴胺DA

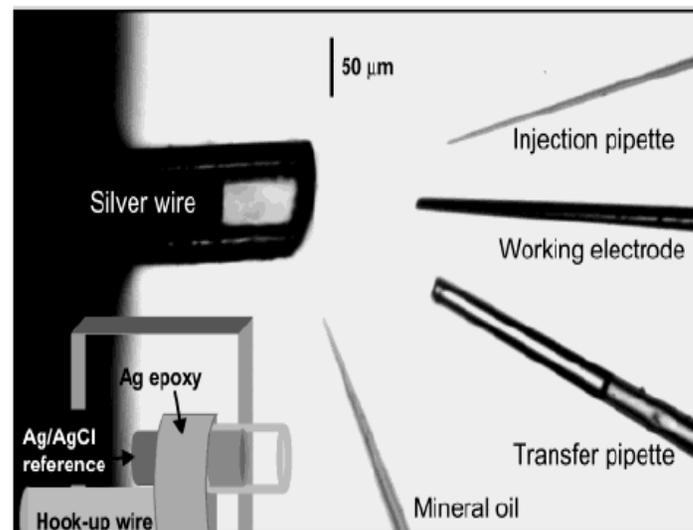
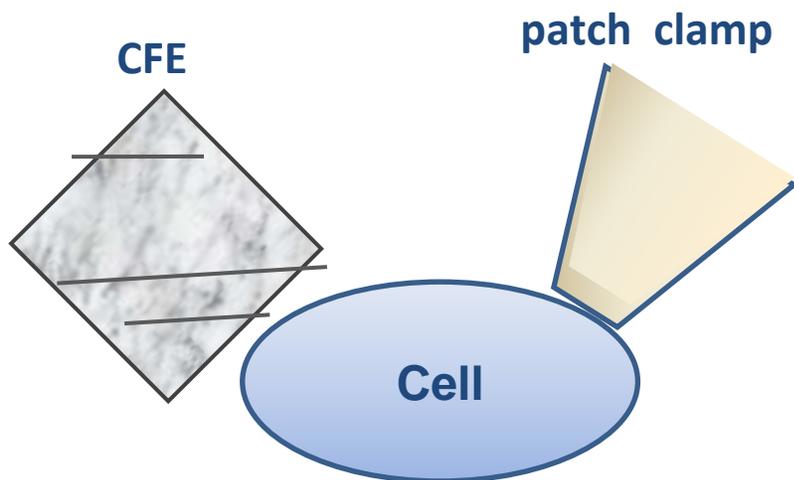
谷氨酸Glu

乙酰胆碱ACh.....

大脑神经系统是由数十亿个神经元所组成的复杂系统



研究国内外现状



传统碳纤维电极探测单细胞 (Wightman, 2002)

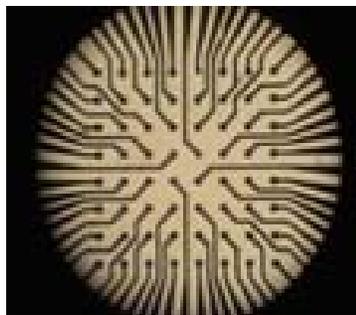
- 常用碳纤维微电极，可检测单参数
- 存在多模式多位点高分辨探测难的问题

神经信息检测研究国内外现状

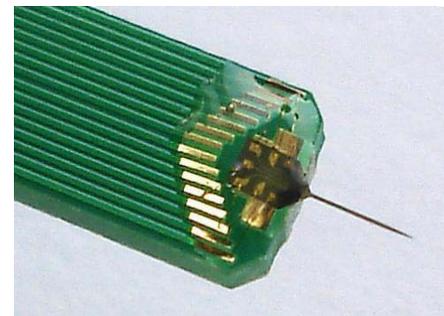
电生理电极



脑电极片



脑切片微电极阵列

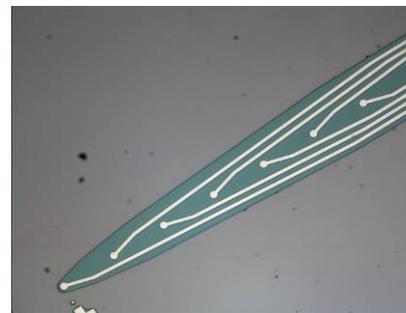


植入式多通道微电极

电化学电极



常规化学电极



设计制备的微电极

- 随着微纳技术发展，神经电极向着微型化、阵列化、集成化方向发展
- 以单模神经信息检测电极为主

研究国内外现状

电生理仪器

德国MCS公司
MEA System

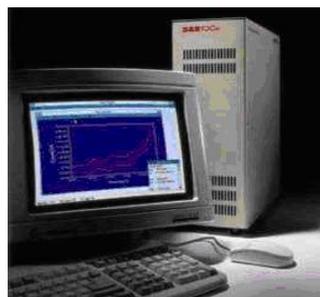


美国Cerebus公司
Neural Signal Processor

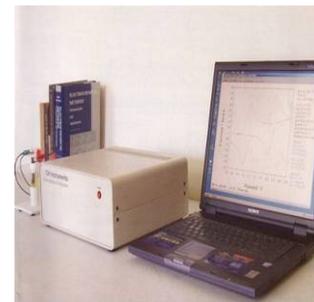


电化学仪器

美国BAS公司
100B/W



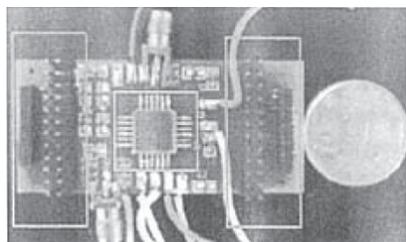
美国CHI公司
CHI 660D



成都仪器厂
SWF-1B微电极放大器



东南大学神经信号
有源再生系统微模



天津兰力科LK98II



缺少双模检测设备和手段

主要研究目标

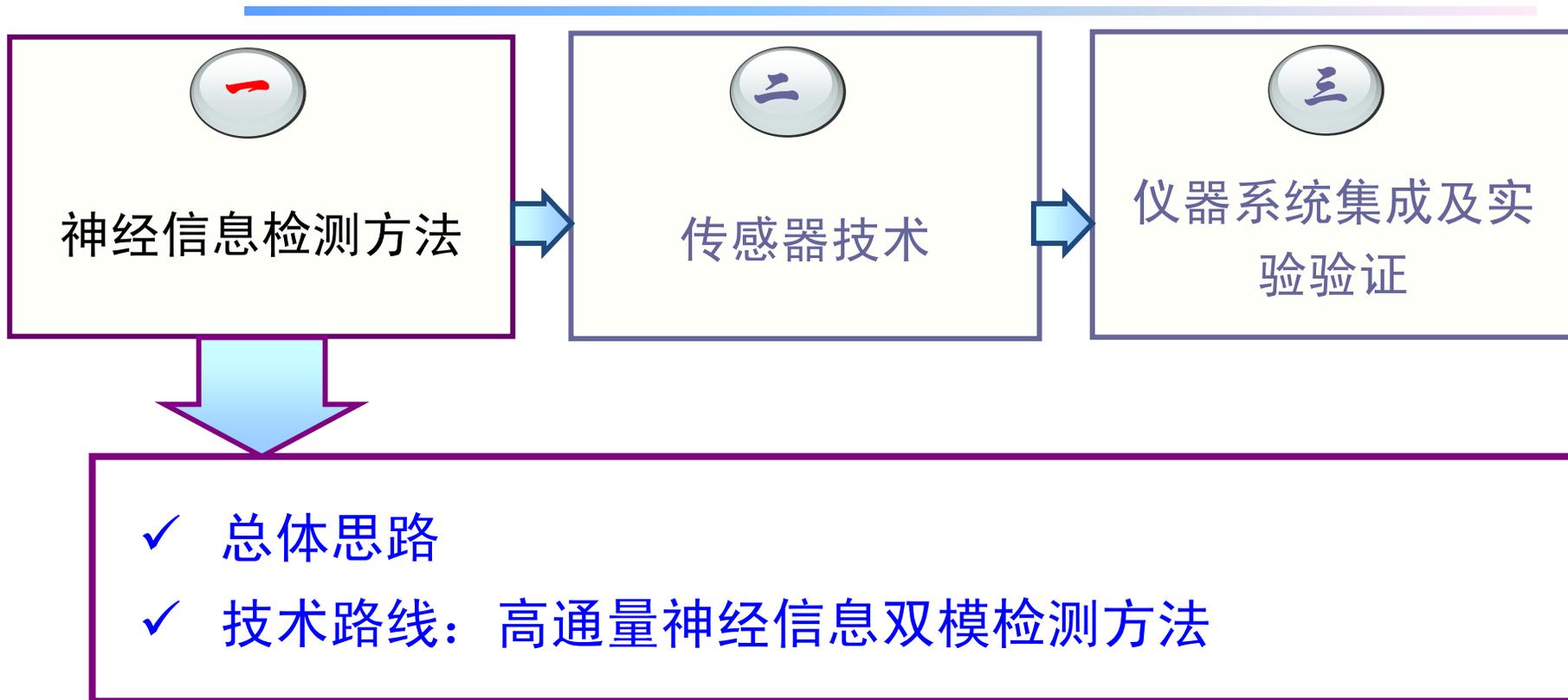
✦ 瓶颈问题: 双模神经信息检测方法和手段缺乏

1. 高通量双模检测难以实现
2. 微弱神经信号检测困难

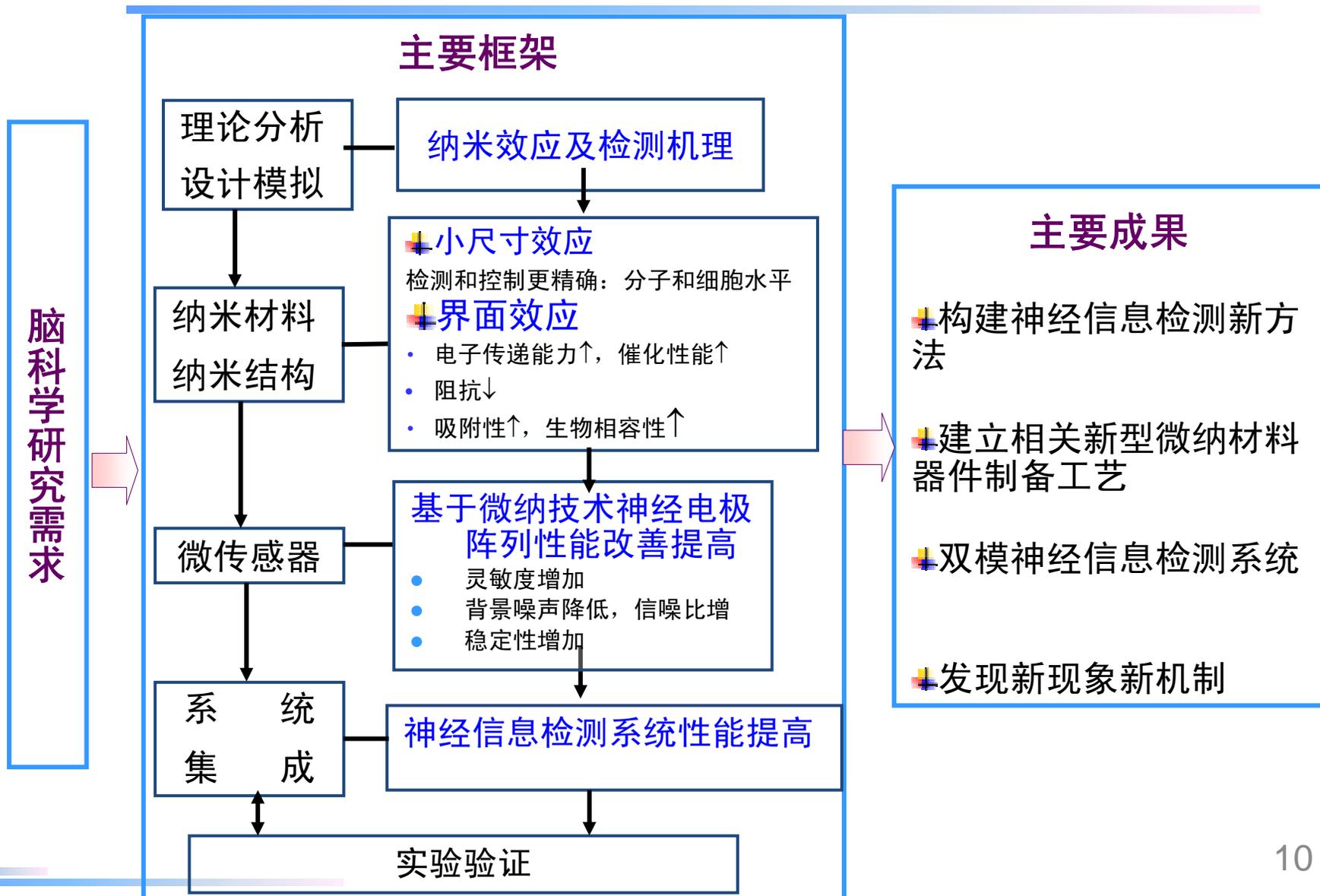
✦ 主要研究内容和目标

- 开展神经信息仪器检测方法、基于微纳技术的电极阵列传感器和仪器系统研制，进行应用测试实验验证。
- 为脑科学、心理学和神经信息学等研究提供新检测方法
与手段

主要进展

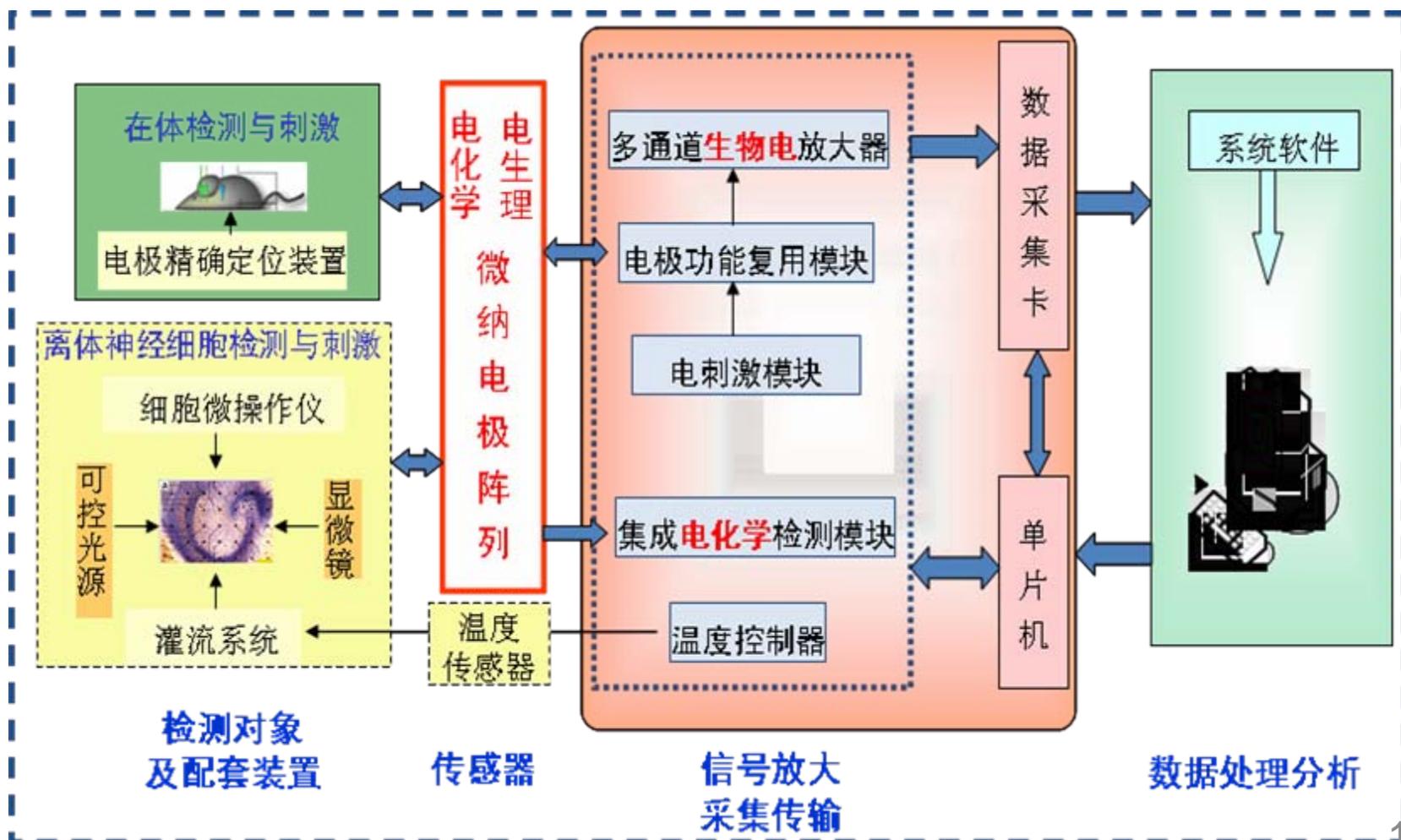


总体思路



技术路线

高通量神经信息双模检测方法

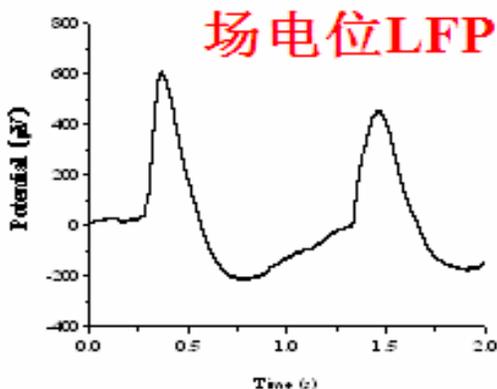
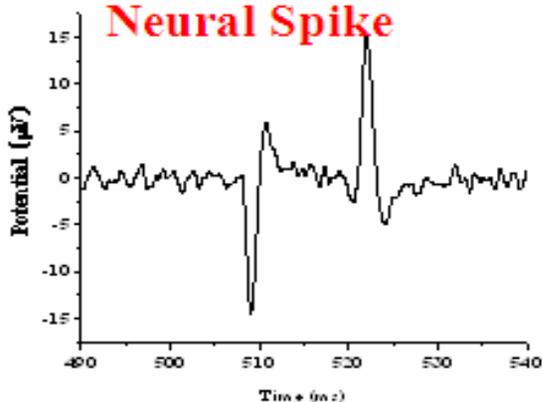


检测原理

神经电生理检测

- 利用电位电极法，获得动作电位和场电位信号

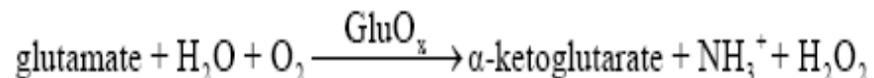
动作电位 Neural Spike



神经递质检测:

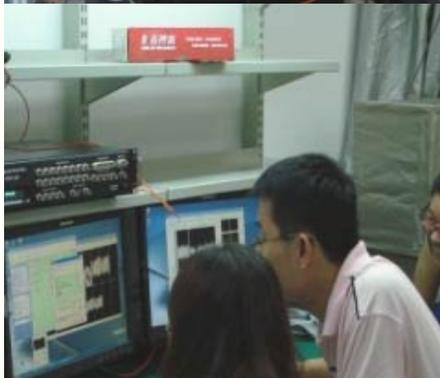
- 利用电化学电流法，获得与递质浓度相关的电流信号

如：检测谷氨酸

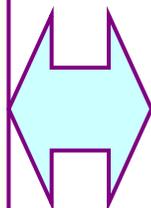
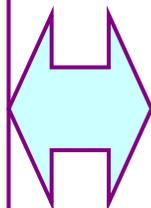


建立神经电生理信号检测技术平台

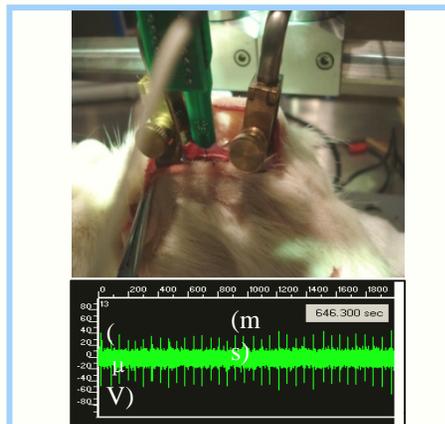
检测系统



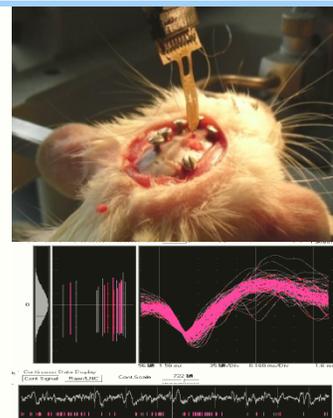
电流分辨率~fA,
电压分辨率0.6 μ V
时间分辨率0.02ms



在体记录

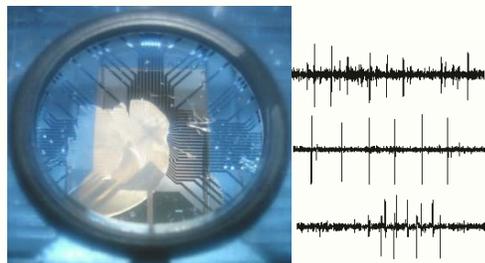


急性MEA植入大鼠脊髓

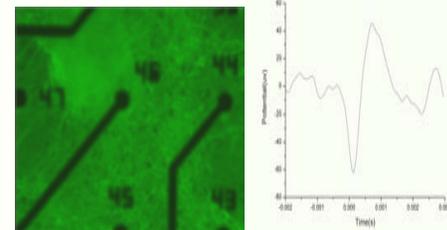


慢性MEA植入大鼠脑皮层

离体记录

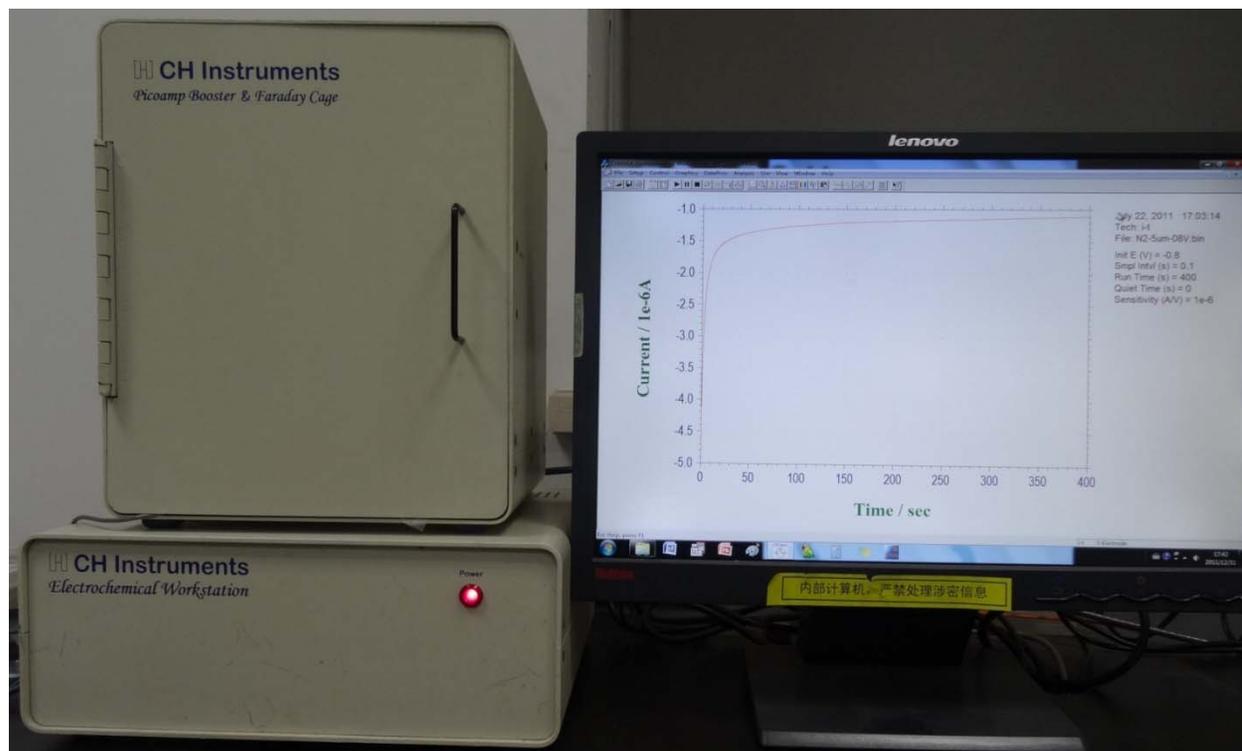


离体MEA&大鼠海马脑切片



离体MEA&海马神经细胞

建立神经电化学检测平台



神经电化学信号检测平台

项目主要成果

一

神经信息检测方法

二

传感器技术

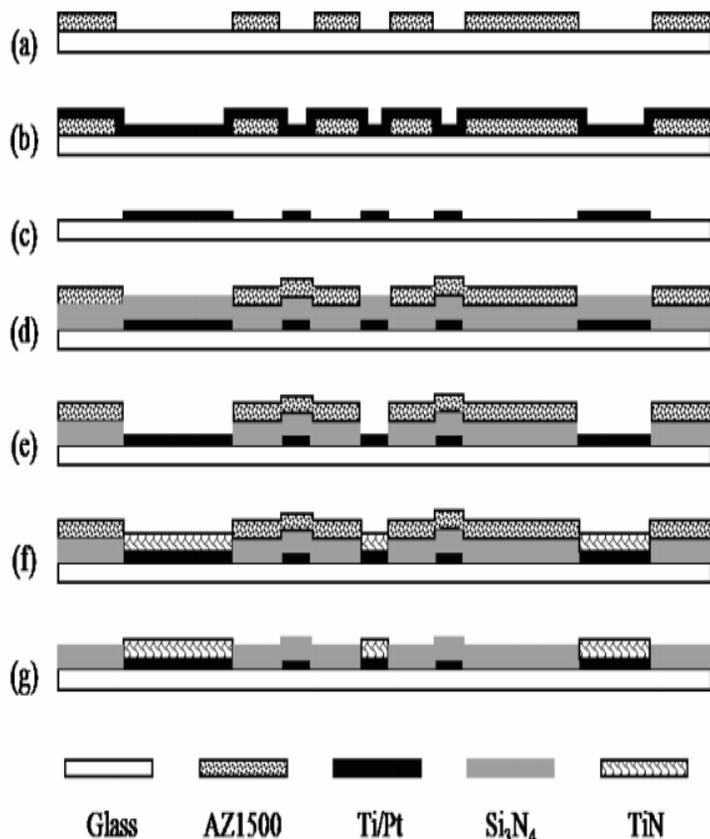
三

仪器系统集成及应
用实验验证

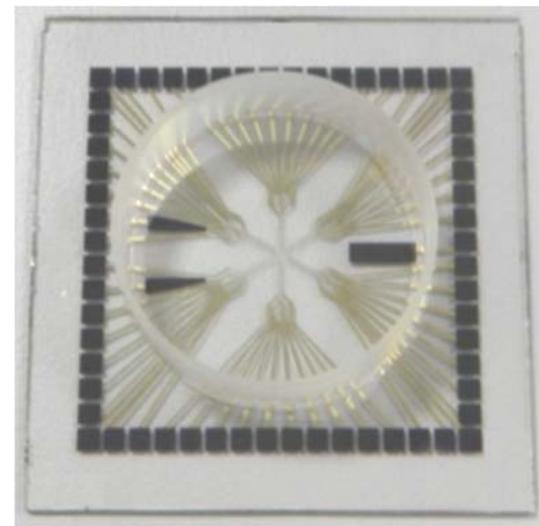
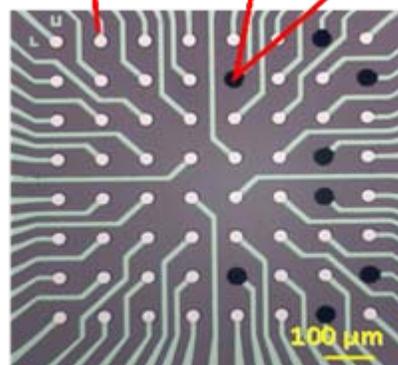
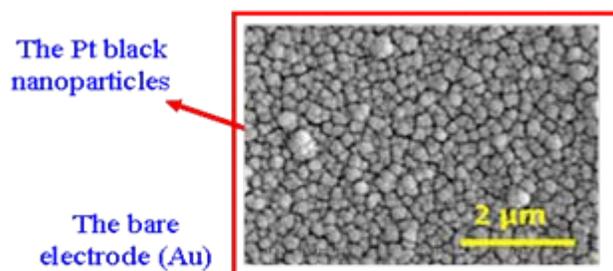
- ✓ 基于微纳技术的电极阵列制备与表面修饰
- ✓ 电生理和化学信号检测

用于离体神经元胞外检测的微电极阵列

制备工艺流程图



离体MEA

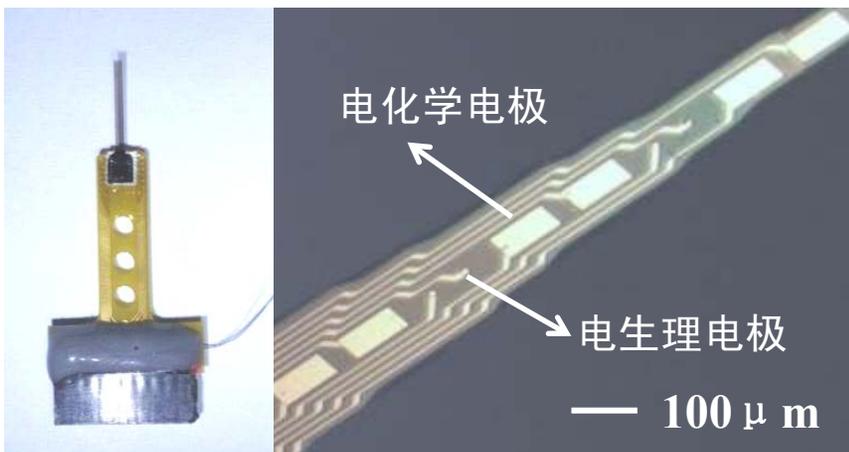


(a)-(c) 溅射Ti/Pt; (d) 沉积 Si_3N_4 ;

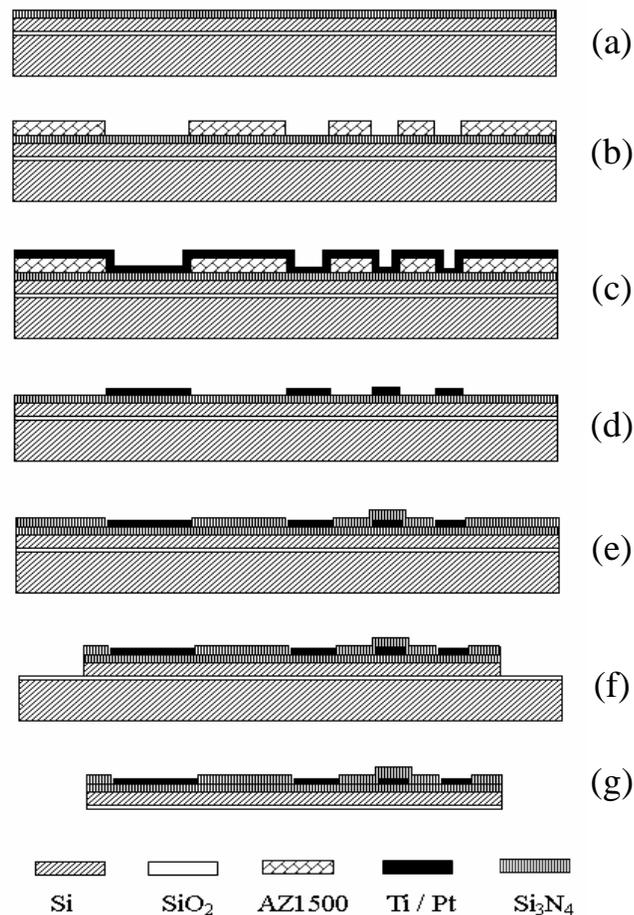
(e) REI去除绝缘层; (f)-(g) 沉积SiN纳米结构

用于在体神经神经元胞外检测的微电极阵列

植入式微电极阵列

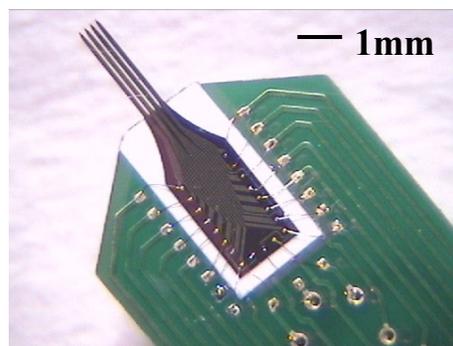
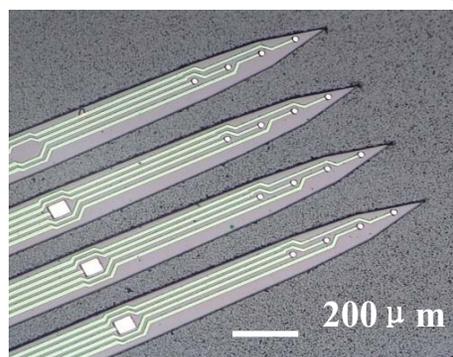


制备工艺流程



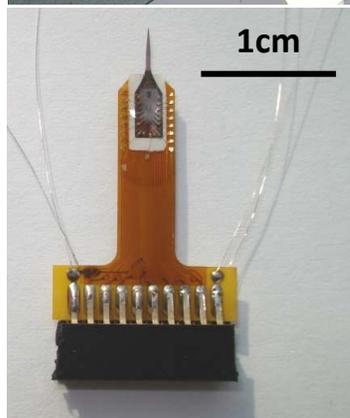
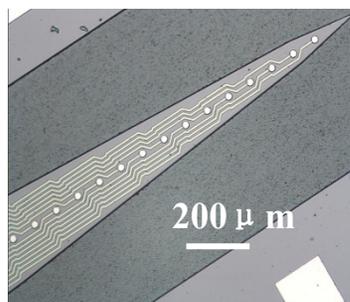
用于在体神经神经元胞外检测的微电极阵列

第一种



急性植入式微电极阵列(4 × 4)

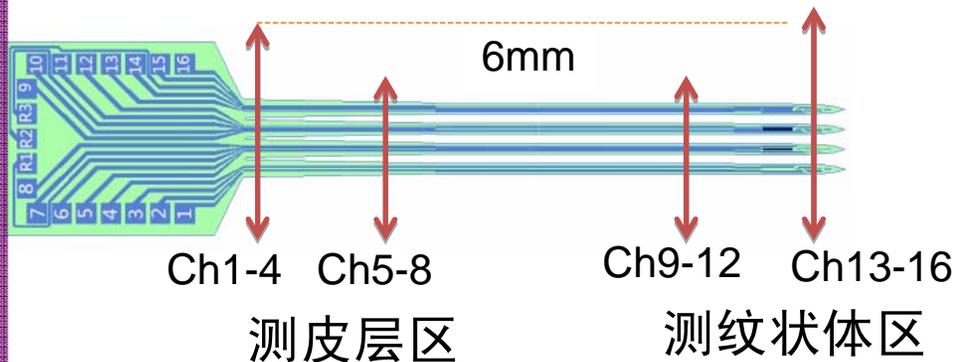
第二种



慢性植入式微电极阵列(1 × 16)

第三种

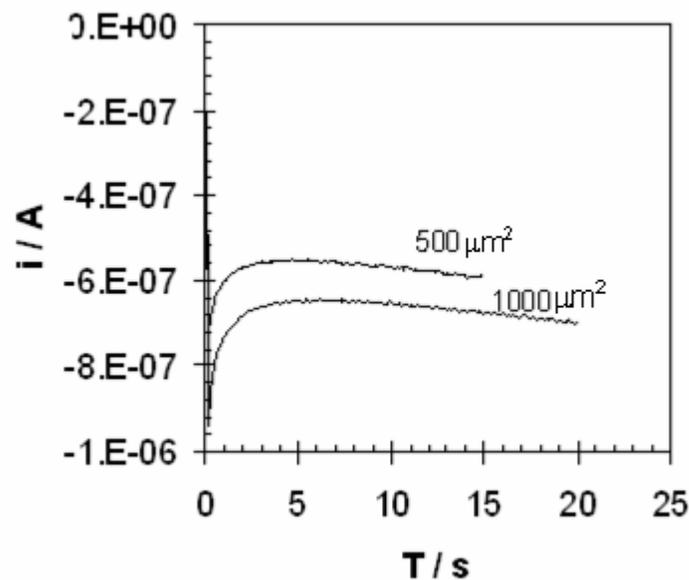
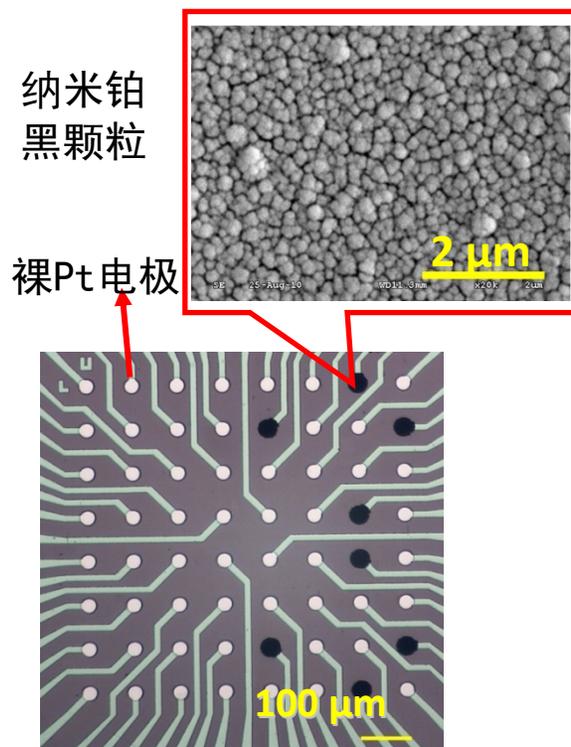
多脑区、多通道检测



新型电极纵向电极间距达1mm

在微电极阵列表面修饰纳米功能材料

恒电位法电沉积



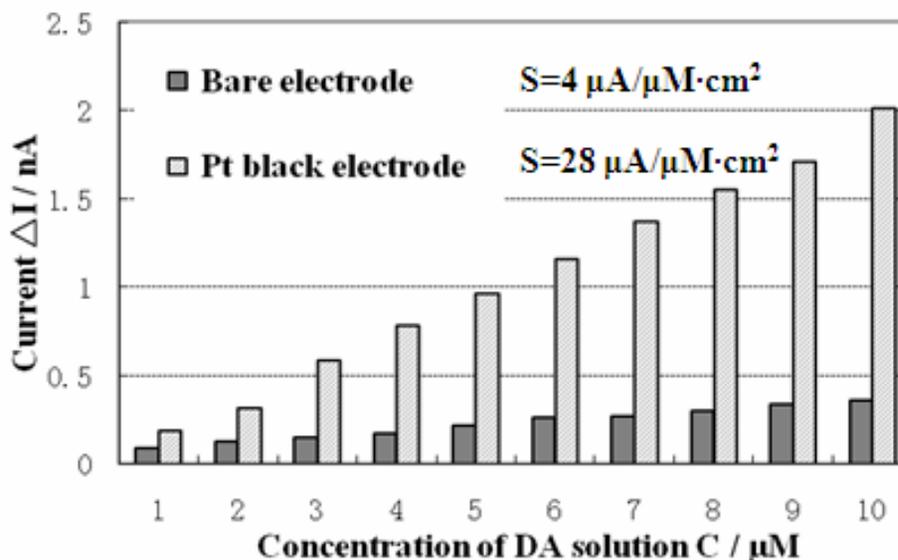
24 mM hexachloroplatinate
2.1 mM lead acetate
P= -1.0 V

Y. Song/X. Cai et al.,*

22nd Anniversary World Conference on Biosensors, 2012, P1.16, Mexico.

在微电极阵列表面修饰纳米功能材料

提高神经化学信号的灵敏度



通过在电极表面修饰纳米铂黑，
检测多巴胺灵敏度提高到原来的**7倍**。

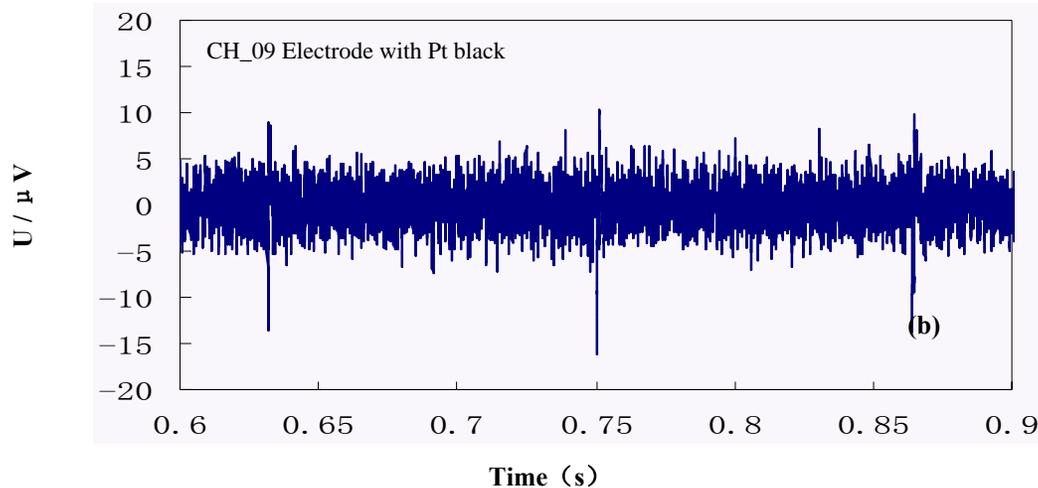
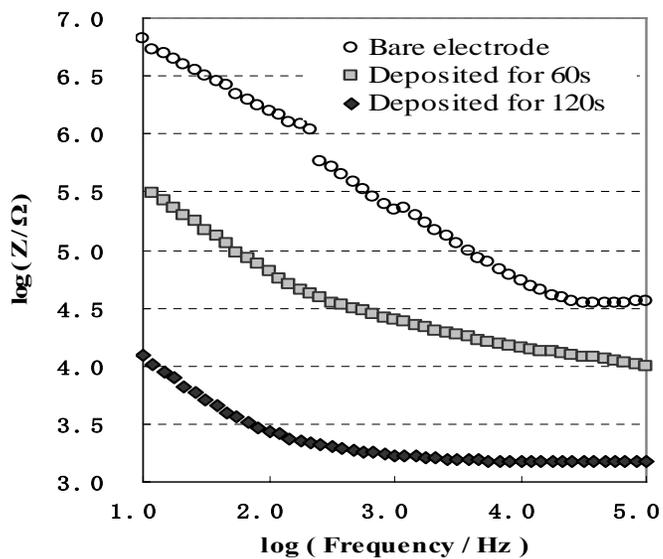
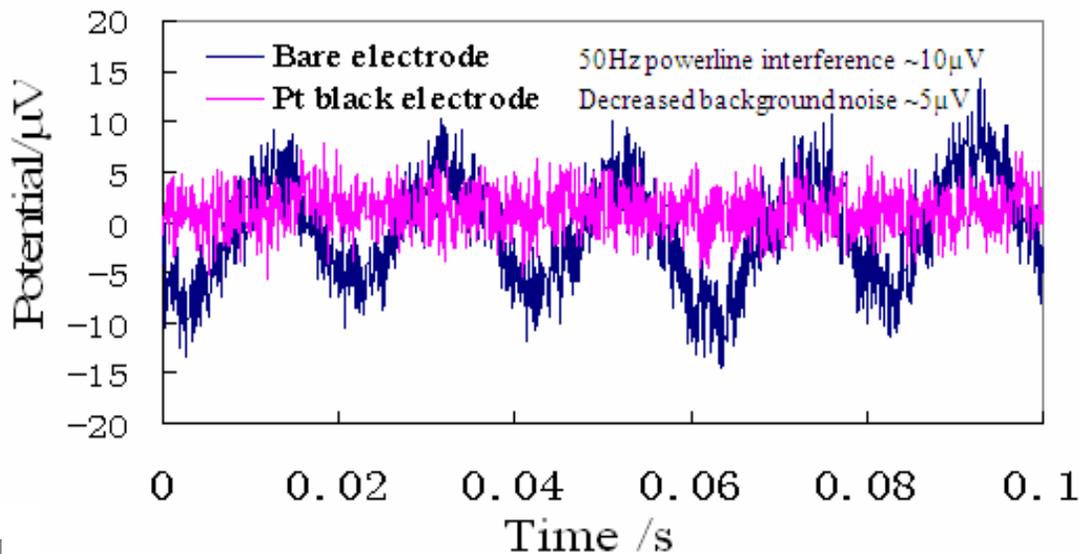
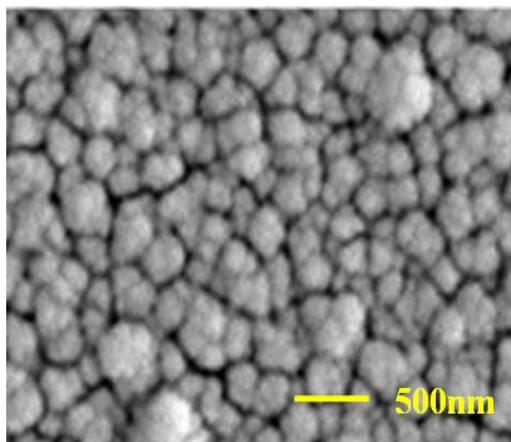
➤ 纳米铂黑（表面体积比 \uparrow , 催化效率 \uparrow , 亲水性 \uparrow ）

Y. Song/X. Cai* *et al.*,

22nd Anniversary World Conference on Biosensors, 2012, P1.16, Mexico.

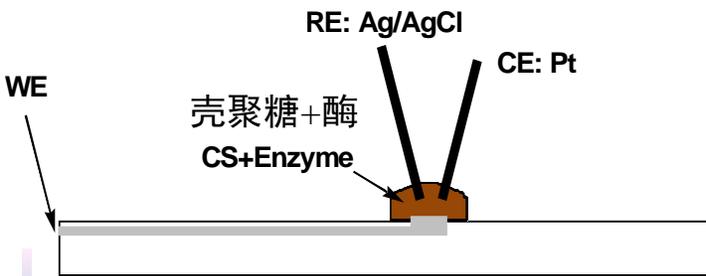
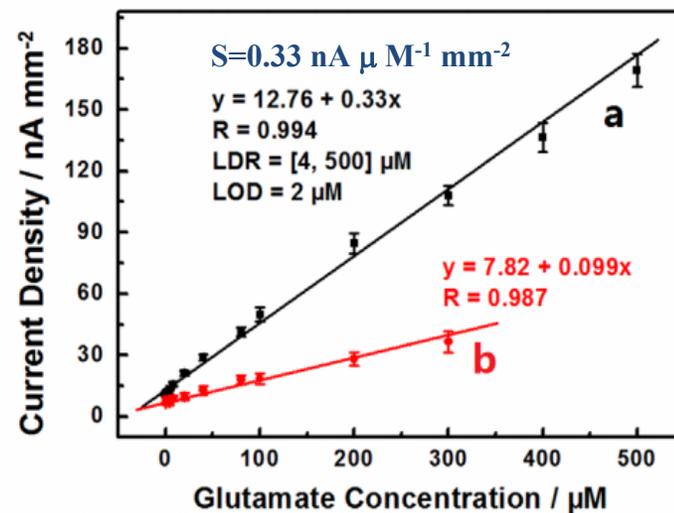
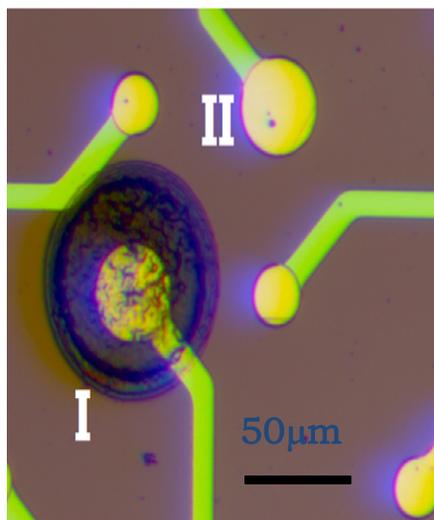
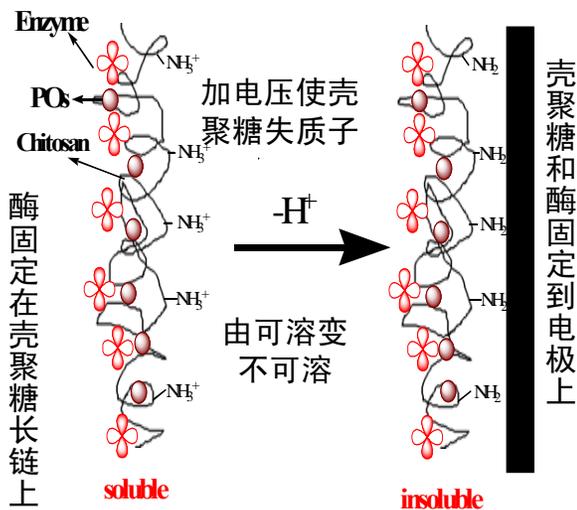
在电极表面修饰纳米铂黑，降低背景噪声

电极表面修饰纳米铂黑



微电极表面定向修饰酶

对谷氨酸等神经递质实现特异性检测



修饰原理、方法示意图

将酶与电子媒介体定向修饰于微电极阵列上

Calibration curve of electrodeposited MEA modified with GIOD (a), and drop coated MEA modified with GIOD (b). Data were calibrated from 5 replicates.

项目主要成果

一

神经信息检测方法

二

传感器技术

三

仪器系统集成及应
用实验验证

- ✓ 仪器系统集成
- ✓ 神经电生理/化学信号检测
- ✓ 神经信息双模检测

研制出高通量神经信息检测分析仪



16通道



64通道



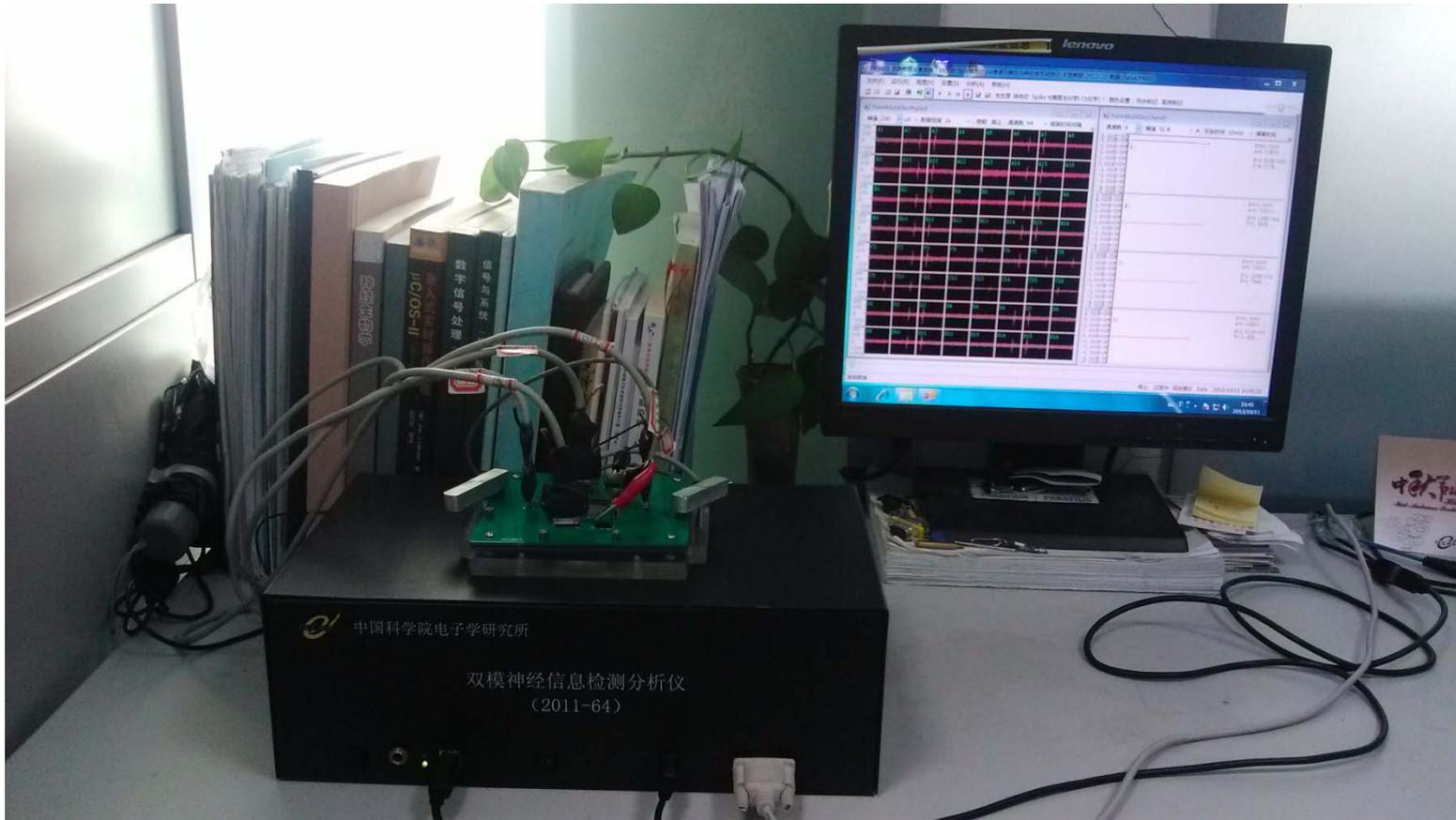
128通道

*N. Lin/X. Cai et al.,
CN J. Anal. Chem., 2011, 35(5):770-775
S. Xu/ X. Cai et al.,
IEEE NEMS, 2013, 470-473. (EI)*

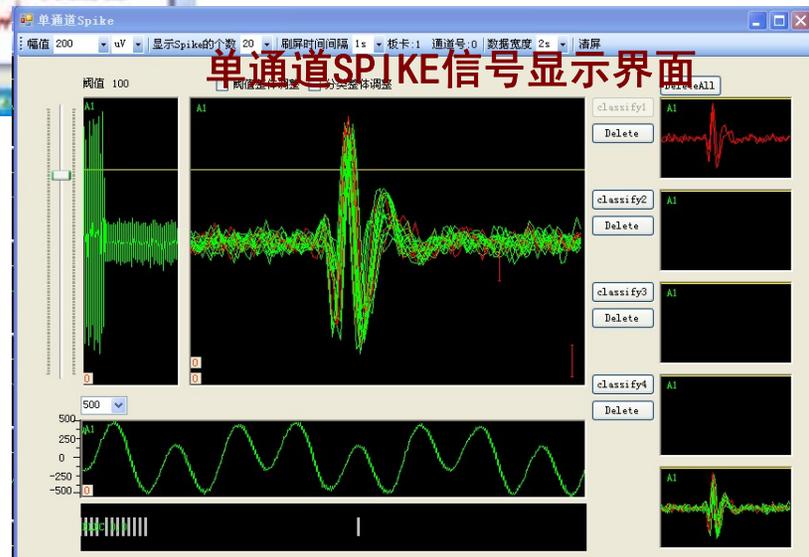
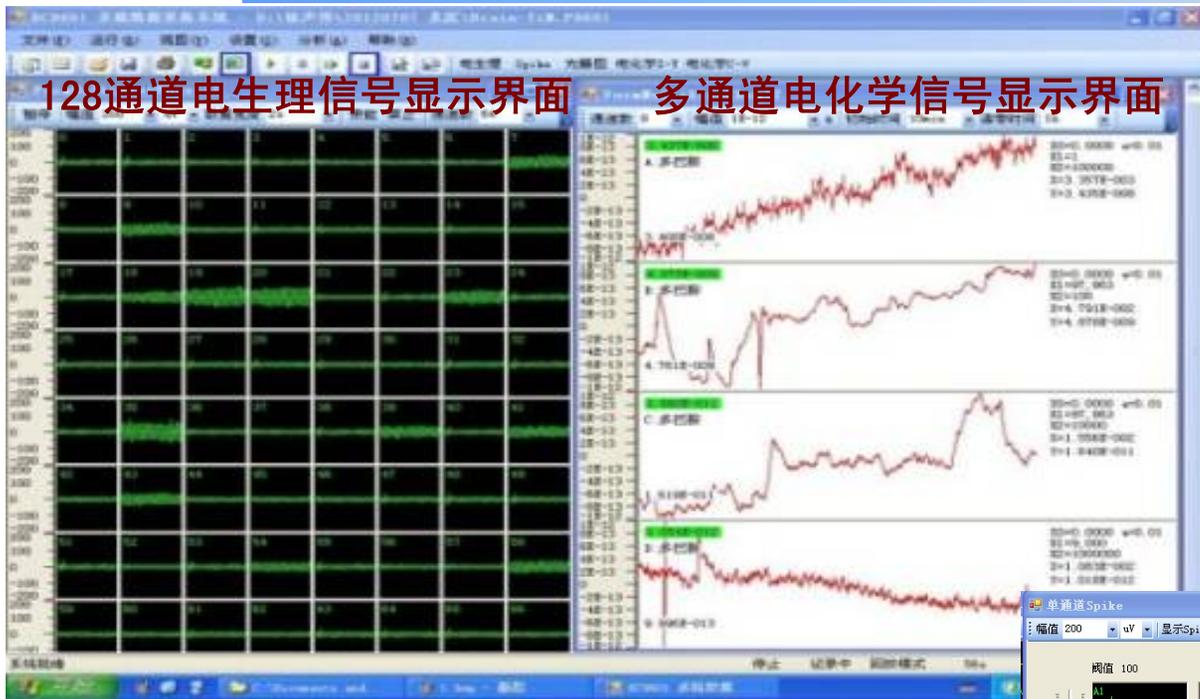
发明专利: ZL201010183442.6
ZL2010105138185

电位测试精度: $0.3 \mu V$
每通道采样率: $0 \sim 50 \text{ kHz}$
输入噪声: $1.67 \mu V_{rms}$
信号增益: 1100倍
动态范围: $-7\text{mV} \sim 7\text{mV}$
放大频带: $1 \sim 5000\text{Hz}$
滤波器斜率: 93.32dB/decade
工频干扰抑制比: 90.37dB
电流测试精度: $\sim \text{pA}$
动态范围: $-45 \sim 45 \mu A$

双模神经信息检测分析系统



上位机软件检测界面

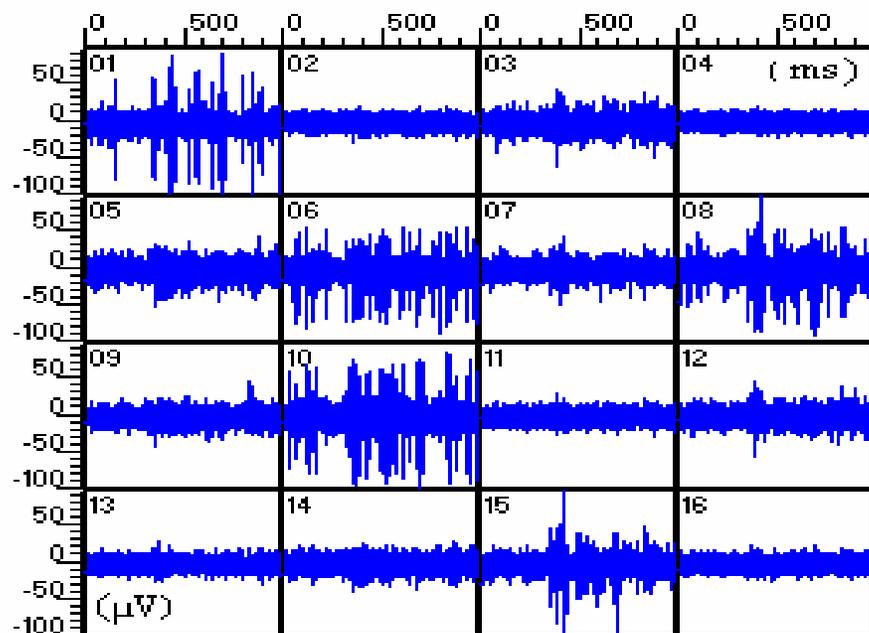


王蜜霞, 徐声伟/蔡新霞等
软件著作权: 2013R11S146230

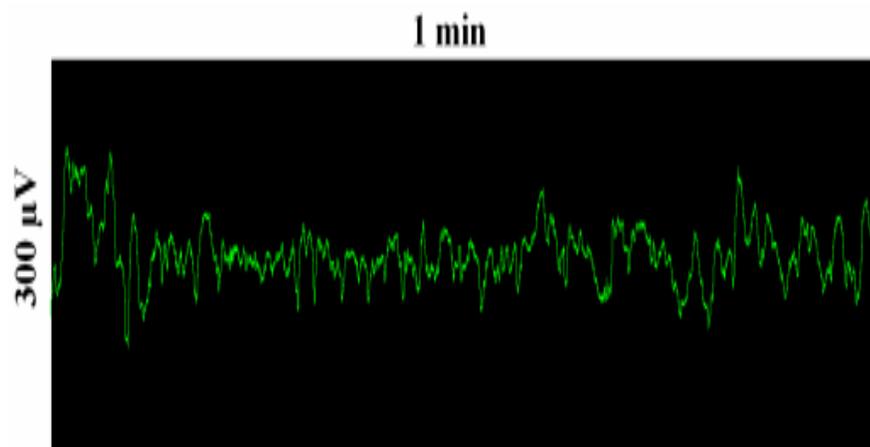
神经电生理信号检测

多通道海马脑区电生理信号

动作电位Spike

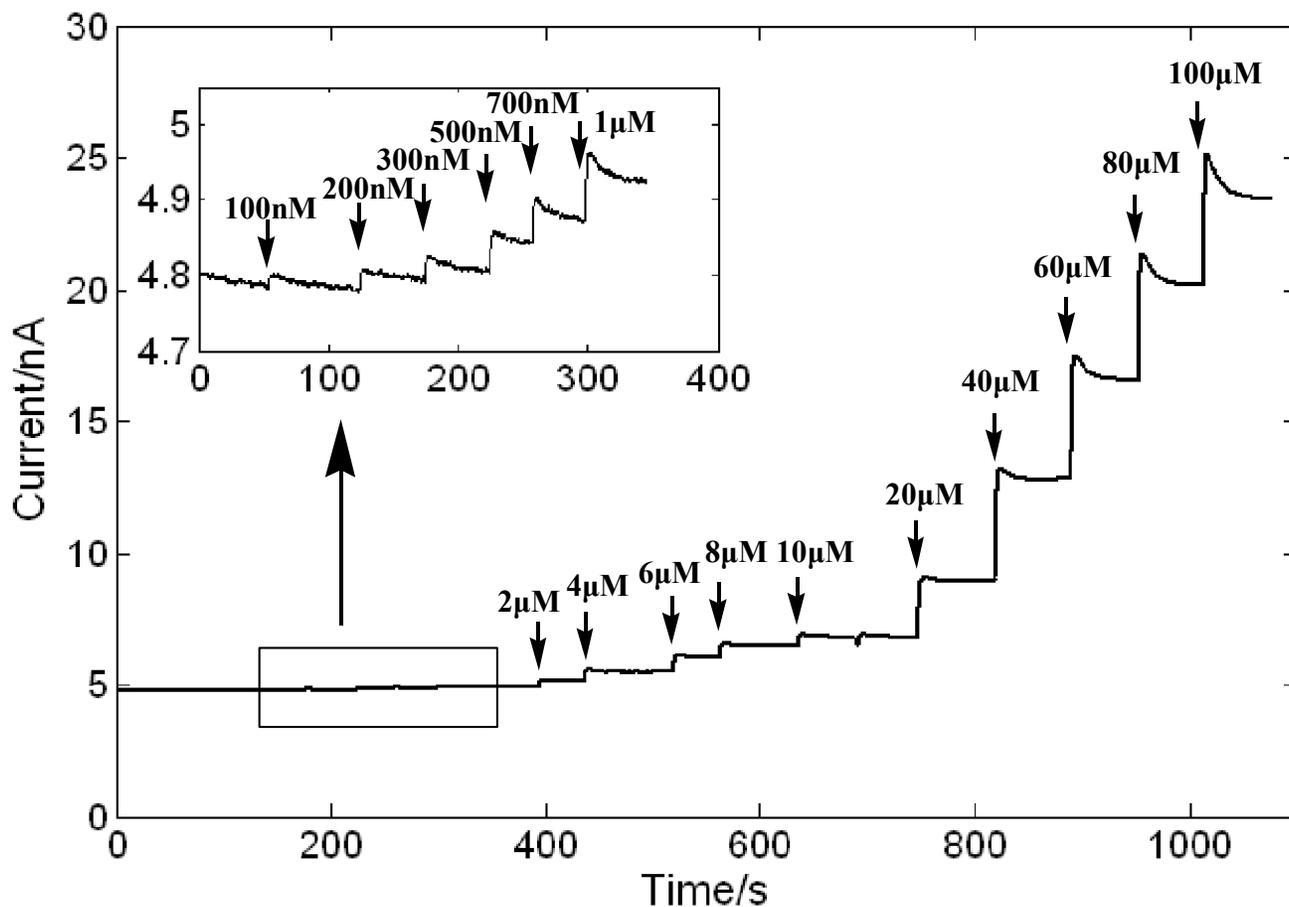


场电位LFP



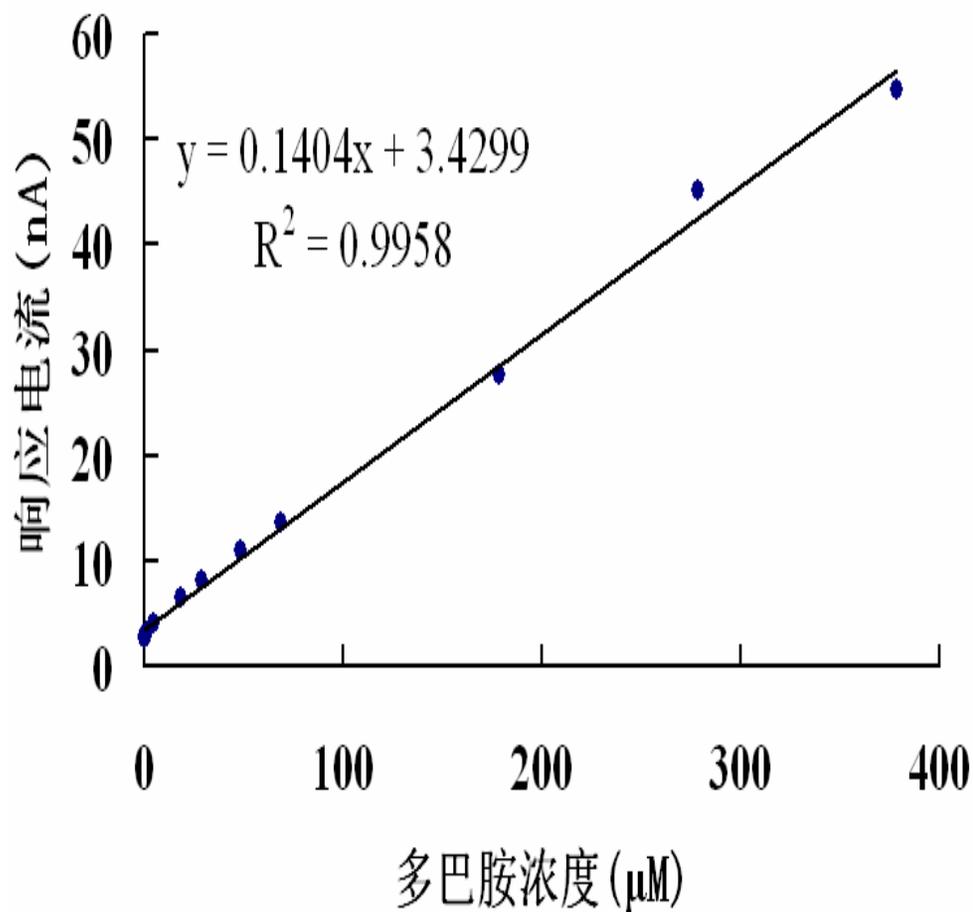
化学信号探测

对不同浓度递质多巴胺电流响应



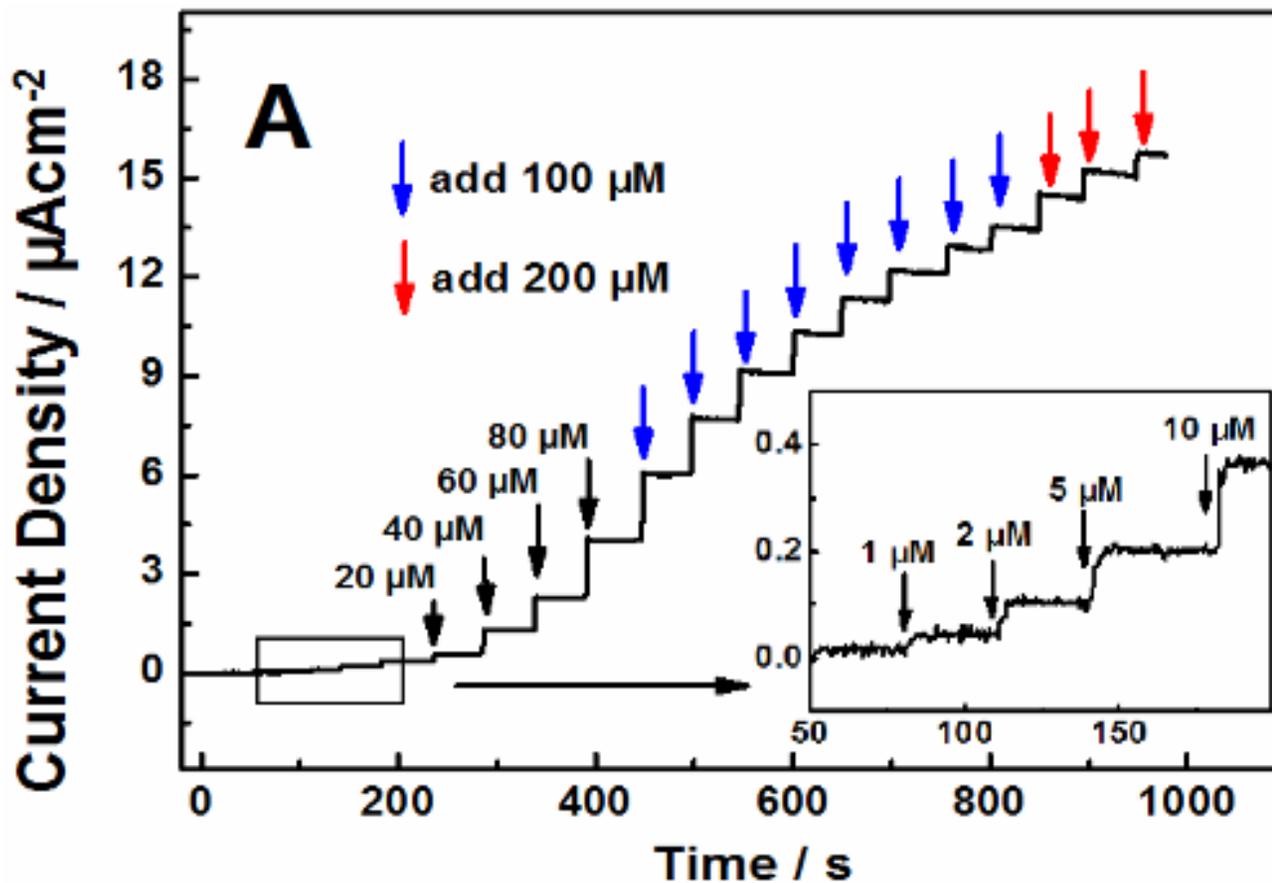
化学信号探测

对不同浓度递质多巴胺响应标定曲线



化学信号探测

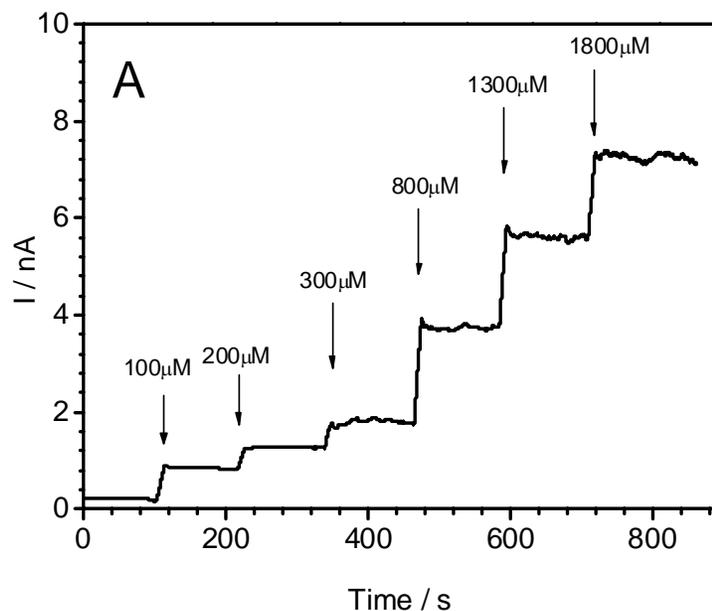
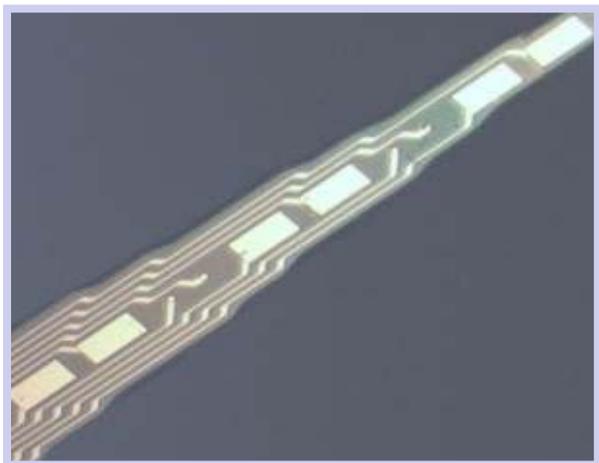
抗坏血酸电流响应



化学信号探测

大鼠脑内葡萄糖动态实时检测

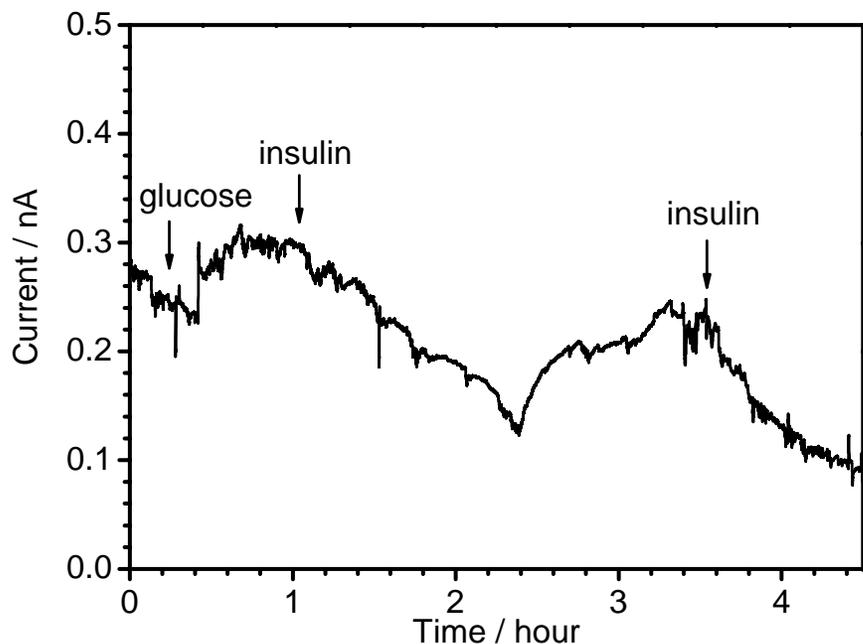
脑内葡萄糖检测对神经性疾病医治具有重要临床价值
帕金森患者大脑顶叶的葡萄糖代谢明显减弱



MEA植入式电极对不同浓度葡萄糖溶液的响应电流

脑内神经元胞外化学信号检测研究

大鼠脑内葡萄糖动态实时检测



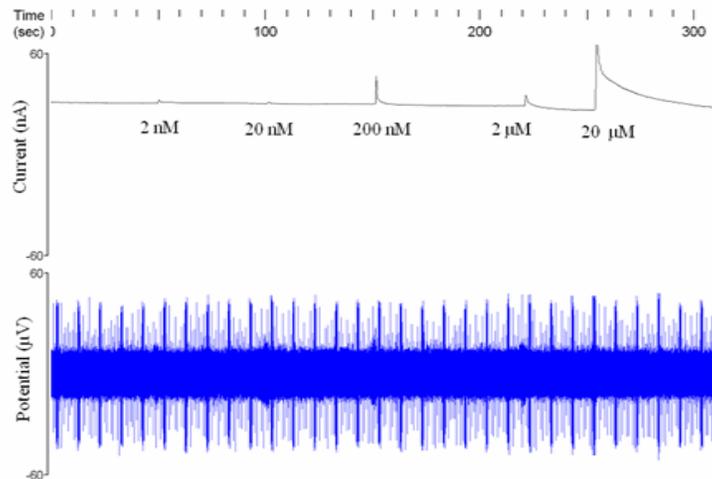
论文提出了一种可植入式多通道微电极阵列探测脑内葡萄糖方法，是非常有意义的。

葡萄糖氧化酶微电极阵列植入大鼠脑内监测脑内葡萄糖浓度随着腹腔注射葡萄糖 (1.8 g/kg) 而升高，随着腹腔注射胰岛素(15U/kg)而降低。

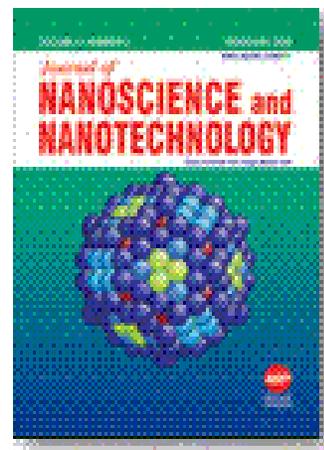
Reviewer : This article presents an implantable MEA probe for brain glucose measurement. It is an interesting work.

双模检测基本特性测试

同步检测多巴胺及模拟spike信号



*C. Liu/X. Cai et al.,
Journal of Nanoscience &
Nanotechnology, 2012, 12, 1-5*



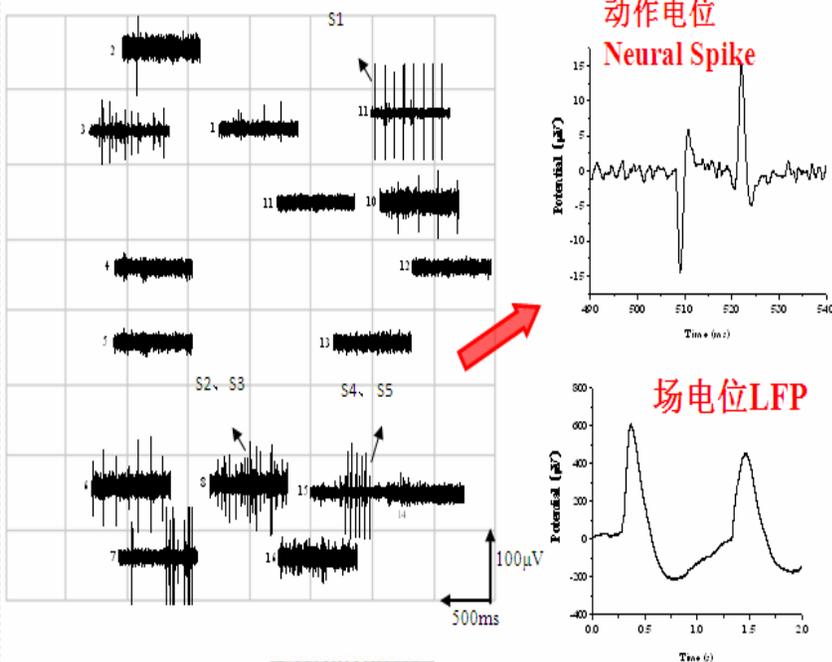
Reviewer:

This is significant for examining specific spatiotemporal relationships between electrical and chemical signaling in vitro.

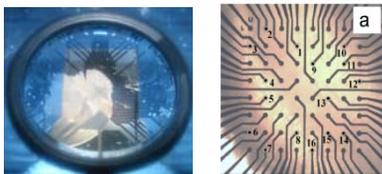
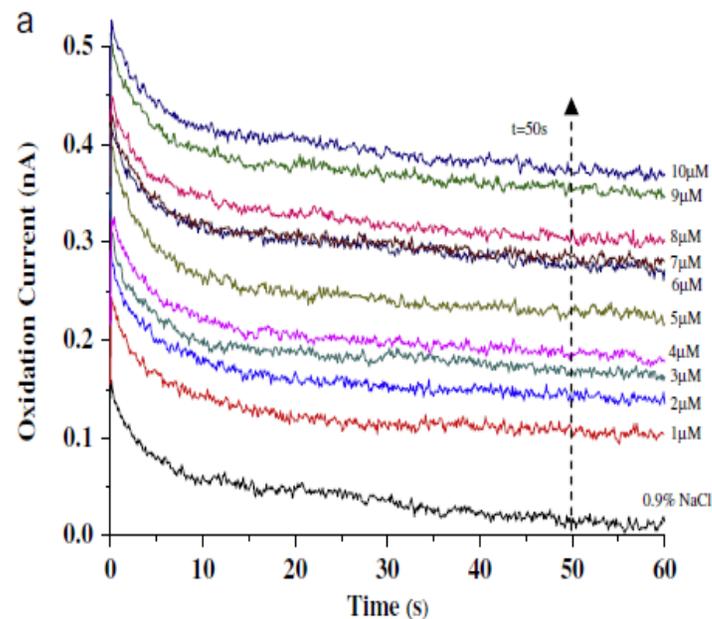
该研究对于检测体外电的和化学的两种信号特定时空关系具有重要意义。

神经细胞递质释放和电活动 高通量双模检测新方法

神经电生理Spike信号及LFP信号



不同浓度多巴胺响应信号

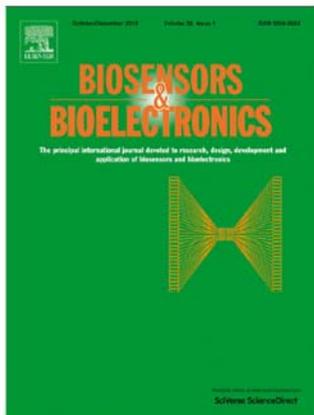


高通量双模检测方法研究

Y. Song/ X. Cai et al., Biosensors & Bioelectronics*
2012, 38(1): 416-420.

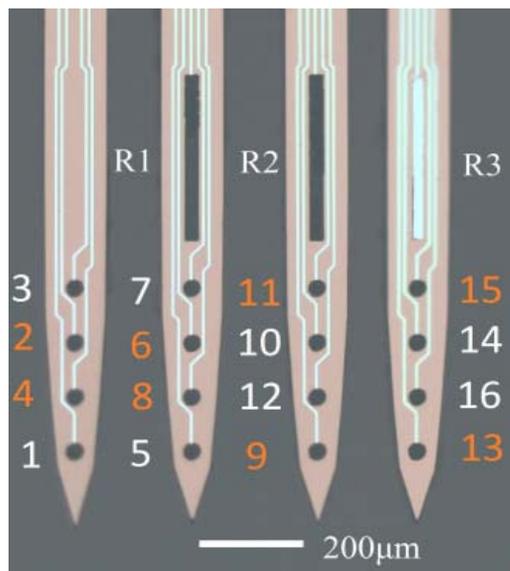
Reviewer:

The manuscript submitted by Song et al. describes the potential use of a 64-microelectrodes array for in vitro monitoring of electrophysiological and electrochemical recording on acute hippocampus slices of mice. The paper is a proof of principle on the possibility to optimize arrayed devices for dual mode neural recording. In general, the article is clear and well written. There is no doubt that this research field is of interest for clinical and diagnostic purposes, as well as for biosensors field.



论文工作验证了进行电生理和电化学离体微电极阵列双模神经信息检测的可行性。毫无疑问，该研究在临床诊断和生物传感器领域具有重要意义和应用前景。

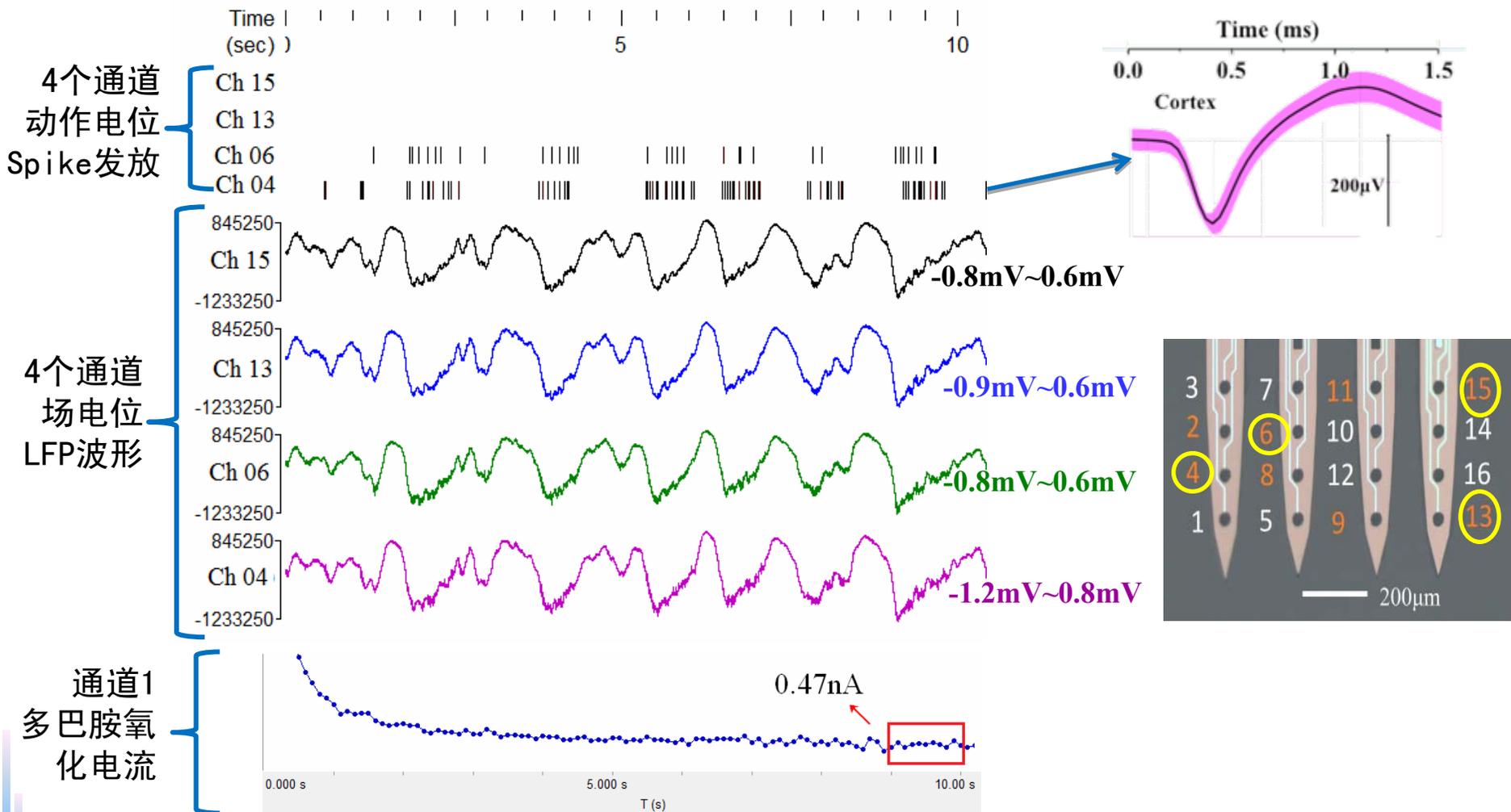
在体双模检测实验验证



修饰纳米铂黑和Nafion
的16通道植入式
双模微电极阵列

橙色标号：电生理检测
白色标号：电化学检测

在体双模检测实验



致谢

