



脑机接口技术中植入式神经电极的发展与挑战

田雅洁, 王安河, 荆雅峰, 白硕*

中国科学院过程工程研究所, 生物药制备与递送全国重点实验室, 北京 100190

*通讯作者, E-mail: baishuo@ipe.ac.cn

收稿日期: 2025-03-31; 接受日期: 2025-06-06; 网络版发表日期: 2025-06-10

中国科学院战略性先导科技专项(编号: XDB0520300)和国家自然科学基金(编号: 22407126, 22277121)资助项目

摘要 脑机接口为人脑功能研究和人机智能交互提供了重要方法, 开辟了具身智能时代生命科学与信息技术交融的新战场. 植入式神经电极作为神经元与电子设备之间的直接通讯工具, 能够在细胞尺度上记录和调制神经活动, 具有信号范围广、空间分辨率高、易于实现复杂控制等突出优势. 然而, 植入过程中的组织损伤以及组织和接口之间的机械错配等问题严重限制了神经电极的长期稳定交互功能, 迫使其从最初的刚性硅基逐渐变得柔性、可拉伸甚至规定时间内可降解. 本文综述了脑机接口技术中植入式神经电极的发展历程和研究进展, 从材料和器件角度重点介绍了具有低异物反应的神经电极的制备策略, 并讨论了植入式神经电极未来的发展趋势和可能面临的挑战.

关键词 脑机接口, 植入式神经电极, 长期稳定性

1 引言

自发现大脑中的电信号以来, 人们一直在不断寻找破译大脑思维过程的方法. 脑机接口(brain-computer interface, BCI)通过神经电极识别大脑在思维过程中产生的多种电信号, 不依赖于传统外周神经到肌肉的输出通路, 而是在大脑和计算机或其他电子设备之间建立全新的非肌肉通道, 从而使信息的无障碍交互和控制成为可能^[1]. 脑机接口技术的核心目标是了解机体复杂行为背后的神经回路机制并通过反向输出以实现机体功能的替代、补充、改善或增强^[2]. 其研究内容主要包括电极制造、信号采集、信号处理和神经回路调控等, 涉及微电子学、材料学、神经科学以及计

算机科学的多重交叉^[3].

脑机接口技术通过神经电极采集和调控脑电信号, 如头皮脑电(EEG)、皮质脑电(ECoG)、局部场电位(LFP)以及神经元动作电位(spike)等. 不同脑电信号具有不同的时空尺度、信噪比和使用场景. 根据侵入程度的不同, 神经电极分为非植入式和植入式两种. EEG作为信号源时通常由置于头皮表面的接触式神经电极采集, 这种情况无需开颅, 属于非植入式; ECoG、LFP以及Spike则需要通过开颅手术将电极贴附于大脑皮层表面或者直接插入特定区域, 属于植入式. 非植入式神经电极成本较低、安全无创, 且极易开展大规模阵列式交互. 但由于头皮、头骨和硬脑膜的低通滤波功能, 其时空分辨率较低, 信号容易发生扭曲失真, 难

引用格式: Tian Y, Wang A, Jing Y, Bai S. Development and challenges of implantable neural electrodes in brain-computer interface technology. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 1401–1413, doi: 10.1360/SSC-2025-0107

以对神经活动和神经回路进行精细监测和复杂调控^[4]。而植入式神经电极通过与脑组织中的神经元紧密接触,能够准确地将细胞外离子电流转换成电信号,具有信号频率范围广、时空分辨率高、易于实现对神经活动和神经回路的精细监测和复杂调控等众多优点^[5]。2021年,北京天坛医院认知神经病学中心^[6]利用深脑植入式神经电极对数名重度阿尔茨海默病患者进行了双侧Meynert基底核的程式刺激,有效提高了患者的认知水平。2025年,加州大学旧金山分校^[7]通过皮层植入式神经电极,成功使四肢完全瘫痪的患者通过意念自由控制机械手臂来拿起、放下以及移动物体。并通过传感器记录的脑电信号来训练AI模型,使该模型能够适应神经回路随时间发生的微小变化。即使使用过程中设备性能下降,在短暂调整和校准后该设备仍然可以继续使用。因此,从长远角度看,植入式神经电极更加符合未来脑机接口的发展方向。

要想实现复杂的脑机接口功能,必须在单个神经元尺度上对大脑中所涉及的电生理信号进行量化,这就需要植入式神经电极具有很高的时间和空间分辨率。更精确、更详细和更长期的信号交互是当前植入式神经电极发展的首要目标^[8]。目前,市面上植入式神经电极的制造仍以传统电子材料为主,如金属、无机半导体和碳基材料等。为减小因神经电极与脑组织力学性能错配而引发的信号缺失问题^[9],研究人员一方面通过修改电极结构来制造尺寸更小、厚度更薄的微型化神经电极,并在此基础上通过修饰生物-机械界面来改善其电子学特性^[10];另一方面致力于开发具有低模量、可拉伸、可降解、高生物兼容以及易于功能化(如导电、黏附、自愈合等)的新材料作为电极基底层和导电层^[11]。本综述聚焦于植入式神经电极,首先介绍了神经电极植入后脑组织的基本生物学反应,随后从柔性化、可拉伸、可降解三个方面阐述了植入式神经电极的发展历程和最新的研究动态,最后从高密度、多模态以及生物杂化三个方面分析了植入式神经电极目前的发展趋势和可能面临的挑战,并对其未来发展进行了展望。

2 神经电极植入引发的脑组织生物学反应

与人体其他组织相比,脑组织是最柔软、最脆弱的组织之一。理论上,脑脊液可以为脑组织提供一定

程度的应力和应变消散,但其却具有令人惊讶的机械感知力,无论在体外还是体内,脑组织中的小胶质细胞、星形胶质细胞等初级胶质细胞群对机械扰动都非常敏感^[12]。因此,神经电极入脑时不可避免地会对脑组织造成损伤。这种损伤主要涉及异物反应,当神经电极入体后,异物的引入首先引发机体的急性免疫反应,具体表现为:植入部位血脑屏障突然破裂,血液中的红细胞和血浆蛋白瞬间涌入脑内,致使大脑中的活性氧和活性氮含量大幅增加,氧化神经元的脂质以及蛋白,严重损伤脑部环境。同时,脑组织中的巨噬细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞等被依次激活。随后,异物反应逐渐进入慢性阶段,此时活化的巨噬细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞不断增殖,并开始形成髓鞘包裹电极,逐步增加接触点和神经元之间的距离,限制离子和神经递质的流动,从而造成电极交互信号在短期内大幅减弱甚至丢失^[13]。整个异物反应周期约为2~3个月,其中急性免疫反应由植入过程引发,与电极植入足迹的大小呈正相关,植入足迹越大,血脑屏障和脑组织受损程度越大,急性免疫反应越大^[14];而慢性免疫反应由电极与脑组织之间的相对运动引发,与电极切割脑组织的范围呈正相关,电极与脑组织之间力学性质差异越大,切割范围越大,慢性免疫反应越大^[15]。由此可见,降低异物反应是材料制备、电极设计以及植入方式的综合考量。

3 植入式神经电极的发展历程与研究动态

18世纪末,意大利物理学家Luigi Galvani提出了“生物电流”的概念,启发了人们对于神经信号传递和电生理活动的深入研究,为神经科学领域的发展奠定了基础。植入式神经电极作为一种可以在体内捕获生物电信号并将电脉冲传递到局部脑区的先进工具,不仅在探索阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、抑郁症等神经系统性疾病的潜在机制方面具有巨大潜力,同时在恢复残疾患者的感知觉或功能性运动控制方面显示出广阔的应用前景。理想的植入式神经电极应高度适配脑组织天然的软弹特性以降低植入后的异物反应;并在特定条件下(如癫痫发作)具有一定的拉伸性;同时在规定时间内可控降解以降低二次取出的手术风险。为实现上述目标,近年来,植入式神经电极在柔性化、可拉伸以及可降解方面进行了快速迭代。

3.1 柔性植入式神经电极

早期的植入式神经电极主要基于刚性材料制备, 在以硅材料为基础的电极阵列中, 犹他电极(Utah electrode)极具代表性. Utah电极采用真空处理和机械抛光工艺获得平整的硅表面, 通过在硅针尖端区域沉积金属材料形成导电接触点, 并使用聚酰亚胺(PI)对针体其他部分进行封装^[16]. 2000年, Branner及其研究团队^[17]将 10×10 的Utah电极植入猫的坐骨神经, 以监测植入前后动作电位的变化, 发现 $1 \sim 10 \mu\text{A}$ 的电流强度可有效刺激猫的肌肉收缩. 为提升电刺激的稳定性, 2001年, Branner等^[18]进一步将Utah电极的传统平面结构优化为长度不一的三维排列, 显著提高了电极与神经元之间的接触效率, 为神经假体应用提供了可靠的解决方案. 然而, 对于视网膜等球形组织结构, 无论是平面结构还是长度不一的Utah电极, 都会在阵列与目标组织之间形成缝隙, 从而降低电极-组织之间的耦合效率. Bhandari团队^[19]为突破这一技术瓶颈开发了可变深度切割工艺, 制备了密度为 6.25 个/ mm^2 , 长度范围 $0.5 \sim 1.5$ mm的弧形Utah电极阵列. 该技术可构建具有复杂三维几何特征的神经接口器件, 实现了电极与不同形状组织的精确贴合. 但Utah电极超高的杨氏模量与柔软的脑组织之间具有严重的机械错配, 强烈的机械扰动极易造成电极短期内快速失活. 为尽可能降低机体异物反应, 延长电极使用寿命, 后续的植入式神经电极快速朝着柔性化方向发展. 目前, 电极柔性化的方式主要可以归纳为两类: (1) 基于减小刚性材料尺寸的结构柔性化. 例如, 将金属、碳纤维、PI或半导体等刚性材料加工至亚微米级别, 从而降低神经电极的弯曲刚度, 实现神经电极的柔性化; (2) 制备材料的本征柔性化. 例如, 通过使用柔性凝胶材料作为基层和导电层, 从而降低神经电极的力学强度, 实现神经电极的柔性化.

3.1.1 结构柔性化

在电极结构柔性化方面, 2012年, 密歇根大学的Kozai团队^[20]开发了聚对二甲苯绝缘薄膜封装的碳纤维复合电极. 该电极碳纤维内芯直径约 $7 \mu\text{m}$, 厚度约 800 nm, 整体尺寸比传统神经电极小1个数量级, 能够显著降低神经电极在植入过程中引发的组织损伤. 同时, 柔韧的力学特性也比传统刚性电极更加适配脑组

织. 因此, 该碳纤维电极能够在活体电生理实验中长期准确记录神经元的放电活动. 2017年, 德克萨斯大学进一步基于碳纤维材料开发了当时所有报道中尺寸最小的柔性神经电极. 其单通道宽 $10 \mu\text{m}$, 总厚 $1 \mu\text{m}$, 尺寸与神经元相当, 且具有极佳的柔韧性, 植入后几乎无慢性神经元退化和星形胶质细胞瘢痕化的出现(图1a)^[21]. 2019年, 哈佛大学以SU-8聚合物为衬底制备了单通道宽度仅 2 或 $4 \mu\text{m}$, 总厚 $0.9 \mu\text{m}$, 形态仿神经网络的 16 通道柔性神经电极. 植入后可与脑组织形成无缝互穿界面, 在近乎天然的脑部状态下稳定记录单个神经元的电生理活动长达 3 个月(图1b)^[22]. 2022年, 中国科学院国家纳米中心方英团队^[23]基于PI材料制备了 120 通道的高密度金纳米膜电极, 以构建紧密贴合的神经界面, 完成大范围神经活动的长期跟踪. 该金纳米膜电极为尺寸 $3 \times 25 \mu\text{m}$ 、厚度 $2 \sim 3 \mu\text{m}$ 的矩形阵列, 植入小鼠大脑后可以在几个月内对相同神经元群进行稳定跟踪(图1c). 2024年, Yang等^[24]利用晶圆级微纳加工技术实现了对PI材质金属电极的高通量制造, 在毫米级电极尺寸上拥有数千通道, 可以对大鼠皮层脑电信号进行长达 105 周的稳定记录(图1d). 在最近的研究中, 中国科学院深圳先进院脑认知与脑疾病研究所都展宏团队^[25]采用两步固化湿法纺丝工艺开发了基于 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{MXen}$ 的新型微尺度纤维电极MPP. 该MPP纤维电极直径约为 $30 \mu\text{m}$, 不仅具有优异的柔韧性, 而且具有低的界面阻抗、高的阴极电荷存储量(CSCc)、高的电荷注入量(CIC)以及强大的电化学稳定性和生物相容性, 能够实现信号保真度和刺激效率的大幅提高, 在脑电、肌电、心电、皮层记录和丘脑底核深部脑刺激实验中均表现出色. 由此可见, 将刚性材料加工至亚微米级是制备柔性植入式神经电极的有效方式之一. 而PI作为目前应用最为广泛的基底材料, 尽管已经拥有低的介电常数和高的拉伸断裂强度, 但对于千通道以上的高密度神经电极来说, 通道间的电容耦合问题依旧不容忽视. 目前新兴的氟化PI以氟化乙烯丙烯为填料, 可以显著降低纯PI的介电常数, 更加有利于高密度神经电极封装^[26].

然而, 微型化会增加神经电极的界面阻抗, 降低电极信噪比(SNR), 从而显著影响交互信号的质量. 对电极接触点处进行纳米材料修饰是目前减小界面阻抗的主流选择, 修饰方式主要包括物理/化学气相沉积、电化学沉积和离子注入, 修饰材料主要包括Pt-Ir、Au等

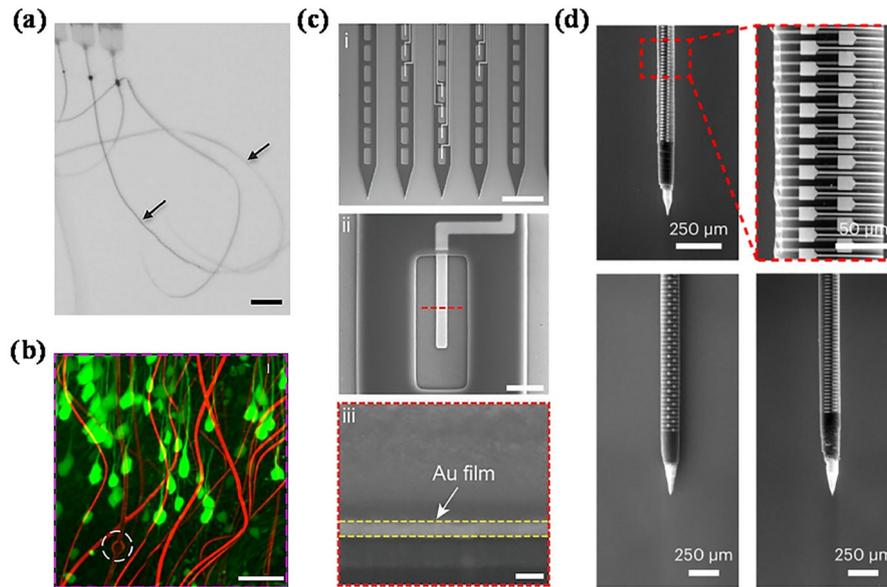


图 1 (网络版彩图) (a) 悬浮在水相中的多个碳纤维电极(比例尺为100 μm); (b) 以SU-8聚合物为衬底的仿神经元电极(比例尺为50 μm); (c) 以PI为衬底的金纳米膜电极(比例尺为: (i) 100 μm, (ii) 10 μm, (iii) 100 nm); (d) 微型化1024通道柔性PI电极
Figure 1 (Color online) (a) Multiple carbon fiber electrodes suspended in the aqueous phase (Scale bar: 100 μm); (b) neuron-like electrodes with SU-8 polymer as the substrate (Scale bar: 50 μm); (c) gold nanofilm electrodes with PI as the substrate (Scale bars: (i) 100 μm, (ii) 10 μm, and (iii) 100 nm); (d) a 1024-channel flexible PI electrode with miniaturized size.

贵金属以及聚3,4-乙烯二氧噻吩(PEDOT)、聚苯胺(PANI)、聚吡咯(PPy)、碳纳米管(CNTs)、氧化石墨烯(GO)等非金属聚合物^[27-29]。Pt-Ir和Au作为最常见的金属接触点其改性主要集中在表面三维结构上。研究人员通常采用电化学沉积的方式将Pt-Ir和Au沉积在电极表面以获得复杂的纳米结构,从而大幅提高接触点处的比表面积,降低神经电极的界面阻抗。例如,Woo等^[30]将不同尺度的Au纳米颗粒以分层结构沉积在微电极表面(图2a)。电化学阻抗谱分析表明,与未修饰的微电极相比,Au分级纳米结构修饰后的电极阻抗在整个频率范围内降低了 $10^1\sim 10^2$ 个数量级。大鼠神经信号采集结果表明,与未修饰的微电极相比,Au分级纳米结构修饰后的电极信噪比提高了约9.79 dB。Chen等^[31]以PI薄膜为基底,以化学气相沉积的CNTs层为接触界面制造柔性微电极阵列,将电极阻抗和电荷转移能力提高了6倍以上(图2b)。Cicoira团队^[32]表示乙腈的高极性可以显著降低阳离子偶联步骤中的库仑斥力,减少PEDOT聚合过程中的电子缺陷,因此电沉积在乙腈中的PEDOT薄膜通常具有优异的电化学性能和独特的多孔结构。Vara等^[33]在电极表面电沉积了马来酸掺杂的PEDOT:PSS聚合物(PEDOT:PSS-co-MA),显著

提高了碳纳米纤维电极的信号记录能力,并使SNR翻了一番。Lee等^[34]在神经电极表面沉积了GO掺杂的PEDOT:PSS聚合物(PEDOT:PSS/GO),修饰后的神经电极在阻抗、电荷存储量、电荷注入极限以及耐久性方面远高于无GO掺杂的PEDOT:PSS修饰电极以及未修饰的裸金电极。同时,PC12细胞实验表明PEDOT:PSS/GO聚合物不仅具有良好的细胞相容性,而且能够调节特定蛋白(如GAP-43)的基因表达,从而有利于轴突再生并增强细胞间通讯。类似的,Chen等^[35]在神经电极表面沉积了CNTs掺杂的PEDOT聚合物涂层(PEDOT/CNTs)。该PEDOT/CNTs涂层具有显著的纳米隧道结构,与未修饰的裸金电极相比,其在1 kHz处的交流阻抗降低到原来的1/50,界面附着力提高了约1.5倍(图2c)。此外,体外神经元培养实验表明,PEDOT/CNTs涂层能够与神经元之间形成紧密接触,因此在急性神经记录过程中能够捕获对噪声低敏感的高保真神经信号,并显示了通过机械和热刺激精确解码感觉信息的潜力。Deng等^[36]利用带负电荷的GO片与带正电荷的吡咯阳离子自由基和PPy之间的静电相互作用,通过电化学沉积的方式在神经电极上制备了PPy/GO复合膜,发现电解液中的GO含量和沉积电荷密度均会

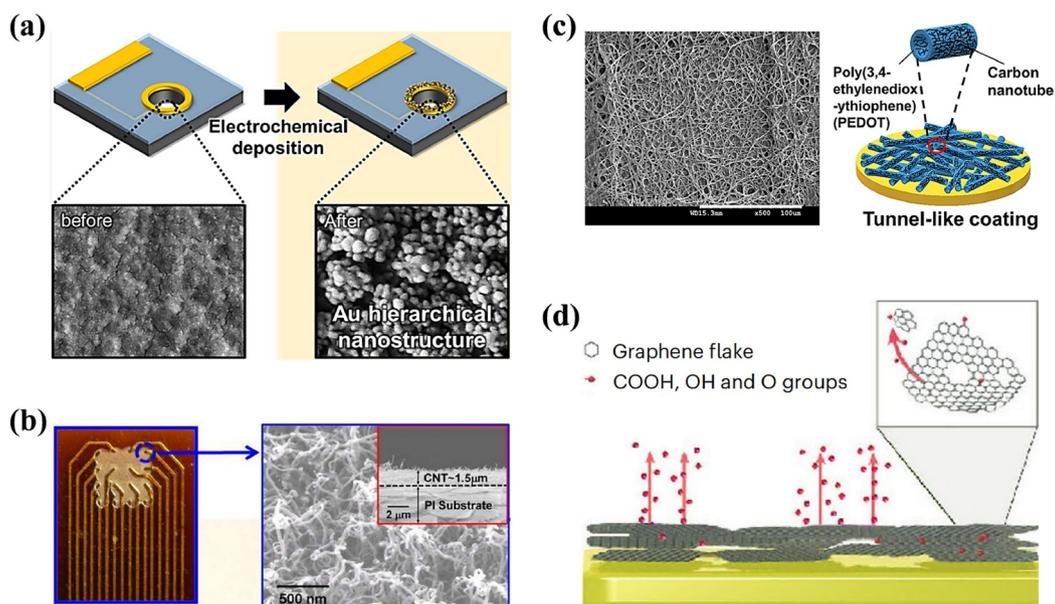


图2 (网络版彩图) (a) Au纳米颗粒分层修饰; (b) CNTs涂层修饰; (c) CNTs掺杂的PEDOT聚合物涂层修饰; (d) 多孔石墨烯薄膜修饰

Figure 2 (Color online) (a) Layered modification of Au nanoparticles; (b) CNTs coating modification; (c) modification of PEDOT polymer coating doped with CNTs; (d) modification of porous graphene films.

影响PPy/GO涂层的微结构。与纯PPy涂层相比, PPy/GO涂层具有微米级的凸起和更高的表面粗糙度, 因此在电化学阻抗和循环伏安测试中表现出更低的阻抗和更高的电荷存储容量。2024年, Garrido团队^[37]以PI为基底制备了64通道的ECoG超薄微型神经电极, 并提出了一种纳米级多孔石墨烯薄膜修饰技术。该技术首先采用多孔膜对氧化石墨烯薄片的水溶液进行真空过滤, 然后将独立的氧化石墨烯薄片转移至神经电极的接触点上, 采用水热还原法制备了微米厚的多孔石墨烯薄膜(图2d)。该多孔薄膜具有超高的比表面积, 单位表面积电容高达 10 mF/cm^2 , 是无孔石墨烯电极的 10^4 倍, 使直径仅 $25 \mu\text{m}$ 的神经电极在 1 kHz 处的交流阻抗降至 $25 \text{ k}\Omega$, 并能够在数百万脉冲下提供高电荷密度刺激($3\sim 5 \text{ mC/cm}^2$)。脑内记录和刺激实验进一步表明了该电极的高保真性(LFP信噪比 $>0 \text{ dB}$)、低电流阈值($<100 \mu\text{A}$)和高选择性(>0.8), 充分展示了多孔石墨烯作为高精度和高分辨率神经接口的潜力。综上所述, 通过纳米材料修饰, 基于传统刚性材料的微型化神经电极能够兼具柔性化和高电荷传输的特性。并且由于刚性材料对微电子加工工艺具有广泛兼容性, 因此这种组合方式所制备的神经电极通常具有高集成、高精

度、高时空分辨的显著优势, 高度符合脑机接口更精确、更详细、更长期的临床技术需求。不足之处在于制造工艺较为繁杂且对加工设备要求较高。

值得注意的是, 神经电极表面的亲疏水性、电荷分布等化学特性同样显著影响电极入体后异物反应的强弱, 从而进一步影响信号交互的长期稳定性。但对于尺寸微型化的神经电极来说, 其所造成的异物反应是极小的, 相比与异物反应, 由小尺寸引发的阻抗大幅增加更为关键。因此这里主要阐述了微型化神经电极的电学特性优化, 而非电极表面的抗污以及抗蛋白吸附问题。

3.1.2 本征柔性化

开发本征柔性材料是神经电极柔性化的另一个重要方式。在过去的数十年里, 研究人员开发了许多基于柔性神经电极概念的新材料, 以最大限度地减少电极与脑组织之间的力学错配, 如环氧树脂、聚二甲基硅氧烷(PDMS)、聚氨酯(PU)等。然而这些材料通常是绝缘的, 这意味着它们只能用于基底封装。2025年, 苏黎世联邦理工学院的Ruff团队^[38]基于PDMS开发了总宽仅 4 mm 的ECoG生物混合神经接口(图3a)。该接口将高

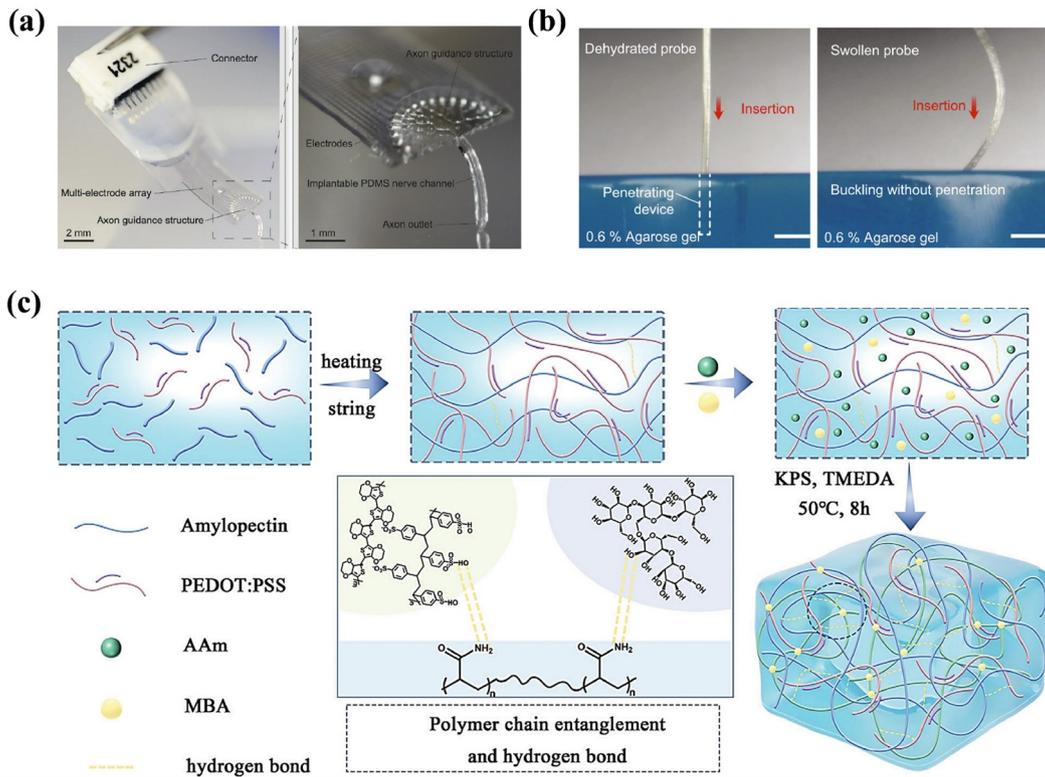


图3 (网络版彩图) (a) 基于PDMS的植入式生物混合神经接口; (b) 脱水和吸水肿胀的PAAm-Alg水凝胶基质混合探针(比例尺为1 mm); (c) 支链淀粉诱导的PEDOT凝胶电极制备示意图

Figure 3 (Color online) (a) The implantable biohybrid neural interface with a PDMS based nerve channel; (b) PAAm-Alg hydrogel matrix hybrid probe for dehydration and swelling due to water absorption (Scale bars: 1 mm); (c) schematic diagram of the preparation of PEDOT gel electrode induced by amylopectin.

密度神经电极与精细排列的微流控轴突引导系统相结合, 在轴突引导系统内部接种神经团以促进神经结构的发育, 旨在以神经细胞为媒介, 通过外置神经电极实现对脑组织靶向刺激的目的。水凝胶属于高含水量三维网状材料, 具有与软组织类似的结构, 通过合理的分子设计, 水凝胶可以获得与脑组织接近的力学及生物学性能。此外, 通过功能分子掺杂或修饰, 还能赋予水凝胶导电、黏附、自愈合、形状记忆、刺激响应等多种功能, 不仅可以作为电极基底材料, 还可以替代金、铂、铜等传统材料作为导电层使用, 比环氧树脂、PDMS、PU等材料更具优势, 因而在电子皮肤、可穿戴和可植入器件领域获得了广泛关注。2021年, 美国麻省理工学院的赵选贺与Anikeeva团队^[39]提出了一种多功能水凝胶混合探针技术。该探针由光波导、微电极和微流体通道纤维共同集成, 采用厚度为25 μm 的聚(丙烯酸酰胺)海藻酸(PAAm-Alg)水凝胶作为

封装层。该水凝胶在体外干燥状态下可以提供足够的机械强度, 确保探针能够顺利植入特定脑区, 入脑后则迅速吸水变软, 重新恢复与脑组织相似的力学性能, 从而最大限度地减小植入时的组织损伤和植入后的机械错配, 显著降低了机体的异物反应, 获得了长达6个月的稳定信号交互(图3b)。2022年, 西南交通大学提出了一种基于双键多巴胺限域的聚3,4-乙烯二氧噻吩导电纳米颗粒(dPEDOTNPs), 并将其引入到卡拉胶-聚多巴胺-聚丙烯酰胺(CA-PDA-PAM)互穿的水凝胶网络中, 获得了同时具有柔性、组织黏附性和免疫逃逸性的导电水凝胶, 并将该凝胶与PI衬底相结合, 制备了能与脑组织紧密贴合的柔性ECoG电极^[40]。2025年, 中国科学院长春应用化学所张强团队^[41]通过使用支链淀粉诱导PEDOT分子链定向重排制备了可与脑组织形成柔韧界面的植入式水凝胶探针(图3c), 有效提高了探针的灵敏度和生物相容性, 使得该水凝胶探针能

够连续记录深部脑电信号长达8周, 并利用该水凝胶探针在中风大鼠的初级运动皮层处进行了神经信号监测和调节, 显著减少了大鼠脑梗死的面积, 同时有效促进了突触重组, 恢复了中风大鼠的运动功能. 由此可见, 基于水凝胶材料制备的植入式柔性神经电极在电学、力学等关键特性调控方面具有显著优势. 但凝胶基材料通常具有一定的溶胀性, 因此在电极植入前应对其进行抗溶胀或预溶胀处理, 以降低颅内压增高的风险.

3.2 可拉伸植入式神经电极

植入式神经电极的柔性化有效降低了机体的异物反应, 极大延长了神经电极信号交互的长期稳定性, 实现了植入物与脑组织界面之间的稳定互联. 但除了柔性之外, 脑组织还极具黏弹性, 当脑组织与电极之间发生较为激烈的相对运动时, 神经电极极易被拉伸, 这点对ECoG电极来说尤为明显. 因此, 研究人员进一步设计了可拉伸的植入式神经电极以匹配脑组织与电极之间的相对运动, 其制备策略主要包括拉伸结构设计和拉伸材料研发两种(图4).

3.2.1 拉伸结构设计

拉伸结构设计分为“结构工程设计”和“微裂纹结

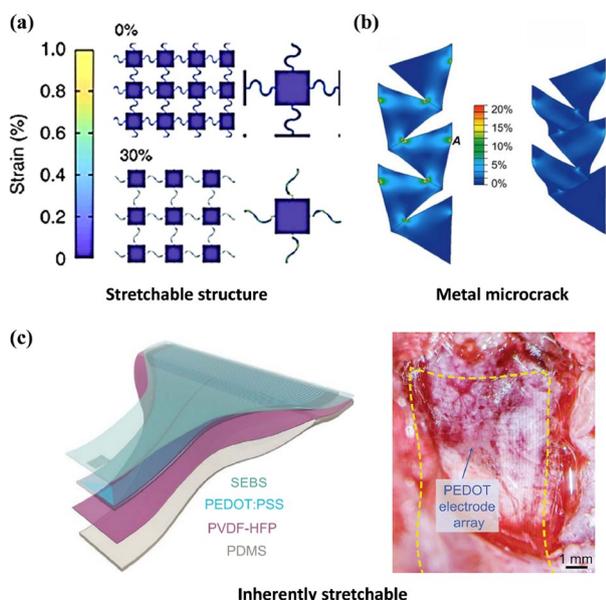


图4 (网络版彩图)可拉伸神经电极代表性制造方法。(a) 结构工程法; (b) 金属微裂纹法; (c) 开发本征可拉伸材料

Figure 4 (Color online) The representative manufacturing method of stretchable nerve electrodes. (a) Structure engineering; (b) metallic microcracks; (c) inherently stretchable materials.

构设计”两种. “结构工程设计”的重点在于设计神经电极的可拉伸结构. 目前常见的可拉伸结构包括蛇形结构、拱形结构、折纸结构等^[42]. “结构工程设计”主要利用成熟的微电子制造技术和具有良好封装能力的塑料聚合物材料, 因此基于该方法的可拉伸神经电极通常具有良好的机械稳定性和应变敏感性. 但其制造过程相对复杂, 并且在电极可拉伸性和阵列密度之间需要权衡. “微裂纹结构设计”主要针对金属材料用作导电层的情况. 通常情况下, 金、铝和铜等金属的拉伸范围约在1%~2%. 但当纳米级厚的金属薄膜被蒸发到苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯(SEBS)等弹性基材上时, 由于金属和聚合物之间热系数差异均较大, 金属薄膜表面往往会形成微裂纹. 当神经电极处于拉伸状态下时, 这些微裂纹可以随着电极应变伸展, 从而保留其电学特性^[43]. 基于“微裂纹结构设计”制备的可拉伸神经电极工艺简单, 但受微裂纹尺寸的限制, 神经电极的拉伸率通常仅为数百微米, 且拉伸时电极阻抗的增加不可忽略, 因此不适合大形变的应用场景.

3.2.2 拉伸材料开发

开发本征可拉伸材料是可拉伸神经电极制备的重要途径, 包括用于基底封装的绝缘弹性体以及用于导电层制备的可拉伸导电聚合物、液态金属(EGaIn、共晶镓-铟、75 wt% Ga和25 wt% In)等^[44]. 这些材料通常适用于旋涂、丝网印刷、喷墨印刷、3D打印等溶液加工工艺^[45]. Dong等^[46]采用丝网印刷工艺开发了基于液态金属-PDMS的可拉伸电极阵列SEA. 该电极阵列分辨率为50 μm , 通过掩模版旋涂10 μm 厚的PDMS作为钝化层以减缓液态金属入体后的氧化速率. 测试结果表明, 其在约108%的应变下能够保持稳定的电气性能和柔顺的机械性能, 并且可以自发与大脑表面形成共形接触, 对不同癫痫发作状态下的ECoG信号提供实时监测. 但基于溶液加工的电子器件分辨率通常不高, 并且导电聚合物的阻抗通常会随拉伸应变的增大而增大^[47]. 虽然液态金属由于流体特性而对拉伸应变不敏感, 但也存在着显著的技术挑战, 如适用于高通量集成的制造工艺、可靠的封装方法、长期的体内稳定性以及在体液中的氧化钝化问题等^[48]. Kwon等^[49]利用直径51~250 μm 的PI软管以及尖端电沉积铂纳米团簇的方式来封装基于液态金属的植入式神经电极. Lim等^[50]则展示了在液态金属电极表面沉积

[聚(3,4-乙烯二氧噻吩):四氟硼酸盐PEDOT:BF₄]导电聚合物以提高电极生物和化学稳定性的策略。实验结果表明,与没有PEDOT:BF₄沉积的液态金属电极相比,PEDOT:BF₄层的存在至少可以成功保护液态金属电极在一个月内免受生理条件的腐蚀。2024年,南方科技大学以不同聚合物聚己内酯(PCL)、聚乙烯醇缩丁醛(PVB)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SBS)和聚氨酯(PU)为基底,以液态金属为导电层,采用微流体通道技术制备了具有高分辨率(~30 μm)和出色拉伸性(~600%)的8通道植入式神经电极。该电极显示了与大鼠原代神经元以及脑组织良好的生物相容性(~8周),并且在在大鼠癫痫样震颤期间能够与目标皮质表面形成紧密贴合,无任何滑动和分层现象,从而稳定记录了大鼠静息期和癫痫发作期的ECoG信号^[51]。2022年,为获得高通道数和高分辨率的可拉伸神经电极,北京天坛医院神经外科联合斯坦福大学化学工程系鲍哲南教授以及天津大学化学系胡文平教授^[52],创新性地采用导电聚合物拓扑超分子网络的新策略研发了本征可拉伸神经电极。该神经电极在2 μm的加工尺度下仍能保持高拉伸和高导电的特征,实现了可拉伸有机电子器件领域的重大突破。基于柔性优势,该电极能紧密贴合脑组织中的各种不规则部位;基于可拉伸优势,该电极能适应术中各种类型的器械牵拉和器械扭转等操作;基于高导电和高分辨优势,该电极能精准捕捉到单个神经元的脑电信号,并且以“热图”的形式快速且准确地勾勒出脑干神经核团,在神经传导束和肿瘤功能边界分析方面具有重要的临床转化价值。Park等^[53]则开发了一种神经黏合型可拉伸电极NSE。该NSE电极由自修复聚合物PDMS-MPU_{0.4}-IU_{0.6}、Au纳米膜以及一种模仿贻贝黏性的海藻酸盐-硼酸湿黏附水凝胶薄膜(Alg-BA)组成,在完全包裹大鼠坐骨神经后能够实现瞬时黏合和约100%的拉伸应变。尽管可拉伸神经电极在应对脑组织黏弹的力学特性中展示出了显著优势,但其若想在自然的组织形变下被拉伸,则需要极低的杨氏模量和超高的可拉伸性,这对拉伸材料研发和高精度加工技术来说都是需要进一步突破的。

3.3 可降解植入式神经电极

采用减薄刚性材料厚度的方式可以显著提高电极的弯曲刚度,从而使其与脑组织形成无缝贴合。但目前临床适用的植入式神经电极厚度均大于10 μm,凝胶

电极或者可拉伸电极的厚度甚至更大。在传统设计中,使用具有一定几何形状且厚度小于10 μm的超薄电极通常是不切实际的,因为薄膜或者细丝在脱模和植入过程中不足以达到自支撑状态,从而在实际应用中难以操作^[54]。此外,神经电极在完成神经信号监测或者神经回路调控后通常需要二次手术取出,不仅增加了患者的生理痛苦,还增加了手术相关风险。因此,规定时间内能够在体内无痕消除的可降解植入式神经电极逐渐引发关注。这种可降解器件的制备关键在于开发可降解的生物医用材料,包括电介质、导体和半导体。例如,用于基底封装的聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚乙二醇(PEG)、丝素蛋白等聚合物^[55],用于导电电路制备的Au、Mg、Mo、W等金属材料,以及高掺杂硅和SiO₂等无机材料^[56]。2010年,伊利诺斯大学的Kim团队^[57]率先研制了以丝素蛋白为加固基底的PI薄膜电极。该薄膜电极为5×6的网格状结构,厚度约2.5 μm,电极点尺寸500×500 μm。具有一定硬度的丝素蛋白基底不仅可以在制备和植入过程中提供足够的支撑强度,而且可以在植入脑组织后逐渐降解,使网状的薄膜电极紧密贴合在玻璃半球和大脑组织皮层沟回表面,有效提高了信号采集的精确度。研究表明,丝素蛋白的降解速率与其分子量、分子结构、结晶度(即β折叠的含量)、固体形态、制备工艺以及植入部位的理化环境均密切相关。相同条件下,丝素蛋白结晶度越高,降解速率越慢^[58]。例如,2022年图卢兹第三大学Maziz团队^[59]将丝素蛋白与聚对二甲苯相结合,制备了基于丝素蛋白-聚对二甲苯双分子层超薄柔性神经电极(图5a)。该电极包含4个直径为40 μm的接触点,通过延长丝素蛋白在甲醇中的浸泡时间来增加其β折叠的含量,从而有效调控了电极在体外的植入硬度和在体内的降解时间,成功将厚度仅4 μm的超薄电极精准植入了特定脑区,并在规定时间内有效记录了小鼠癫痫急性发作期的高保真场电位以及单一动作电位。2023年,中国电子科技大学的研究人员^[60]使用PLGA和PVA作为基底封装材料,PEDOT:PSS作为导电通道制备了超薄、柔软、可降解的百通道ECoG电极(图5b)。PLGA和PVA均为美国食品药品监督管理局(FDA)获批材料,不仅降解速率可以通过结晶度和交联度进行预测,而且降解后炎症反应较小^[61]。该神经电极总厚15 μm,重99.3 mg,尺寸8×8 mm²,电路部分采用有机电学晶

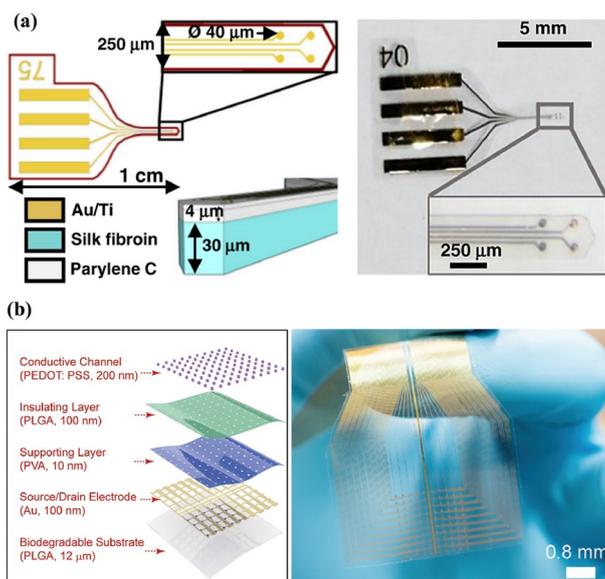


图 5 (网络版彩图) (a) 丝素蛋白-聚对二甲苯可降解神经电极; (b) 具有高时空分辨率的可降解 ECoG 神经电极

Figure 5 (Color online) (a) SF-poly-p-xylylene degradable nerve electrode; (b) degradable ECoG neural electrode with high spatial and temporal resolution.

体管(OECT)网络, 具有1.42 ms和20 μm的高时空分辨率, 信噪比高达37 dB, 能够连续高保真地执行神经信号映射功能. 该神经电极在90°C的磷酸盐缓冲溶液(PBS)中仅需4 h即可将完整的神经电极降解成可以被人体吸收或排出的微纳米颗粒. 生理条件下, 神经电极降解动力学数据表明整个神经电极的降解过程约为3个月, 且呈现前慢后快的非线性特征. 前7天内, PLGA、PLGA/PVA/PLGA以及PEDOT:PSS的降解速率分别约为0.6 wt%/天、0.11 wt%/天、5.33 μg/天, Au的降解速率约为0.88~1.74 μg/L. 这种降解时间可预测的高通道植入式神经电极可以对大脑皮层表面的各种脑电活动情况进行实时监测, 如麻醉、癫痫发作和电刺激等, 但与预测降解时间相比, 调控降解时间的难度对植入式神经电极来说更高. 此外, 对于包含后端接口在内的全包覆型可降解电子器件来说, 无线可降解供能设备的开发同样重要.

4 植入式神经电极的发展趋势与挑战

迄今为止, 植入式神经电极已在柔性化、可拉伸和可降解方面取得了一系列出色的研究进展. 在此基础上, 为了获得更全面、更精准、更长期和更多维度的脑电活动信息, 植入式神经电极进一步展现出了高

密度、多模态和生物杂化的发展趋势.

4.1 高密度

高密度是植入式神经电极的第一个发展趋势. 神经回路功能研究对于破译大脑各区域之间功能联系和理解脑功能障碍机制至关重要. 但脑组织中的神经元数量多达860亿个, 现有电极的集成密度想要实现对规模如此巨大的神经元活动的同步记录是远远不够的. 即使商用Precision Neuroscience的Layer 7超薄电极阵列, 在拇指指甲大小的面积上也仅能排布数千量级的电极通道数, 亟需借助类似集成电路的制造工艺来大幅提高神经电极的集成带宽. 相对于神经电极通道数的大幅增加, 更大的挑战来自于当具有万亿通道的神经电极制造成为现实时, 高密度电极的导线部分如何有效排布, 超薄或弹性基底材料如何与后续的FPC或PCB电路部分可靠连接, 大量的神经信号如何实现准确的滤波、放大和模数转换, 后端软件部分如何进行庞大的实时数据传输和算法处理.

4.2 多模态

植入式神经电极的第二个发展趋势是多模态. 现有植入式神经电极大部分集中在信号记录和刺激调制两方面, 但神经回路的信号传递不仅局限于电信号, 还

伴随一系列化学信号的变化, 包括氧气、一氧化氮、离子(如钙、钾、钠)、神经递质(如多巴胺、乙酰胆碱、五羟色胺)等。近年来, 各种荧光分子和蛋白技术的发展使研究人员可以对各种化学分子进行特异性标记, 并进行高灵敏度和高选择性成像。例如, 运用氧敏感的磷光分子结合荧光记录的方法可对脑组织氧分压进行动态监测^[62]; 开发基于G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)的荧光探针可以对多巴胺、乙酰胆碱、五羟色胺等多种神经递质进行特异性荧光标记和成像等^[63]。这些光学标记方法极大提升了神经化学信号检测的选择性、灵敏度和时空分辨率。因此, 植入式神经电极的发展将进一步结合化学传感、光遗传学、药物递送、近红外成像以及核磁共振成像等技术完成器件多模态功能的集成化, 从而实现对神经活动更加精准的反馈与调制。然而, 如何对多模态系统进行有效集成, 如何解决集成材料之间的兼容性, 集成后的多模态系统如何实现与脑组织的力学匹配与生物相容, 以及如何理解物理化学信号与电信号之间的相互作用机制等都是多模态技术后续将面临的挑战。

4.3 生物杂化

现有植入式神经电极无论是柔性化、可拉伸还是可降解, 均致力于消融生物-机械界面, 在电极使用期间尽可能确保交互信号稳定。从力学适配和生物相容的角度出发, 将活体神经元作为新一代的生物-机械界面, 对于神经信号的长期稳定交互是一个极佳的选择。这种生物杂化神经接口至少有三个关键优势: (1) 使神经轴突能够整合到脑组织中, 在脑组织与神经电极之间形成三维网络互联, 达到生物-机械界面的完美融合, 有利于神经信号的长期稳定交互; (2) 通过将活体神经元定位在电极上可以精确控制哪类神经元以及多少神经元受到了采集或刺激; (3) 利用生物学特性, 可以对活体神经元进行基因修饰, 获得将植入物的轴突突触指向脑组织中特定神经群(如兴奋性神经元或者抑制性神经元)的能力。但将活体神经元集成到神经电极上颇具挑战。首先是细胞界面的构建, 神经细胞的生长和生存条件较为苛刻, 如何对电极界面进行设计, 才能使神经细胞能够正常发育至可用形态, 并与脑组织中的神经元有效衔接; 其次, 神经元之间会自我连接, 移植一百万个神经元($<1\text{ mm}^3$)就会产生超过十亿个突触, 这对后端数据处理的要求要远高于高密度电极模

式; 最后, 排异问题也是需要考虑的。虽然大脑不把植入的活体神经元当作异类, 但机体的免疫系统不一定这么认为。利用植入者自身细胞来培养活体神经元不会引发机体排异, 但这种方法无论时间还是经济成本均十分高昂, 无法实现大规模生产。制造低免疫原性干细胞是生物杂化神经接口的优异选择, 但同时也是一项难度较高的操作。

5 总结与展望

本文在介绍植入式神经电极异物反应的基础上, 从信号长期稳定交互的角度总结了植入式神经电极的基本发展历程以及制备策略, 主要包括: (1) 减小刚性材料尺寸使其微型化: 微型化不仅能减小神经电极的植入足迹, 降低血脑屏障的受损程度, 并且能够赋予电极优异的柔韧性, 实现入体后电极与脑组织的无缝结合, 减小瘢痕化的出现; (2) 优化界面阻抗: 电极尺寸减小必将引发界面阻抗升高, 采用电化学沉积等方式将金属、导电聚合物纳米颗粒或石墨烯等二维材料修饰在接触点处可以有效降低界面阻抗, 提高电极信噪比; (3) 开发柔性材料: 开发与脑组织力学性能高度适配的柔性材料, 如水凝胶, 并通过化学改性等方式赋予其导电、黏附、自修复等特性, 显著降低电极与脑组织之间的机械应力, 减小瘢痕化的出现; (4) 设计可拉伸结构: 通过设计蛇形、弓形或折纸等结构可在电极拉伸状态下保持其电学特性; (5) 开发可拉伸材料: 通过设计诸如SEBS基底的可拉伸薄膜电极可以在脑组织发生震颤时依旧保持交互信号的稳定性; (6) 开发可控降解的生物医用材料: 基于丝素蛋白、PVA等可降解材料的神经电极可以在完成所需功能后自主消散, 避免二次手术风险。

大脑作为人类最为精密和复杂的组织器官, 理解其结构和功能是目前自然科学技术中最具挑战的关键问题之一。随着微纳加工技术的提高以及材料学、生命科学、计算机科学的进步, 现有的植入式神经电极已然持续向着高密度、多模态和生物杂化的方向前进, 以期达到更精确、更详细、更长期的信号交互目标, 从而有效应用于人机交互、神经退行性疾病诊疗以及人造假肢等多个领域。但目前记录数量在千万级别的小鼠全脑神经元活动的技术尚未成熟, 理解和翻译拥有近千亿神经元和近百万亿神经连接的人类大脑

更是相当困难. 因此, 建立和开发大规模、多尺度、高分辨以及长期稳定的神经记录和调制工具是科学家们在很长一段时间内努力的目标. 然而植入式神经电极未来所面临的问题也是显而易见的, 包括进一步提高神经电极植入后的长期稳定性和电学特性; 实现高密度、多模态和细胞特异性的双向闭环交互; 发展高密度和多模态的神经信号分析算法并统一标准; 在动物模型适配的基础上探索可进行安全有效临床转化的神经疾病诊疗方法以及通过干细胞修饰的机械界面在脑组织中构建人机界面消融的“活体”植入式神经电

极等.

虽然植入式神经电极的飞速发展开辟了以Neuralink为代表的深脑高带宽BCI技术, 但其在伦理(如思想控制、决策诱导)、生物安全性(如自然思考退化、心理副作用)、数据安全性(如数据泄露、数据归属)等方面依然存在争议. 无论最后争议是否消除, 但通过预防性治理完全可以正向发展. 正如基因编辑技术CRISPR在争议中逐步规范一样, BCI也必定能在“创新”与“底线”之间找到动态平衡, 成为破译和调制人类大脑神经活动的有力工具.

致谢 本文收录于“第二十七届中国科协年会学术论文”专题.

参考文献

- Jiao Y, Lei M, Zhu J, Chang R, Qu X. *Biomater Transl*, 2023, 4: 213–233
- Liu H, Temel Y, Boonstra J, Heschem S. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 3279–3291
- Zhang M, Tang Z, Liu X, Van der Spiegel J. *Nat Electron*, 2020, 3: 191–200
- Tang X, Shen H, Zhao S, Li N, Liu J. *Nat Electron*, 2023, 6: 109–118
- Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, Davidson B, Grill WM, Hariz MI, Horn A, Schulder M, Mammis A, Tass PA, Volkmann J, Lozano AM. *Nat Rev Neurol*, 2020, 17: 75–87
- Zhang W, Liu W, Patel B, Chen Y, Wang K, Yang A, Meng F, Wagle Shukla A, Cen S, Yu J, Ramirez-Zamora A, Zhang J. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 645584
- Anumanchipalli GK, Chartier J, Chang EF. *Nature*, 2019, 568: 493–498
- Song E, Li J, Won SM, Bai W, Rogers JA. *Nat Mater*, 2020, 19: 590–603
- Zhang J, Wang L, Xue Y, Lei IM, Chen X, Zhang P, Cai C, Liang X, Lu Y, Liu J. *Adv Mater*, 2023, 35: 2209324
- Chen B, Lu J, Chen Z, Han X, Sun Y, Lin X, Tang Z, Jia S, Xie G, Huo F, Xie R. *J Mater Chem C*, 2025, 13: 5951–5980
- Hui Z, Zhang L, Ren G, Sun G, Yu H, Huang W. *Adv Mater*, 2023, 35: 2211202
- Kumosa LS. *Adv Sci*, 2023, 10: 2205095
- Li H, Wang J, Fang Y. *Microsyst Nanoeng*, 2023, 9: 4
- Karumbaiah L, Saxena T, Carlson D, Patil K, Patkar R, Gaupp EA, Betancur M, Stanley GB, Carin L, Bellamkonda RV. *Biomaterials*, 2013, 34: 8061–8074
- Lee HC, Ejserholm F, Gaire J, Currlin S, Schouenborg J, Wallman L, Bengtsson M, Park K, Otto KJ. *J Neural Eng*, 2017, 14: 036026
- Bhandari R, Negi S, Solzbacher F. *Biomed Microdev*, 2010, 12: 797–807
- Branner A, Normann RA. *Brain Res Bull*, 2000, 51: 293–306
- Branner A, Stein RB, Normann RA. *J NeuroPhysiol*, 2001, 85: 1585–1594
- Bhandari R, Negi S, Rieth L, Normann RA, Solzbacher F. *Sens Actuat A-Phys*, 2008, 145-146: 123–130
- Kozai TDY, Langhals NB, Patel PR, Deng X, Zhang H, Smith KL, Lahann J, Kotov NA, Kipke DR. *Nat Mater*, 2012, 11: 1065–1073
- Luan L, Wei X, Zhao Z, Siegel JJ, Potnis O, Tuppen CA, Lin S, Kazmi S, Fowler RA, Holloway S, Dunn AK, Chitwood RA, Xie C. *Sci Adv*, 2017, 3: 1601966
- Yang X, Zhou T, Zwang TJ, Hong G, Zhao Y, Viveros RD, Fu TM, Gao T, Lieber CM. *Nat Mater*, 2019, 18: 510–517
- Gao L, Wang J, Zhao Y, Li H, Liu M, Ding J, Tian H, Guan S, Fang Y. *Adv Mater*, 2021, 34: 2107343
- Liu Y, Jia H, Sun H, Jia S, Yang Z, Li A, Jiang A, Naya Y, Yang C, Xue S, Li X, Chen B, Zhu J, Zhou C, Li M, Duan X. *Nat Neurosci*, 2024, 27: 1620–1631

- 25 Gou S, Li P, Yang S, Bi G, Du Z. *Adv Funct Mater*, 2025, 35: 2424236
- 26 Lv X, Yv J, Wang X, Huang P. *Polym Sci Ser B*, 2022, 64: 219–228
- 27 Wang LC, Wang MH, Ge CF, Ji BW, Guo ZJ, Wang XL, Yang B, Li CY, Liu JQ. *Biosens Bioelectron*, 2019, 145: 111661
- 28 Kulandaivalu S, Zainal Z, Sulaiman Y. *Int J Polym Sci*, 2016, 2016: 1–12
- 29 Lu Y, Li T, Zhao X, Li M, Cao Y, Yang H, Duan YY. *Biomaterials*, 2010, 31: 5169–5181
- 30 Woo H, Kim S, Nam H, Choi W, Shin K, Kim K, Yoon S, Kim GH, Kim J, Lim G. *Anal Chem*, 2021, 93: 11765–11774
- 31 Chen YC, Hsu HL, Lee YT, Su HC, Yen SJ, Chen CH, Hsu WL, Yew TR, Yeh SR, Yao DJ, Chang YC, Chen H. *J Neural Eng*, 2011, 8: 034001
- 32 Bodart C, Rossetti N, Hagler J, Chevreau P, Chhin D, Soavi F, Schougaard SB, Amzica F, Cicoira F. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 17226–17233
- 33 Vara H, Collazos-Castro JE. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 27016–27026
- 34 Lee S, Eom T, Kim MK, Yang SG, Shim BS. *Electrochim Acta*, 2019, 313: 79–90
- 35 Chen N, Luo B, Patil AC, Wang J, Gammad GGL, Yi Z, Liu X, Yen SC, Ramakrishna S, Thakor NV. *ACS Nano*, 2020, 14: 8059–8073
- 36 Deng M, Yang X, Silke M, Qiu W, Xu M, Borghs G, Chen H. *Sens Actuat B-Chem*, 2011, 158: 176–184
- 37 Viana D, Walston ST, Masvidal-Codina E, Illa X, Rodríguez-Meana B, del Valle J, Hayward A, Dodd A, Loret T, Prats-Alfonso E, de la Oliva N, Palma M, del Corro E, del Pilar Bernicola M, Rodríguez-Lucas E, Gener T, de la Cruz JM, Torres-Miranda M, Duvan FT, Ria N, Sperling J, Martí-Sánchez S, Spadaro MC, Hébert C, Savage S, Arbiol J, Guimerà-Brunet A, Puig MV, Yvert B, Navarro X, Kostarelos K, Garrido JA. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19: 514–523
- 38 Siffringer L, Fratzl A, Clément BF, Chansoria P, Mönkemöller LS, Duru J, Ihle SJ, Steffens S, Beltraminelli A, Ceylan E, Hengsteler J, Maurer B, Weaver SM, Tringides CM, Vulić K, Madduri S, Zenobi-Wong M, Roska B, Vörös J, Ruff T. *Adv Funct Mater*, 2025, 35: 2416557
- 39 Park S, Yuk H, Zhao R, Yim YS, Woldegebriel EW, Kang J, Canales A, Fink Y, Choi GB, Zhao X, Anikeeva P. *Nat Commun*, 2021, 12: 3435
- 40 Wang X, Sun X, Gan D, Soubrier M, Chiang HY, Yan L, Li Y, Li J, Yu S, Xia Y, Wang K, Qin Q, Jiang X, Han L, Pan T, Xie C, Lu X. *Matter*, 2022, 5: 1204–1223
- 41 Qin Y, Zhao H, Chang Q, Liu Y, Jing Z, Yu D, Mugo SM, Wang H, Zhang Q. *Adv Mater*, 2025, 37: 2416926
- 42 Li H, Zhao H, Song K, Han F, Liu Z, Tian Q. *Nanoscale*, 2024, 16: 6402–6428
- 43 Lacour SP, Chan D, Wagner S, Li T, Suo Z. *Appl Phys Lett*, 2006, 88: 204103
- 44 Chitrakar C, Hedrick E, Adegoke L, Ecker M. *Materials*, 2022, 15: 1664
- 45 Sheng K, Lu Y, Fan W, Liu Y. *Chin J Chem*, 2024, 42: 1523–1545
- 46 Dong R, Wang L, Hang C, Chen Z, Liu X, Zhong L, Qi J, Huang Y, Liu S, Wang L, Lu Y, Jiang X. *Small*, 2021, 17: 2006612
- 47 Jiang Z, Zhu M, Chen X. *Acc Chem Res*, 2024, 57: 2255–2266
- 48 Ping B, Zhou G, Zhang Z, Guo R. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1118812
- 49 Kwon YW, Kim E, Koh CS, Park YG, Hong YM, Lee S, Lee J, Kim TJ, Mun W, Min SH, Kim S, Lim JA, Jung HH, Park JU. *ACS Nano*, 2025, 19: 7337–7349
- 50 Lim T, Kim M, Akbarian A, Kim J, Tresco PA, Zhang H. *Adv Healthcare Mater*, 2022, 11: 2102382
- 51 Dong R, Wang L, Li Z, Jiao J, Wu Y, Feng Z, Wang X, Chen M, Cui C, Lu Y, Jiang X. *ACS Nano*, 2024, 18: 1702–1713
- 52 Jiang Y, Zhang Z, Wang YX, Li D, Coen CT, Hwaun E, Chen G, Wu HC, Zhong D, Niu S, Wang W, Saberi A, Lai JC, Wu Y, Wang Y, Trotsyuk AA, Loh KY, Shih CC, Xu W, Liang K, Zhang K, Bai Y, Gurusankar G, Hu W, Jia W, Cheng Z, Dauskardt RH, Gurtner GC, Tok JBH, Deisseroth K, Soltesz I, Bao Z. *Science*, 2022, 375: 1411–1417
- 53 Park J, Seong D, Choi H, Lee J, Song J, Shin M, Son D. *MRS Bull*, 2025, 50: 9–19
- 54 Wen DL, Sun DH, Huang P, Huang W, Su M, Wang Y, Han MD, Kim B, Brugger J, Zhang HX, Zhang XS. *Microsyst Nanoeng*, 2021, 7: 35
- 55 Li R, Cheng H, Su Y, Hwang S, Yin L, Tao H, Brenckle MA, Kim D, Omenetto FG, Rogers JA, Huang Y. *Adv Funct Mater*, 2013, 23: 3106–3114
- 56 Jia L, Li Y, Ren A, Xiang T, Zhou S. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16: 32887–32905
- 57 Kim DH, Viventi J, Amsden JJ, Xiao J, Vigeland L, Kim YS, Blanco JA, Panilaitis B, Frechette ES, Contreras D, Kaplan DL, Omenetto FG, Huang Y, Hwang KC, Zakin MR, Litt B, Rogers JA. *Nat Mater*, 2010, 9: 511–517
- 58 Lu Q, Hu X, Wang X, Kluge JA, Lu S, Cebe P, Kaplan DL. *Acta BioMater*, 2010, 6: 1380–1387
- 59 Cointe C, Laborde A, Nowak LG, Arvanitis DN, Bourrier D, Bergaud C, Maziz A. *Microsyst Nanoeng*, 2022, 8: 21

- 60 Wu M, Yao K, Huang N, Li H, Zhou J, Shi R, Li J, Huang X, Li J, Jia H, Gao Z, Wong TH, Li D, Hou S, Liu Y, Zhang S, Song E, Yu J, Yu X. *Adv Sci*, 2023, 10: 2300504
- 61 Dai J, Liang M, Zhang Z, Bernaerts KV, Zhang T. *Polymer*, 2021, 235: 124302
- 62 Cai X, Zhang H, Wei P, Liu Q, Sheng D, Li Z, Zhang B, Tang G, Zhao W, Ye Z, Xue Z, Xie Y, Dai Y, Wang C, Wang Y, Fu X, Yin L, Peng H, Ding H, Zhao G, Sheng X. *Nat Photon*, 2024, 18: 492–500
- 63 Wu Z, Lin D, Li Y. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23: 257–274

Development and challenges of implantable neural electrodes in brain-computer interface technology

Yajie Tian, Anhe Wang, Yafeng Jing, Shuo Bai*

State Key Laboratory of Biopharmaceutical Preparation and Delivery, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

*Corresponding author (email: baishuo@ipe.ac.cn)

Abstract: Brain-computer interfaces offer a significant approach for the research of human brain functions and human-machine intelligence interaction, inaugurating a new battlefield where life sciences and information technology blend in the era of embodied intelligence. Implantable neural electrodes, serving as direct communication tools between neurons and electronic devices, are capable of recording and modulating neural activities at the cellular scale, featuring prominent advantages such as a wide signal range, high spatial resolution, and ease in achieving complex control. Nevertheless, issues like tissue damage during the implantation process and mechanical mismatch between tissues and interfaces severely restrict the long-term stable interaction function of neural electrodes, compelling them to gradually transform from the initial rigid silicon-based ones to flexible, stretchable, and even degradable ones within a prescribed time. This article reviews the development course and research progress of implantable neural electrodes in brain-computer interface technology, highlighting the fabrication strategies of neural electrodes with low foreign body responses from the perspectives of materials and devices, and discusses the future development trends and potential challenges of implantable neural electrodes.

Keywords: brain-computer interfaces, implantable neural electrodes, long-term stability

doi: [10.1360/SSC-2025-0107](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0107)