

多孔硅发光材料研究进展

宋晓岚¹, 徐大余¹, 张晓伟¹, 屈一新², 喻振新¹, 邱冠周¹

(1. 中南大学资源加工与生物工程学院无机材料系, 湖南长沙 410083;

2. 北京化工大学化学工程学院, 北京 100029)

摘要: 综述了多孔硅的制备方法、形成机理和多孔硅的光致发光机制, 以及为改善多孔硅的发光特性而采取的一些措施, 最后概述了多孔硅发光材料的应用。

关键词: 多孔硅; 光致发光; 机理; 复合; 应用

中图分类号: TN304.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2008)02-0029-05

New research progress in porous silicon luminescent materials

SONG Xiao-lan¹, XU Da-yu¹, ZHANG Xiao-wei¹, QU Yi-xin², YU Zhen-xin¹, QIU Guan-zhou¹

(1. Department of Inorganic Materials, School of Resources Processing and Bioengineering, Central South University, Changsha 410083, China; 2. College of Chemical Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: In this paper, the preparation methods, formation and photoluminescence mechanisms of porous silicon are reviewed, and the latest research fruits in promoting luminescence properties are presented. Finally, the application of porous silicon in developing optoelectronic integration and other fields is discussed.

Key words: porous silicon; photoluminescence; mechanism; composition; application

随着信息技术的发展, 对信息的传递速度、存储能力、处理功能提出了更高要求, 为此实现硅基光电集成成为人们追求的目标。目前发光器件主要采用 GaAs 和 InP 等 III、V 族化合物半导体材料, 它们是直接带隙的半导体, 发光效率高。但是 GaAs 等 III、V 族化合物的化学和物理特性与硅大不相同, 与硅集成工艺也无法兼容。为了能实现在同一块硅片上集成电子器件和发光器件, 研制硅基发光材料和器件成为 21 世纪科学家需要解决的一项重要任务。

1990 年, 英国皇家信号与雷达研究所 (RSRE) 的 Canham 等^[1]首先报道了用简单阳极腐蚀工艺制备的多孔硅 (PS) 室温下在近红外和可见光区有着强烈的荧光发射现象。多孔硅的光致发光现象打破了单晶硅难以实现高效率发光的禁锢, 预示着用单晶硅制备发光器件进而实现全硅光电子集成的美好前景^[2]。1996 年, Hirschman 等^[3]集多孔硅发光管和硅平面晶体管于一体, 制成了一个光电子集成发光阵列, 这是多孔硅光电子集成的首例, 是一个重大突破, 表明多孔硅光电子集成的可行性。经历了 10 余年的多孔硅光发射研究, 人们无论在基础研究方面还是在潜在的器件应用方面都取得了很大的进步。

1 多孔硅的制备

1.1 电化学腐蚀法

电化学腐蚀法是多孔硅制备中使用最早也最为广泛的一种。在该方法中使用铂电极或石墨作为阴极、单晶硅片作为阳极, 在 HF 溶液中进行电化学腐蚀。有恒电流模式和恒电压模式 2 种, 一般多采用恒电流模式, 因为恒电流模式能够更好地控制 PS 的厚度和孔隙度, 重复性好。使用的电解池类型分单电槽和双电槽, 不同的电解槽和电极设计可产生不同分布和均匀性的 PS。使用双电槽装置是把 2 个 Pt 电极分别插入 2 个电解池中, 中间用硅片隔开, 在这一设计中, 电解液接触背面而不需硅晶片金属化, 这种方法形成的 PS 比使用背面蒸铝欧姆接触的单电槽法要均匀, 而且操作简便。

PS 孔径和形貌取决于硅片掺杂类型、掺杂浓度和与阳极极化有关的所有因素^[4]。在相同的阳极极化条件下, PS 孔径在很宽的范围内随掺杂类型和掺杂浓度而变化, 从 1 nm 到约 10 μm 跨越几个数量级。在中等掺杂 ($10^{15} \sim 10^{18}$) 的 p-Si 上形成的 PS 有极细微的孔, 多在 1 ~ 10 nm; 对重掺杂 ($> 10^{19}$) 的 p⁺-Si 和 n⁺-Si, 孔径在 10 ~ 100 nm; n-Si 的孔径范

收稿日期: 2007-11-15

基金项目: 科技部国际科技合作资助项目 (2005DFBA028), 教育部大学生创新性实验计划资助项目 (LA07023)

作者简介: 宋晓岚 (1964-), 女, 副教授, 研究方向为材料及纳米材料, 0731-8830346, xlsong@hnu.cn。

围很宽,为 10 nm ~ 10 μm ;对轻度掺杂 ($< 10^{15}$) 的 p-Si, PS 孔径可有 2 个截然不同的分布:微米级的大孔孔径和纳米级孔径。对于 n-Si,孔径随掺杂浓度增加而减小,而中等或重掺杂浓度的 p-Si 上的孔径随着掺杂浓度的增加而升高。某些条件下在重掺杂的 n-Si 和轻度掺杂的 p-Si 上也可能形成大孔。

阳极腐蚀的电流密度和 HF 浓度也是影响 PS 的重要因素。PS 孔径一般随电位和电流密度的增加而增大。对于给定的基体,孔径随 HF 浓度的增加而减小,其敏感性强烈依赖于溶剂,孔径在有机溶剂中的变化范围比在无机溶剂中的要宽,如相同条件下,在有机溶剂中可形成大孔,而在水溶液中则不能。

1.2 光化学腐蚀法

1993 年 Noguchi 和 Suemune 提出了一种简单的制备 PS 的方法,即光化学腐蚀法^[5],在此过程中,反应所需的空穴载流子通过光照硅基体产生,而非从外电路电极提供。使用的光源大多数为可见光和紫外光,而 Cho 等^[6]研究表明,使用单色低强度 X 射线也可制得多孔硅,但是用混合波长高强度 X 射线便产生抛光现象,腐蚀速率为 1.5 nm/min。使用的腐蚀溶液除了 HF 溶液外,还有加氧化剂的 HF/H₂O₂、HF/FeCl₃、HF/I₂ 等体系,大大缩短了制备时间,从 1 h 缩短到 10 ~ 30 min。此外,Adachi 等^[7]使用碱性泉水作为反应液,在 n 型 Si(111)衬底上制得在室温下荧光发射能量为 1.95 eV 的多孔硅。这也是首次报道使用碱性非含氟溶液。

1.3 水热腐蚀法

水热腐蚀法为一种高压液相体系,制备过程是

将硅片固定在高压水热釜的内衬里,然后加入含氟腐蚀液,在一定温度下进行水热反应,通过控制腐蚀液的浓度和组成,可以制得红光、蓝光和紫外光发射的 PS。山东大学晶体材料国家重点实验室用氢氧化铋取代有毒的氢氟酸溶液作为腐蚀剂,采用水热法制得纳米竖直孔多孔硅^[8]。

此外,多孔硅的制备还有火花腐蚀技术、脉冲腐蚀技术等。

2 多孔硅的形成机理

2.1 耗尽层和场强化模型

因为孔间距总是小于耗尽层的宽度,且 PS 具有非常高的阻抗,Beale 等^[9]认为在 PS 中的材料是载流子耗尽的,且认为半导体表面耗尽层的存在是造成孔底的电场增强从而使电流局域化的主要原因。电场的增强是由于孔底的曲率半径小所致。对轻掺杂的 p-Si,其电荷转移是通过热离子发射进行的,而小的曲率半径可降低肖特基壁垒层的高度,因而增加了孔底的电流密度;对于重掺杂的材料,半导体内的电流是通过隧道过程实现的,取决于耗尽层的宽度,这时小的曲率半径会使耗尽层宽度降低,从而增加了孔底的电流密度。孔的起始过程与表面不均匀性有关,表面的不均匀性使凹处局部有较高的电流密度。

Beale 等的模型对不同硅基体上 PS 的形成所需的电流局域化提供了一个更深层次的认识,并提出了孔的相对尺寸与耗尽层宽度之间的关系。此模型中提出的一些概念被后来的模型采用并进一步发展。但因为该模型只考虑了半导体物理方面而没有

(上接第 28 页)

- [26] Kim S C, Lee D K. Preparation of TiO₂-coated hollow glass beads and their application to the control of algal growth in eutrophic water[J]. *Microchemical Journal*, 2005, 80(2): 227 - 232.
- [27] 陈晓国,肖邦定,徐小清,等. 太阳光/多空 TiO₂ 膜催化降解微囊藻毒素[J]. *中国给排水*, 2003, 19(7): 16 - 19.
- [28] Choi H, Antoniou M G, Pelaez M, et al. Mesoporous nitrogen-doped TiO₂ for the photocatalytic destruction of the cyanobacterial toxin microcystin-LR under visible light irradiation[J]. *Environ Sci Technol*, 2007, 41(21): 7530 - 7535.
- [29] 陈晓国,潘新朋,杨红刚,等. 不同光源下 TiO₂ 膜对 MC-RR 光催化降解的比较研究[J]. *农业环境科学学报*, 2005, 24(1): 46 - 49.
- [30] Lee D-K, Kim S-C, Kim S-J, et al. Photocatalytic oxidation of microcystin-LR with TiO₂-coated activated carbon[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2004, 102(1): 93 - 98.
- [31] Shephard G S, Stockenstrom S, Villiers D D, et al. Degradation of mi-

crocystin toxins in a falling film photocatalytic reactor with immobilized titanium dioxide catalyst[J]. *Wat Res*, 2002, 36(1): 140 - 146.

- [32] Qiao Rui-ping, Li Nan, Qi Xin-hua, et al. Degradation of microcystin-RR by UV radiation in the presence of hydrogen peroxide[J]. *Toxicol*, 2005, 45(6): 745 - 752.
- [33] Liu I, Lawton L A, Cornish B, et al. Mechanistic and toxicity studies of the photocatalytic oxidation of microcystin-LR[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2002, 148(1/2/3): 349 - 354.
- [34] Cornish B J P A, Lawton L A, Robertson P K J. Hydrogen peroxide enhanced photocatalytic oxidation of microcystin-LR using titanium dioxide[J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2000, 25(1): 59 - 67.
- [35] Yuan Baoling, Li Yanbo, Huang Xiaodan, et al. Fe(VI)-assisted photocatalytic degradation of microcystin-LR using titanium dioxide[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2006, 178(1): 106 - 111. ■

考虑化学反应,因此不能解释孔尺寸和其形貌特征的变化与电流、HF浓度和温度等的关系。另外,Beale的模型假定半导体的Fermi能级被钉扎在中间能隙的表面上,这一点与后来的实验数据不相符。

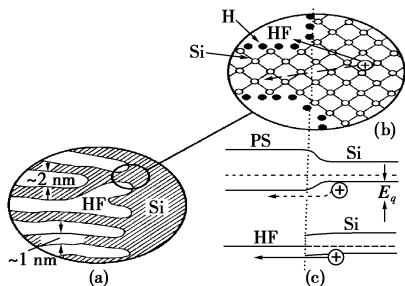
2.2 载流子扩散模型

20世纪80年代末,Smith等^[10]提出一个基于计算机模拟的模型来描述PS的形貌,该模型基于一假定,即孔的生长速率是受从硅基体到孔底的空穴扩散限制的。孔底优先生长是由于空穴的扩散运动是随机的,界面凹陷处获取空穴的几率最大,参与硅原子氧化反应,孔底生长速率最快。为了说明孔径的变化和由PS形成到电抛光的过渡,模型中引进了一个黏附因子,每个空穴需要碰撞并吸附于表面且在活性点进行反应,因为孔底的氧化程度随氧化条件的不同而不同,黏附因子沿部分氧化物覆盖的孔底表面而变化。当在孔底边缘比在孔底中部的黏附几率高得多时,溶解过程倾向于产生电抛光而不是形成PS。

尽管该模型模拟了PS的一些形貌特征,但该模型对不同类型硅基体的电流导电机制的解释太笼统。比如对于暗态下的n-Si,电流是通过电子从表面注入导带,空穴扩散模型不能解释这一点。另外载流子到表面的黏附因子没有物理理论基础,而且模型没有考虑到界面电化学反应的特点,而这无疑是PS形成理论的一个重要组成部分。

2.3 量子限制模型

为了解释在p-Si上生成的小于几个纳米的微孔的形成,Lehmann和Gosele提出了量子载流子限制是p-Si上微孔形成的主要原因。量子载流子限制的产生是由于具有量子尺寸的多孔结构导致禁带能的增加,从而阻止了载流子进入PS的孔壁区,如图1所示^[11],由于量子限制使得孔壁处于载流子耗尽状态,因而在阳极化时不发生溶解。



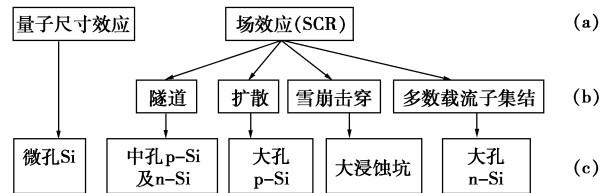
(a)PS/Si界面放大的截面;(b)界面的化学结构和空穴通过界面可能的2种途径(虚线和实线);(c)界面的能带图和空穴穿透孔壁(虚线)或孔底(实线)对应的能垒。

图1 量子限制模型

量子限制模型被Frohnhoff等用以解释在p-Si上形成PS孔径的宽分布现象,同时提出孔穴以隧道效应的方式通过硅晶粒也是参与形成量子尺寸的多孔结构的过程之一,隧道电流随晶粒大小波动是造成不均匀的孔径分布和决定PS中微小晶粒的稳定性的主要原因。该模型被许多研究者用来解释在PS中观察到的许多现象,如电流传导和发光。

2.4 统一的模型

Lehmann^[4]最近尝试建立一个适用于各种类型PS的统一形成机制,这个统一理论的基本假设是除孔底外,由于载流子的耗尽所有PS结构的表面都是钝化的。不同的PS生成机理都涉及到孔间的耗尽区。量子限制所致的耗尽从而导致纳米尺度的孔的生长,孔径大于几个纳米的PS与空间电荷层形成所致的耗尽有关,如图2所归纳^[4](尽管图2中列出的各类理论看似涵盖了所有PS形成机制,但它们不是相连的,不是一个一致的完整的理论体系),根据孔径及掺杂类型和浓度将空间电荷层的耗尽分为4类,进而对应不同类型的多孔硅。



(a)对孔壁钝化起作用的影响因素;(b)对孔底钝化击穿起作用的因素;(c)产生的多孔硅结构种类及基体掺杂类型

图2 统一的模型

3 多孔硅的光致发光机制

1990年,Canaham首次观察到室温下多孔硅很强的可见光致发光后,人们对多孔硅的发光机理进行了深入的研究,取得了很大的进展。其中提出了以下几大模型。

3.1 量子限制效应模型

量子限制效应模型是由Canham^[1]提出来解释多孔硅可见光发射的。他认为,多孔硅可见光发生于其中纳米量级的硅量子线结构。由于多孔硅的高多孔度,产生了独立的硅量子阱,载流子受到二维量子限制,从而拓宽了硅材料的禁带宽度,使其光致发光波长移至可见光范围。根据量子限制效应,随着量子线尺寸的减小,不仅可以增加发光强度,而且还可以出现发光谱峰位蓝移的现象。最直接的实验验证是随着阳极氧化时间的增加,多孔硅光致发

光峰位蓝移。量子限制效应模型得到了较多的理论和实验结果的支持。

3.2 硅本征表面态模型

1993年, Koch^[12]提出了表面态模型, 该模型认为电子-空穴对在纳米硅粒中激发, 但复合涉及3种过程: ①与量子限制效应模型相同, 激发的电子-空穴在纳米硅粒中直接复合, 发光能量为 E_0 , 此过程几率极小; 激发的电子或空穴被表面态俘获, 然后与自由空穴或电子复合, 发光能量为 E_1 ; ③激发的电子和空穴都驰豫到表面态然后复合, 发光能量为 E_2 , 其中 $E_0 > E_1 > E_2$ 。Koch认为表面态起源于硅粒表面的台阶、隆起或硅粒表面的其他不规则结构。

3.3 特殊发光物质模型

也有一些学者认为, 多孔硅的发光与纳米硅没有本质联系, 多孔硅的光致发光起源于某些发光物质, 主要有: ①非晶硅发光模型^[13]; ② SiH_x 或多硅烷 $(\text{SiH}_2)_n$ ^[14]; ③硅氧烯 $(\text{Si}_6\text{O}_3\text{H}_6)$ ^[15]; ④多孔硅表面 SiO_x 层^[16]等。

3.4 量子限制效应-发光中心发光模型

秦国刚等在1993年提出一个物理模型, 用来解释多孔硅的发光: 多孔硅发光决定于纳米硅粒的表面状态。量子限制效应使多孔硅中纳米硅粒的有效禁带宽度增大并远超过单晶硅的间接带隙宽度。但在多孔硅的纳米硅粒中, 辐射复合的几率很小, 由光激发或电注入的电子、空穴向表面扩散, 通过其表面处或隧穿到表面外的发光中心复合而发光, 由于纳米硅粒表面态的不同而导致不同的发光。纳米硅粒表面分2种情况: ①刚制备的多孔硅, 表面没有 SiO_2 层; ②被 SiO_2 层覆盖。在第一种情况下, 发光中心位于纳米硅粒的表面; 对于第2种情况, 发光中心位于 SiO_2 层中(包括 SiO_2/Si 界面及 SiO_2 的外表面)。对于刚制备的多孔硅, 发光中心是硅与氢、氧、氟或碳中的一种甚至多种元素的复合物; 对于充分氧化的多孔硅, 发光中心是 SiO_2 中缺陷或者杂质等。此模型很好地解释多孔硅PL谱的双峰或多峰现象。

Qin等^[17]在2003年进一步提出, 在多孔硅的光致发光中存在2个互相竞争的过程: 量子限制(QC)过程和量子限制-发光中心(QLC)过程。在纳米硅粒中发生的光激发就存在这2个过程; 光发射过程则不同, 纳米硅中的主要是由于量子限制效应, 氧化硅中与纳米硅的界面处则是量子限制-发光中心过程。两者中哪一个处于主要地位取决于多种因素, 如发光中心密度、纳米硅的尺寸等: 发光中心密度越高, 纳米硅尺寸越大, 越有利于量子限制-发光中心

过程。纳米硅的尺寸有一个临界值, 当大多数纳米硅的尺寸超过这个值时, 量子限制-发光中心过程占主导地位; 反之, 以量子限制过程为主; 当纳米硅的尺寸与临界值接近时, 2个过程都要考虑。

虽然在这一方面已经有了很多能和实验现象相符的理论解释, 但是多孔硅的发光机制仍然存在很多争议, 很难有一模型可以解释实验中出现的所有现象。不过有2点达成了共识: ①量子限制效应是基础; ②表面态发挥重要作用。

4 多孔硅发光特性的改进措施

为了改善多孔硅的发光特性, 提高多孔硅发光的稳定性和发光强度, 国内外的研究者先后采用了多种技术, 研究取得了一些进展, 其研究体系可归纳为以下几类: ①多孔硅与无机半导体复合, 有 PS/CdS ^[18]、 PS/ZnO ^[19]、 PS/SiC ^[20]等。②多孔硅与有机半导体复合, 如 $\text{PS}/\text{聚苯胺(PANI)}$ ^[21]、 $\text{PS}/\text{聚吡咯(PPy)}$ ^[22]、 $\text{PS}/\text{聚甲基丙烯酸(PMA)}$ ^[23]、 $\text{PS}/\text{聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)}$ 等。③在多孔硅上沉积金属, 如 $\text{PS}:\text{Zn}$ 、 $\text{PS}:\text{Cu}$ ^[24]、 $\text{PS}:\text{Au}$ ^[25]、 $\text{PS}:\text{Ni}$ 等。④在多孔硅中掺入稀土元素 $\text{PS}:\text{Er}$ ^[26]、 $\text{PS}:\text{Yb}$ ^[26]、 $\text{PS}:\text{Nd}$ 等。⑤多孔硅表面钝化, 如碳钝化、氮钝化^[27]、铁钝化等。

无论钝化采用何种方式, 其着眼点都是修饰表面化学态, 形成更稳定的化学键。钝化一般会使多孔硅发光峰值蓝移, 因为一般钝化会使硅柱变细, 按照量子限制效应, 峰值波长蓝移。

5 应用

在近10年多孔硅的相关研究中, 从单纯的基础研究拓展到实际的器件应用, 开辟了多孔硅广泛的应用领域, 其潜在应用主要体现在3个方面: ①光电子器件、光子器件和利用其高密度的孔及大的比表面积作为一种其他器件的载体。在光电子应用方面, 可把多孔硅作为发光器件集成在发展非常成熟的大规模微电子电路中, 用光子代替电子作为信息载体, 这样有望实现廉价高效的光电集成, 如光发射二极管、光探测器、太阳能电池等。②多孔硅基光子器件主要利用其折射率很容易通过改变腐蚀条件就能在一定范围内可调这一性质来制备的, 这就决定了多孔硅在硅基光子器件方面具有较大的潜在应用, 包括Bragg反射镜、滤色片、光波导、微腔和光栅等。③利用多孔硅高密度的孔(或大的比表面积)作为其他材料的载体。如多孔硅吸附染料分子2,2'-

菁染料、2,2'-菁染料聚集体以及荧光素钠分子等。表1列举了多孔硅的应用实例^[28]。

表1 多孔硅的应用

应用	PS(工艺与结构)
光发射二极管	p-n 结定位
电容器	n, 背面光照, 打孔阵列
微通道	P(111), 弯管阵列
大多孔晶片	n, 背面光照
微加工	p ⁺ , n ⁺ , (111), (100), 刻蚀轮廓的限定 n, 背面光照, 多孔膜 PS 作为掏挖的牺牲材料 整平沟槽
纳米组合件	将材料沉积到 PS 中
纳米坑阵列	n, AFM 针尖电极
离子探头	Na ⁺ , 在 p-Si 上氧化的 PS
局域发光	n, p, 区域的掺杂浓度的差异
介电绝缘体	氧化的 PS
成像	PS 厚度的变化
生物探头	PS 膜
太阳能电池涂层	PS 作为抗反射层

6 结语

近年来,科研工作者对多孔硅的基础理论和应用研究做了大量的报道,也取得了很大的进展。对于多孔硅的研究大大促进了纳米半导体和硅基发光等学科的发展,多孔硅材料打破了单晶硅作为间接带隙材料难以获得高效率发光的禁锢,实现了有效的硅基可见光光电器件。如果将其和大规模集成电路工艺结合在一起,实现全硅光电集成,以光子代替电子作为信息载体,便可以大大提高集成电路的传输速度,这无疑会对未来的通信技术和计算机处理速度带来革命性的进步。

虽然多孔硅有着光明的应用前景,但是离实际应用还有很大的距离,还有很多问题有待于解决,如发光效率低和发光稳定性差等问题以及对其发光机理还存在争议,需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] Canham L T. Silicon quantum wire array fabrication by electrochemical and chemical dissolution of wafers[J]. Appl Phys Lett, 1990, 57(10): 1046 - 1048.
- [2] Canham L T. Gaining light from silicon[J]. Nature, 2000, 408: 411 - 412.

- [3] Hirschman K D, Tsybeskov L, Duttgupta S P, *et al.* Silicon based visible light-emitting devices integrated into microelectronic circuits[J]. Nature, 1996, 384: 338 - 341.
- [4] Lehmann V, Stengl R, Luigart A. On the morphology and the electrochemical formation mechanism of mesoporous silicon[J]. Mater Sci Eng, 2000, B69: 11 - 22.
- [5] Noguchi N, Suemune I. Luminescent porous silicon synthesized by visible light irradiation[J]. Appl Phys Lett, 1993, 62(12): 1429 - 1431.
- [6] Cho I H, Kim D H, Noha D Y. X-ray photochemical wet etching of n-Si (100) in hydrofluoric solution[J]. Appl Phys Lett, 2006, 89(5): 4104 - 4106.
- [7] Adachi S, Tomioka K. Visible light emission from porous silicon prepared by photoetching in alkaline solution[J]. Electrochemical and Solid-State Letters, 2005, 8(10): G251 - G253.
- [8] Liu H, Wang Z L. Etching silicon wafer without hydrofluoric acid[J]. Appl Phys Lett, 2005, 87(26): 1913 - 1915.
- [9] Beale M I J, Benjamin J D, Uren M J, *et al.* An experimental and theoretical study of the formation and microstructure of porous silicon[J]. J Cryst Growth, 1985, 73(3): 622 - 636.
- [10] Smith R L, Collins S D. Porous silicon formation mechanisms[J]. J Appl Phys, 1992, 71(8): R1 - 22.
- [11] Lehmann V, Gosele U. Porous silicon: Quantum sponge structures grown via a self-adjusting etching process[J]. Adv Mater, 1992, 2: 114 - 116.
- [12] Koch F, Petrova-Koch V, Muschik T. The luminescence of porous Si: The case for the surface state mechanism[J]. J Lumin, 1993, 57: 271 - 281.
- [13] Prokes S M, Carlos W E, Bermudez V M. Luminescence cycling and defect density measurements in porous silicon: Evidence for hydride based model[J]. Appl Phys Lett, 1992, 61: 1447 - 1449.
- [14] Prokes S M, Glembocki O J, Bermudez V M, *et al.* SiH_x excitation: An alternate mechanism for porous Si photoluminescence[J]. Phys Rev B, 1992, 45(23): 13788 - 13791.
- [15] Brandt M S, Fuchs H D, Stutzmann M, *et al.* The origin of visible luminescence from "porous silicon": A new interpretation[J]. Solid State Commun, 1992, 81: 307 - 312.
- [16] Prokes S M. Light emission in thermally oxidized porous silicon: Evidence for oxide-related luminescence[J]. Appl Phys Lett, 1993, 62: 3244 - 3246.
- [17] Qin G G, Li Y J. Photoluminescence mechanism model for oxidized porous silicon and nanoscale-silicon-particle-embedded silicon oxide[J]. Phys Rev B, 2003, 68(8): 85309 - 85315.
- [18] Zhang P, Kim P S, Sham T K. Nanostructured CdS prepared on porous silicon substrate: Structure, electronic, and optical properties[J]. J Appl Phys, 2002, 91(9): 6038 - 6043.
- [19] Dimova-Malinovska D, Nikolaeva M. Transport mechanisms and energy band diagram in ZnO/porous silicon light-emitting diodes[J]. Vacuum, 2002, 69(1/2/3): 227 - 231.
- [20] Rozhin A G, Klyui N I, Litovchenko V G, *et al.* Light emission of the silicon carbide nano-clusters embedded into porous silicon[J]. Mat Sci Eng C, 2002, 19: 229 - 231.

(下转第 35 页)

进一步效果,但会带来严重的不良反应,而他克莫司可减少肝肾移植受体的急、慢性排斥反应,其中用于肾移植后的急性排斥率只有14%,低于环孢菌素(32%)。③用他克莫司的患者,细菌和病毒感染率也较环孢菌素治疗者的低,尤其对肝移植的能效高100倍,因而大大降低了临床使用剂量,治疗费用可降至原来的1/3~1/2,同时不良反应也明显降低,此外它还具有低死亡率、高移植存活率、移植物具有良好成功率及对类甾醇的相对非依赖性等优点。

正因为有如此多的优点,他克莫司在中国上市的短时间内,市场份额迅速上升,已经成为肝脏及肾脏移植后排斥反应的临床一线药物。目前我国的免疫抑制市场规模为50亿~60亿元,其中国外公司上市的以山地明(环孢菌素)和他克莫司为代表的免疫抑制剂市场份额占80%。专家预测,随着我国器官移植手术的逐渐普及,我国的免疫抑制剂市场最终规模可达100亿~200亿元^[9]。据报道,他克莫司在日本当前售价为35万美元/kg,欧洲生产成本(原料+能耗)低于1万美元/kg^[10],而我国目前还未有他克莫司工业化生产的报道,其市场基本被日本和美国等国外公司占领,开发国内具有自主知识产权的他克莫司生产技术迫在眉睫。

2 发酵法生产他克莫司的现状

1984年,日本藤泽药品工业公司探索研究所首次从日本筑波山土壤中分离的筑波链霉菌(*Streptomyces tssukubaensis* No. 9993)的发酵液中提取得到一种大环内酯类免疫剂,即他克莫司。原始菌株的发酵产率很低,优化发酵条件之后,产率提高了10倍多。1986年后,进行了菌株的改良和发酵条件的进一步优化,生产能力提高了几十倍。同时开展提取与精制工艺的研究,建立了可信的高效液相色谱(HPLC)定量分析方法,解决了发酵、提取、精制工艺

放大过程中遇到的许多问题,使他克莫司的工业化生产得以成功。

随后,美国、韩国、印度等国相继进行了研究,大部分集中于菌种的筛选、培养基的优化以及发酵后期产物的提取工艺。1991年,美国Merck公司^[11]申请了专利,*Streptomyces* ATCC No. 55098经过7天(168 h)的培养,产生了37.8 mg/L他克莫司。1993年,美国Merck公司^[12]通过微生物转化的方法,用*Streptomyces* sp. ATCC No. 55387将一种物质转化为他克莫司,前期种子液培养后,50 mL发酵液经24 h产生了300 mg的他克莫司。1998年日本的Shinsuke等^[13]对菌株进行了紫外诱变,并优化发酵培养基,大大提高了发酵液中他克莫司的浓度,同时进行了分离提取工艺的研究,工艺流程得到简化。2003年,印度科学家Kumar等申请专利^[14],从印度的Narnaul(Haryana)土壤中筛选了链霉菌*Streptomyces glaucescens* MTCC 5115,高产他克莫司而且副产物极少,对原始菌株和诱变菌株同时进行发酵研究,其效价最高为5~10 mg/L(他克莫司,300 h);之后,再次^[15]报道在高通气量的糊精培养基中通过补料分批发酵192~279 h,产生了300~310 mg/L的他克莫司。同年,韩国研究人员Kang等^[16]公布了一种高产他克莫司的链霉菌*Streptomyces clavuligerus* CKD1119,并提供了一种高产他克莫司的方法,经过7~8天(168~192 h)的发酵得到350 mg/L的他克莫司。2004年,印度学者Vaid等^[17]对一株链霉菌进行紫外、X射线诱变,将植物油(大豆油、花生油、棉籽油、葵花籽油等)作为唯一碳源进行发酵,进行了逐渐放大培养,结果表明,6 t规模连续发酵6~8天(144~192 h),他克莫司的产率达到180~330 mg/L。

我国对他克莫司的发酵研究还处于起步阶段,杭州华东医药集团公司生物工程研究所的朱健等^[18]对菌株*Streptomyces hzsw-1-25*在60℃下经紫外、

(上接第33页)

- [21] Wan M X, Li Y M. Rectifying effect of polyaniline (PANI)/n-type porous silicon heterojunction[J]. Chinese J Polym Sci, 1999, 17(1): 49-55.
- [22] Li W, Andrienko I, Aneman H. Current-voltage characteristics of Schottky barrier structures on porous silicon, and effect of an organic stabilizer film[J]. Appl Phys Lett, 2000, 88(1): 316-320.
- [23] Monastyrskii L, Lesiv T, Olenych I. Composition and properties of thin solid films on porous silicon surface[J]. Thin Solid Films, 1999, 344: 335-337
- [24] Suh K Y, Kim Y S, Lee H H. Blue photoluminescence from in situ Cu-

doped porous silicon[J]. J Appl Phys, 2002, 91: 10206-10208.

- [25] Chen C H, Chen Y F. Strong and stable visible luminescence from Au-passivated porous silicon[J]. Appl Phys Lett, 1999, 75(17): 2560-2562.
- [26] Filippov V V, Pershukovich P P, Kuznetsova V V, et al. Photoluminescence excitation properties of porous silicon with and without Er³⁺-Yb³⁺-containing complex[J]. J Lumines, 2002, 99(3): 185-195.
- [27] Li Gubo, Hou Xiao-yuan, Yuan Shuai, et al. Passivation of light-emitting porous silicon by rapid thermal treatment in NH₃[J]. Journal of Applied Physics, 1996, 80: 105967-105970.
- [28] 章小鸽,张俊全,张大全,等.硅及其氧化物电化学[M].北京:化学工业出版社,2004:387. ■