

三维导电聚合物微纳电极在脑类器官研究中的应用与展望

周鑫, 顾忠泽*

东南大学数字医学工程全国重点实验室, 生物科学与医学工程学院, 南京 210096

* 联系人, E-mail: gu@seu.edu.cn

2024-09-30 收稿, 2025-01-26 修回, 2025-02-10 接受, 2025-02-11 网络版发表

国家自然科学基金(52033002, 22475045)、江苏省自然科学基金(BK20232023)和中国博士后科学基金(2024T170146, GZC20240250, 2024M750446)资助

摘要 脑类器官由干细胞在三维培养条件下自发组织形成, 能够模拟人类大脑的部分结构与功能, 广泛应用于神经发育、神经疾病研究及药物筛选领域, 为研究大脑复杂的神经网络活动提供了前所未有的实验平台。然而, 由于脑类器官的复杂三维结构, 传统的二维电极难以深入其内部, 无法全面且精准地监测深层神经网络的活动, 难以实现多区域内精准电刺激调控。三维导电聚合物微纳电极凭借其良好的生物相容性、机械柔韧性及同时传导电子与离子的能力, 为在三维环境中高效检测神经信号并实施精准的外部电刺激提供了解决方案。本文详细探讨了三维导电聚合物微纳电极的独特优势, 涵盖了材料特性、制造工艺及其在脑类器官中的广泛应用, 特别是在药物筛选、神经疾病建模和脑机接口等领域的应用潜能。通过分析不同几何结构的电极设计及功能优化, 进一步展望了三维导电聚合物微纳电极在神经科学研究中的应用前景, 助力推动相关领域的发展。

关键词 脑类器官, 导电聚合物, 微纳电极, 三维打印

脑类器官由干细胞在三维培养条件下自发组织形成, 部分重现了人类大脑的结构与功能^[1]。与传统的二维细胞培养方法相比, 脑类器官更接近大脑的三维形态, 能够有效模拟神经元、胶质细胞及其他大脑细胞间的复杂相互作用。这一独特的三维平台为大脑发育、功能及病理状态的研究提供了重要支持^[2,3]。其中, 脑类器官的核心应用之一是研究人类大脑的发育过程, 特别是早期阶段神经元通过复杂信号传递逐步形成功能性区域的过程^[4]。通过模拟这些关键发育过程, 脑类器官为研究与大脑发育相关的疾病(如自闭症、癫痫等)开辟了新途径^[5,6]。此外, 脑类器官在神经退行性疾病研究中同样展现出巨大潜力。例如, 在阿尔茨海默病和帕金森病研究中, 通过分析脑类器官中的神经元活动和连接模式, 研究人员不仅能够深入理解疾病的发病机

制^[7,8], 还可测试潜在的治疗方案^[9]。近年来, 脑类器官在神经科学研究中的应用进一步拓展至类脑计算和数据处理领域。例如, Cai等人^[10]提出了一种基于脑类器官的“储备计算”模型, 利用脑类器官的神经动力学特性高效完成数据处理任务, 为新型类脑智能技术开发提供了实验依据。Smirnova等人^[11]提出的“类器官智能”(Organoid Intelligence, OI)概念, 展示了脑类器官在神经网络优化和人工智能算法训练中的潜力。这种将生物神经网络与传统计算系统相结合的生物计算框架, 标志着类脑计算迈向新的阶段。

尽管脑类器官技术在多个领域展示了广泛的应用潜力, 但其研究过程仍面临诸多挑战和局限性。深入研究神经发育及实现更高层次的类脑计算, 首先需要建立高精度的脑类器官通讯手段, 包括精准的神经信号

引用格式: 周鑫, 顾忠泽. 三维导电聚合物微纳电极在脑类器官研究中的应用与展望. 科学通报, 2025, 70: 2981–2997

Zhou X, Gu Z. Applications and prospects of 3D conductive polymer micro-nano electrodes in brain organoid research (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 2981–2997, doi: [10.1360/TB-2024-1027](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1027)

采集和外部刺激调控。这种通讯能力不仅是捕捉类脑计算过程中动态神经活动的关键,也是研究神经网络特性和开发基于脑类器官的生物计算平台的必要基础。目前,核心问题在于如何有效监测神经活动并实现外部调控^[12,13]。神经元活动是大脑功能的基础,但脑类器官复杂的三维结构,使得传统电生理记录技术难以深入、精准地捕捉神经信号^[14,15]。二维平面电极虽然广泛用于细胞培养,但因其难以深入脑类器官内部,通常仅能监测表层神经元的活动,无法获取深层神经网络的信号。为适应三维环境,亟需发展高效电极技术,以实现对外部电刺激对研究脑类器官中的神经活动和神经回路的可塑性至关重要。大脑功能依赖于复杂的电信号传递,而通过外部电刺激模拟这些信号,有助于研究人员深入理解神经元之间的相互作用及其调控机制。然而,脑类器官的三维结构给外部电刺激带来更多挑战,传统电极难以精确控制刺激的深度和位置,且难以实现多区域并行刺激,在一定程度上限制了对脑类器官中复杂神经回路的模拟与研究。

为解决上述问题,三维微纳电极技术成为关键工具,特别是基于导电聚合物材料的电极技术,展现了其在脑类器官培养中进行神经信号检测与外部电刺激的巨大潜力(图1)。因此,本综述将全面探讨三维导电聚合物微纳电极的制造技术,分析其在脑类器官环境下神经信号检测和外部刺激方面的应用前景,同时展望该技术在脑科学、神经疾病研究及脑机接口等领域的潜力。

1 导电聚合物材料

常见的导电聚合物材料包括聚(3,4-乙烯二氧噻

吩)-聚苯乙烯磺酸盐(poly(3,4-ethylenedioxythiophene): polystyrene sulfonate, PEDOT:PSS)、聚苯胺(polyaniline, PANI)及聚吡咯(polypyrrole, PPy)。其中, PEDOT:PSS因其高导电性($10^{-1} \sim 10^4$ S/cm)^[16]和优异的综合性能而广泛应用。通过结合离子液体或交联剂等手段,可进一步提升其导电性^[17]。该材料在力学性能方面表现出良好的柔韧性,在动态生物环境中展现出较强的应变能力,能够满足三维电极结构的设计要求^[18]。此外, PEDOT:PSS具有优越的生物相容性,长期使用时不会引起免疫反应或组织排斥,因而在神经生物学研究中得到广泛应用^[19]。

PANI具有与PEDOT:PSS相当的电导率,但因其掺杂水平、形态以及加工方式不同而有所差异^[20]。PANI具有可调的电子结构,能够通过氧化还原反应调节导电性^[21]。然而, PANI的力学性能较为脆弱,柔韧性不及PEDOT:PSS,因此通常需要与其他材料复合以提升其机械性能。此外, PANI的生物相容性略逊于PEDOT:PSS^[22]。

PPy具有较高的导电性和较强的电化学稳定性,其电导率通常在 $10^{-1} \sim 10^2$ S/cm范围内^[23]。PPy的力学性能相对较好,能够承受高频电刺激,并在某些应用中表现出较强的稳定性,广泛适用于生物医学领域^[24]。

综上所述, PEDOT:PSS、PANI和PPy各具特点,在不同应用领域展现出独特的优势与局限性。因此,导电聚合物材料的选用需综合考虑具体应用需求中的电学性能、力学特性及生物相容性等因素。

2 导电聚合物微纳电极的独特性

导电聚合物微纳电极因其在神经科学和脑类器官研究中的卓越性能,逐渐成为三维脑类器官研究和类

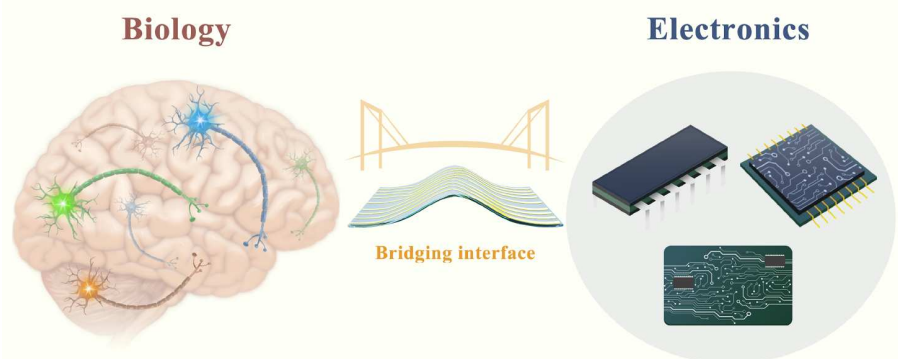


图1 (网络版彩色)3D导电聚合物微纳电极作为脑类器官-电子器件连接的桥梁

Figure 1 (Color online) 3D conductive polymer micro-nano electrodes serve as a bridge connecting brain organoids to electronic devices

脑计算的关键技术工具。与金属电极、碳基电极及柔性金属电极相比,导电聚合物微纳电极在生物相容性、机械柔韧性、导电性能、信号质量和长期稳定性等方面展现出显著的综合优势(表1)^[25]。

2.1 生物相容性

PEDOT:PSS等导电聚合物在神经界面上表现出高度的生物相容性^[26]。聚合物不仅能显著降低电极的接触阻抗、改善信号质量,还能有效减少植入设备引发的免疫反应和胶质瘢痕的形成^[27]。其柔性特性使其与软脑组织具有更好的机械匹配,可减少由硬度差异引起的慢性免疫反应^[28]。此外,导电聚合物涂层具有较强的电荷存储能力,有利于神经元的存活以及长期植入设备的稳定性^[29]。导电聚合物优异的生物相容性使其在神经界面应用中优势显著,尤其在脑-机接口和神经假体等领域,展示了广泛的临床应用前景。

反观金属电极(如金、铂),尽管化学稳定性良好,但植入后可能释放金属离子(如铂离子),进而引发炎症或免疫反应。这种情况在长期使用中更为明显,导致周围组织出现炎性包裹^[30,31]。

2.2 机械柔韧性

导电聚合物的杨氏模量通常在20 kPa~2 MPa之间,表现出良好的柔韧性和组织兼容性,能够在动态生物环境中维持高度的功能稳定性^[32]。此外,导电聚合物具有显著的可伸展性,即便承受高达100%应变,仍能保持较高的电导率^[33]。

金属电极因其较高的杨氏模量($10^3\sim10^5$ MPa),在组织动态形变过程中容易引发应力集中,从而导致组织损伤或电极脱落。柔性金属电极(如液态镓合金)尽管具有较低的模量(10~100 MPa),但在长期动态环境中,特别是在极端弯曲或应力变化条件下可能经历液态金

属的相变,导致电导性能的下降^[34,35]。

2.3 导电性能

导电聚合物的独特之处在于其同时具备电子和离子导电能力,导电率通常在 $10^{-1}\sim10^4$ S/cm范围内^[16,36]。这种混合导电性显著提升了电极与生物组织之间的信号传递效率,在模拟突触动态行为方面表现出明显优势。电子导电性促进了神经信号的快速传输,而离子导电性则更好地模拟了神经递质的释放及离子的跨膜流动。

相比之下,金属电极和碳基电极仅具备电子导电性^[37,38]。它们无法传递离子信号,这种电子与离子导电机制的错配可能对信号传递效率产生不利影响。由于金属电极和碳电极具有较高的界面阻抗,在与生物组织接触时,离子信号的传输效率通常较低,而且电极与生物体之间的界面电阻可能导致信号衰减和噪声增加^[39]。

2.4 低噪声和高信号质量

导电聚合物的低界面阻抗可显著提升信号质量。较低的阻抗有效降低了电极与生物组织之间的电化学反应噪声,提高了信噪比,确保信号的清晰度和准确性^[40,41]。这种高质量的信号采集能力为捕捉复杂神经网络活动提供了有力支撑,尤其在监测微弱的神经活动异常(如癫痫或帕金森病等疾病的早期信号)时,能够识别细微变化。低噪声电极还减少了电极漂移和信号干扰,从而保障信号采集的稳定性和实验结果的可靠性。

金属电极和碳基电极因其电学和力学性能与生物材料不匹配,导致界面阻抗较高,从而增加噪声^[41]。尤其在长期应用中,金属电极表面氧化可能引发信号漂移,降低电极稳定性并增加电化学反应噪声。

综上所述,导电聚合物微纳电极凭借其优异的生

表 1 不同导电材料电极性能的对比

Table 1 Comparison of electrode performance of different conductive materials

电极类型	组成	导电率(S/m)	离子导电能力	杨氏模量(MPa)	生物相容性	信噪比	长期稳定性
金属电极	金、铂、钛等	$\sim10^6$	无	$10^3\sim10^5$	中等,可能释放金属离子	低	容易腐蚀,导电性下降
柔性金属电极	液态金属(如镓合金)、超薄金属膜等	$\sim10^6$	无	$10\sim10^2$	较好,但动态环境稳定性差	低	稳定性受动态形变限制
碳基电极	碳纳米管、石墨烯等	$10^3\sim10^4$	无	$10^2\sim10^3$	初期良好,长期不稳定	低	稳定性受表面吸附影响
导电聚合物电极	PEDOT:PSS, PPy等	$10^{-1}\sim10^4$	有	$10^{-2}\sim10^1$	优异,长期稳定	高	优异,长期稳定性高

物相容性、机械柔韧性、混合导电性及高信噪比,显著优于传统金属和碳基电极,成为脑类器官研究的关键技术工具。导电聚合物微纳电极的柔性设计能够有效降低机械应力对组织造成的损伤,混合导电性有效提升了神经信号采集的效率和质量,而长期稳定性使其能够适应复杂的三维神经环境。与其他材料相比,导电聚合物不仅适合长时间研究神经网络和脑类器官的动态活动,还为类脑计算和神经疾病研究提供了更加精准和可靠的平台。需要指出的是,金属电极和碳基电极由于具有更高的导电性,作为主体电路材料仍是导电聚合物无法替代的。在实际应用中,导电聚合物主要应用于生物-电极界面层,作为连接金属或碳基电极与脑类器官之间的桥梁。

3 双光子聚合技术及其应用

双光子聚合(two-photon polymerization, TPP)技术是一种基于双光子吸收原理的高精度三维打印技术,广泛应用于微纳制造和生物医学领域^[42]。其基本原理是通过高强度飞秒激光束聚焦到光敏材料中,诱导双光子吸收,从而在激光焦点区域触发聚合反应^[43]。这一非线性光学效应使得聚合仅发生在激光焦点位置,因此能够在亚微米级别实现高度精确的结构制造^[44]。与传统三维打印技术相比,TPP技术在空间分辨率和加工精度方面具有明显优势,能够精确构建复杂的三维微纳结构,适用于对几何形状需要精细控制的应用场景。TPP技术已经成为制造生物医用器件、微流控芯片以及高精度微纳传感器的理想选择,在纳米制造和柔性电子领域展现出巨大的应用潜力^[45,46]。

3.1 TPP技术的优势

TPP技术的优势主要体现在其高精度、设计灵活性、材料兼容性和非接触式加工等方面。首先,TPP技术加工精度极高,可达100 nm以下,使其在制造复杂微纳结构时能够精确控制细节,尤其适用于微型传感器、微电路和纳米光子学元件等高分辨率要求的应用场景^[47]。在生物医学、纳米技术及柔性电子器件的研发中,TPP技术凭借精细加工能力成为制造亚微米精度三维结构的理想工具^[48]。

其次,TPP技术设计自由度极高^[49]。通过控制激光束的位置和光敏材料的属性,TPP技术能够在三维空间中自由构建复杂的微纳结构,满足多种尺寸和形态的需求^[50,51]。这种高度的可定制性使其在多种应用中都

能提供独特的设计解决方案,尤其在制造复杂的微型传感器阵列、微型机器人、光学元件和细胞支架等方面^[52,53]。

TPP技术的另一大优势在于其材料兼容性广泛^[54]。TPP技术不仅可以适配多种光敏聚合物,还能够与多种生物材料兼容,使其在制造生物医用支架、微纳传感器和高精度微流体设备等领域应用前景广泛^[55,56]。

最后,与传统的机械加工方法不同,TPP技术采用非接触式加工,能够避免机械接触对材料造成的损伤,特别适合用于生物材料和细胞培养基的微结构制造^[57]。这种无接触式的加工方式使得TPP技术在精细化生物传感器、组织工程和医学植入物的研发中具有显著的优势。

综上所述,TPP技术凭借其超高精度、灵活设计能力、材料广泛适应性和非接触加工优势,在生物医学、纳米制造、柔性电子及微纳传感器等领域展现了广阔的应用前景。

3.2 TPP技术在生物医学中的应用

近年来,TPP技术在生物医学领域的应用备受瞩目,尤其是在脑类器官的构建和研究中取得了显著进展。我们课题组最新研究表明,TPP 3D打印技术在制造高分辨率仿生血管网络方面展现出极大的潜力,并成功实现了与脑类器官的共培养(图2(a)~(c))^[58]。通过TPP技术制造的3D微型血管网络能够精确控制其几何形状和分布,可紧密包裹或嵌入脑类器官内部。这些血管网络能够有效促进培养基中的营养物质和氧气向类器官核心区域的扩散,从而解决了类器官体积较大时因中央缺氧而导致的细胞坏死问题。实验结果表明,这种血管化技术显著改进了脑类器官的生理学特性。首先,类器官的体积得到了大幅增加,细胞的增殖和生长环境得到了极大的改善。其次,血管化的类器官在长时间培养中表现出更高的存活率和成熟度。这不仅使类器官的结构更加接近于体内真实器官,而且功能表现也更加突出。在功能检测方面,血管化的类器官中神经元的电活动明显增强,表现为动作电位幅值的显著增大。同时,神经元的钠电流明显增加,而钾电流有所减少,这些改变直接促进了神经元的兴奋性。此外,神经元之间的相互连接更加紧密,神经元投射更加明显。血管化类器官不仅在结构上更接近真实的脑组织,在功能上也更接近生理状态,这为脑疾病的模拟、药物筛选以及神经科学的基础研究提供了一个更为真实的模

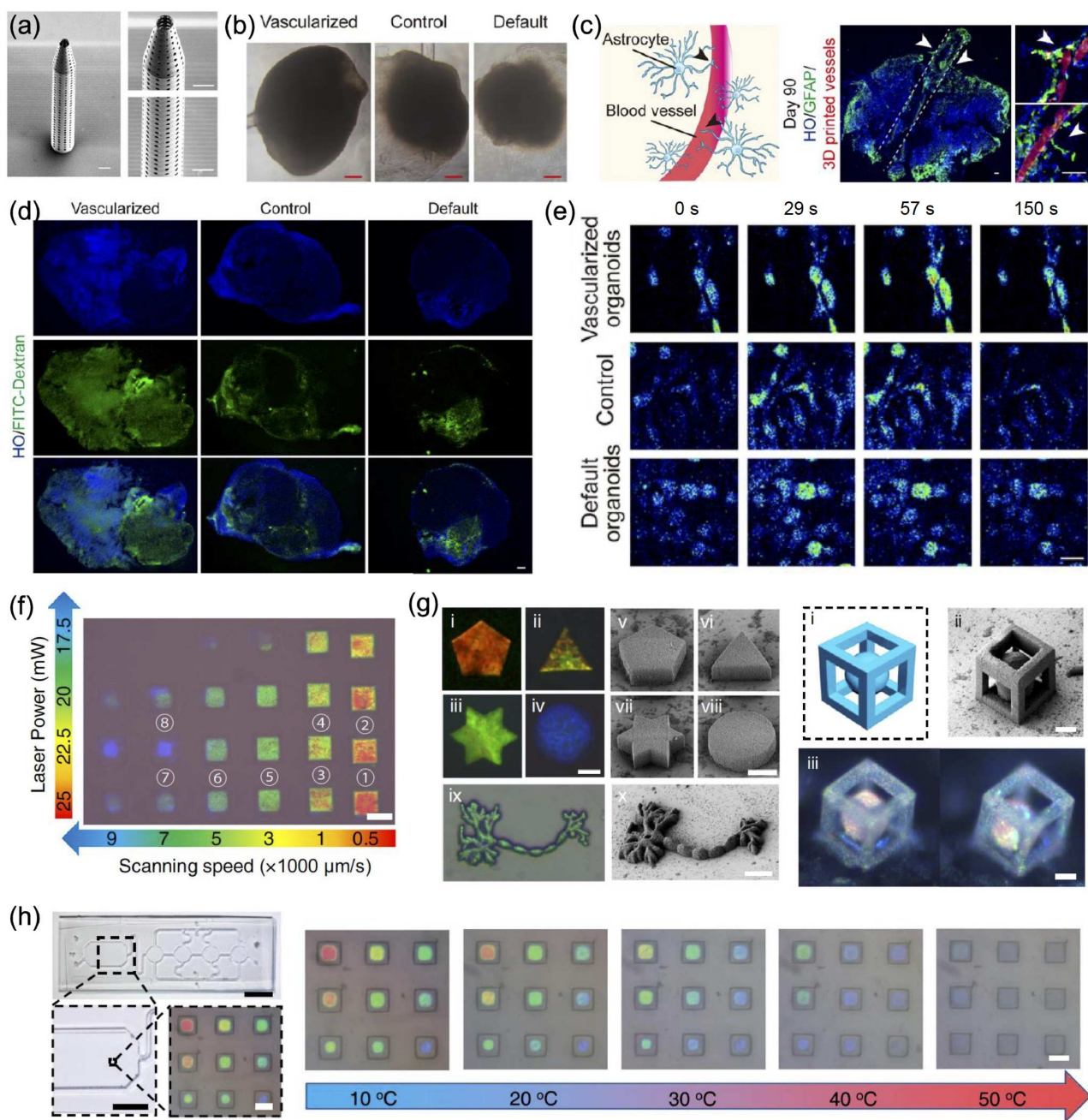


图 2 (网络版彩色) TPP制造微纳结构的应用. (a) TPP制造仿生血管^[58]. (b) 仿生血管促进脑类器官生长^[58]. (c) 仿生血管模拟天然血管^[58]. (d) 仿生血管促进脑类器官内部营养吸收^[58]. (e) 仿生血管增强脑类器官钙信号^[58]. (f) TPP制造光子晶体微纳传感单元^[59]. (g) 各种三维结构的光子晶体微纳传感单元的成像图^[59]. (h) 光子晶体微纳传感单元用于微流控芯片中温度传感^[59]

Figure 2 (Color online) Applications of micro-nano structures fabricated by TPP. (a) TPP fabrication of biomimetic blood vessels^[58]. (b) Biomimetic blood vessels promote brain organoid growth^[58]. (c) Biomimetic blood vessels mimic natural vascular structures^[58]. (d) Biomimetic blood vessels enhance nutrient absorption within brain organoids^[58]. (e) Biomimetic blood vessels enhance calcium signaling in brain organoids^[58]. (f) TPP fabrication of photonic crystal micro-nano sensing units^[59]. (g) Imaging of photonic crystal micro-nano sensing units in various 3D structures^[59]. (h) Photonic crystal micro-nano sensing units used for temperature sensing in microfluidic chips^[59]

型. 此外, TPP技术凭借其高精度的直写能力, 可在复杂的微流体芯片上制造光子晶体微纳传感系统, 从而实

现对生物信号(如pH、离子强度、温度等)的实时监测(图2(f)~(h))^[59,60]. 因此, TPP技术不仅提升了类器官的

长期培养可行性，也推动了其在神经科学和药物研发中的应用。

4 TPP制造三维导电聚合物微纳电极

随着TPP技术在微纳制造领域的广泛应用，三维导电聚合物微纳电极的制造技术逐渐朝着更高的精度和灵活性发展。目前，三维导电聚合物微纳电极的制造技术主要依托于两大类3D打印技术：挤出式3D打印和光基3D打印。其中，挤出式打印凭借其工艺成熟度和易用性，广泛应用于大规模生产和实验室研究。然而，该技术受到喷嘴尺寸及其“自下而上”逐层堆叠加工模式的限制，打印分辨率通常较低(>10 μm)，在制造复杂结构(如桥接、悬空或支撑架构)时，精度和细节把控面临挑战^[61]。相较之下，光基3D打印技术，尤其是基于双光子吸收原理的TPP技术，因其高精度和设计自由度逐渐成为研究的焦点。

在导电聚合物微纳电极的制造过程中，双光子聚合主要采用三种不同的技术方法：直接打印法、间接打印法和后处理法。每种方法在精度、制造速度和材料适应性方面各具特点，以满足不同应用需求下的技术挑战。(表2)。

4.1 直接打印法

直接打印法是将导电聚合物直接与光刻胶混合后进行TPP加工。Lichade等人^[62]以PEDOT:PSS为导电聚合物基质、聚环氧乙烷(polyethylene glycol, PEO)为聚合单体、高水溶性磷酸苯基-2,4,6-三甲基苯甲酰锂(lithium phenyl-2,4,6-trimethylbenzoylphosphinate, LAP)为双光子引发剂、甘油为增稠剂，制备了导电水凝胶，并利用TPP技术成功打印出高分辨率(~500 nm)的三维微结构(图3(a))。在此过程中，PEO不仅表现出与PED-

OT:PSS良好的兼容性，还通过氢键作用稳定了水凝胶结构，从而使聚(3,4-乙烯二氧噻吩)(poly(3,4-ethylene-dioxythiophene), PEDOT)链由卷曲态转变为线性态，显著提高了导电路径的连续性。此外，甘油的引入进一步增强了材料在打印过程中的稳定性和成型性。Dadras-Toussi等人^[63]将PEDOT:PSS与聚乙二醇二丙烯酸酯(polyethylene glycol diacrylate, PEGDA)相结合，并加入二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)提高PEDOT:PSS的溶解性和分散性，从而开发了一种均匀、透明且稳定的光敏树脂。研究中优化了DMSO浓度(25wt%~35wt%)，确保材料均匀性和光聚合兼容性，使PEDOT:PSS在树脂中的最大溶解浓度达0.5wt%。此外，研究中采用了2,4,6-三甲基苯甲酰基苯基膦酸乙酯(ethyl (2,4,6-trimethylbenzoyl) phenylphosphinate, T-POL)作为光引发剂，其水溶性、生物相容性和高引发效率对TPP加工至关重要。通过TPP技术，该研究成功打印出多种三维导电结构(图3(b))，包括微网格、微弹簧和微蜂窝等。通过扫描电子显微镜和能量色散X射线谱的分析发现，PEDOT:PSS纳米颗粒在打印结构中均匀分布，表明DMSO在分散过程中起到了关键作用。所得导电微结构最小线宽约为400 nm，且电导率随着PEDOT:PSS浓度的增加而提高，最高为 2.7×10^2 S/cm。

这种方法的优点在于工艺简单、操作直接，不需要复杂的预处理或后处理过程。导电聚合物的长链结构易于形成连续的导电路径，电导率可达 10^2 S/cm。然而，导电聚合物通常以胶态水分散体形式存在，其在光刻胶中的添加量受制，需要分散添加剂以提高其分散性，否则可能产生沉淀，影响加工质量^[64]。此外，导电聚合物的离域π电子结构导致其在可见光和近红外光谱范围内吸光明显，影响激发的穿透性，并限制光敏剂的激活，导致在Z方向的加工效果受到限制^[17,65,66]。

表 2 不同加工方法的特点比较

Table 2 Comparison of characteristics of different processing methods

加工方法	加工流程	优点	缺点
直接打印法	(1) 将导电聚合物与光刻胶混合 (2) 通过TPP技术直接打印成型	(1) 工艺简单，操作直接 (2) 无需复杂预处理或后处理	(1) 导电聚合物添加量有限 (2) 吸光性影响激光穿透性，限制Z方向加工效果
间接打印法	(1) 将单体与光刻胶混合 (2) 通过TPP技术打印微结构 (3) 单体同时或后续氧化聚合	(1) 避免了导电聚合物吸光效应和聚集问题 (2) 提高3D结构中的导电聚合物负载量	(1) 适用的导电聚合物聚合方法有限 (2) 技术复杂，需多步处理
后处理法	(1) 通过TPP技术打印微结构 (2) 后期浸泡或膜转移法等将导电聚合物引入结构中	(1) 完全避免了导电聚合物对TPP加工的影响 (2) 工艺灵活，可与其他材料结合	(1) 导电聚合物在固化结构中扩散能力有限 (2) 导电性能不足且分布不均匀

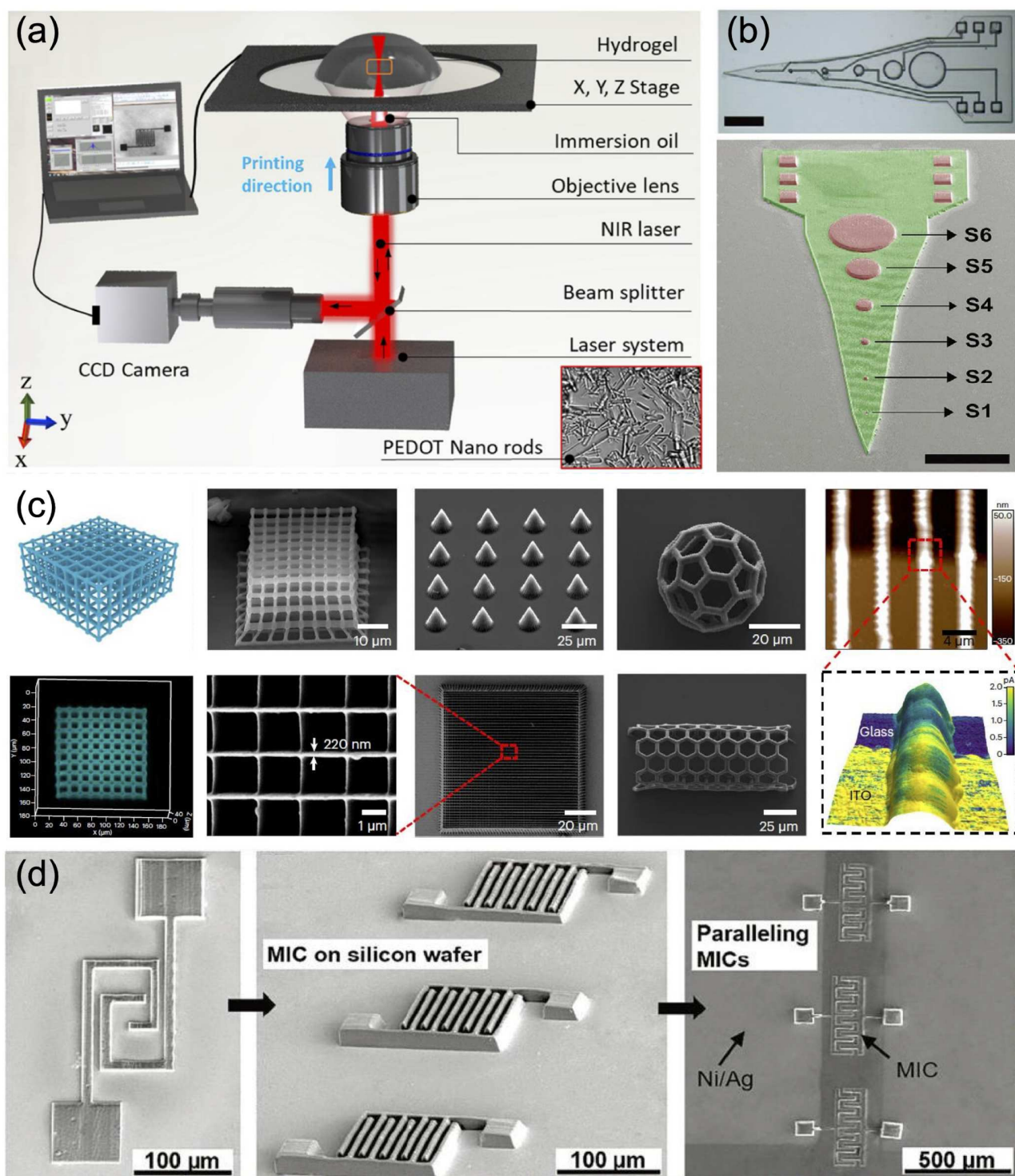


图 3 (网络版彩色)TPP制造的三维导电聚合物微纳电极。(a) TPP制造三维导电聚合物微纳电极的示意图^[62]。(b) 直接打印法制造的导电聚合物微纳电极示意图和扫描电子显微成像图^[63]。(c) 间接打印法制造的导电聚合物微纳电极的成像图^[68]。(d) 后处理法制造的导电聚合物微纳电极的扫描电子显微成像图^[70]

Figure 3 (Color online) 3D conductive polymer micro-nano electrode manufactured by TPP. (a) Schematic diagram of TPP manufacturing 3D conductive polymer micro-nano electrode^[62]. (b) Schematic diagram and scanning electron microscopy images of conductive polymer microelectrodes manufactured by the direct printing method^[63]. (c) Images of conductive polymer micro-nano electrodes manufactured by the indirect printing method^[68]. (d) Scanning electron microscopy images of conductive polymer micro-nano electrodes manufactured by post-processing^[70]

4.2 间接打印法

通过TPP直接加工含有导电聚合物的光刻胶所构建的结构大多较为简单, Z方向的复杂性有限. 考虑到导电聚合物由单体聚合形成, 将聚合物替换为单体并与光刻胶混合用于TPP加工, 有助于减轻导电聚合物的吸光效应和聚集影响. Kurselis等人^[67]采用PEGDA作为光敏基体, 将其与3,4-乙烯二氧噻吩(3,4-ethylenedioxythiophene, EDOT)单体混合, 利于光引发剂Irgacure 2959在飞秒激光照射下引发PEGDA交联, 形成封装EDOT的三维微纳结构. 该配方采用不同浓度的EDOT (5vol%~38vol%), 在此范围内, PEGDA/EDOT混合物表现出良好的光敏性和结构稳定性. 随后, 这些微结构通过三氯化铁熔融盐进行氧化聚合, EDOT转化为PEDOT, 从而赋予结构导电性. 当EDOT浓度达到17vol%时, 获得的微结构表现出最高电导率0.04 S/cm.

近期, 我们课题组报道了一种基于时空可控光诱导氢原子转移(hydrogen atom transfer, HAT)反应的导电聚合物光聚合方法(图3(c))^[68]. 以PEDOT:PSS为例, 该反应体系包括单体EDOT、对阴离子聚苯乙烯磺酸盐(polystyrene sulfonate, PSS)、光引发剂Irgacure 2959和有机酸对甲苯磺酸(*p*-toluenesulfonic acid, TsOH). 在TsOH提供的酸性环境下, EDOT发生偶联形成EDOT二聚体, 并部分失去芳香性. 同时, Irgacure 2959光解并重组生成活性催化剂1,2-双(4-(2-羟基乙氧基)苯基)乙烯-1,2-二酮(1,2-bis(4-(2-hydroxyethoxy)phenyl)ethane-1,2-dione, BPED), 通过双重HAT反应, 剥离EDOT二聚体多余的氢原子, 生成EDOT₂, 重塑芳香性. BPED在氧气作用下循环再生, 最终生成PEDOT:PSS. 由于Irgacure 2959和BPED均具有双光子吸收特性, 因此可以通过TPP技术在PEGDA等水溶性光刻胶中直写高分辨率(220 nm)且可编程的3D导电微结构.

通过使用单体替代直接混合法中的导电聚合物, 成功克服了聚合物沉淀和吸光的问题, 显著提高了3D结构中导电聚合物的负载量, 从而提升了导电性. 该方法制备的结构电导率可达 10^3 S/cm^[69]. 然而, 目前与该技术适配的聚合方法仍然有限, 因此, 开发新型的导电聚合物光聚合技术对于实现基于导电聚合物的微纳结构的高质量加工具有重要意义.

4.3 后处理法

后处理法是先通过TPP加工出三维微纳结构, 再利

用溶液扩散或膜转移等方法将导电聚合物引入三维结构. Tao等人^[70]先加工含有碳纳米管的3D水凝胶结构, 随后将其浸泡于PEDOT:PSS溶液中. 利用PEDOT:PSS的扩散性及其与碳纳米管间的非共价 π - π 相互作用, 形成了互连的电荷渗透网络(图3(d)). 这一过程有效提升了结构的导电性能, 其电导率可在0.1~42.5 S/m之间调控. 该方法在TPP过程中完全规避了引入导电聚合物所带来的负面影响. 然而, 由于导电聚合物的长链特性, 其在固化水凝胶网络中的扩散能力受限, 导致结构的导电性能不足, 并可能出现不均匀分布.

5 三维导电聚合物微纳电极的结构

在三维导电聚合物微纳电极的研究中, 电极的几何结构和微纳尺度对其性能具有决定性影响. 通过优化电极的几何设计和材料特性, 可显著增强其在复杂脑类器官培养环境中的信号检测和外部刺激能力^[71]. 近年来, 微电极阵列(microelectrode array, MEA)在微生理系统中的应用日益增多, 展示了其在神经信号高分辨率检测和多区域同步记录中的重要性. Zhang 等人^[72]指出, 通过集成传感器和微流控系统, MEA技术为脑类器官等三维生理模型提供了可靠的神经电信号监测平台.

与传统二维MEA相比, 三维导电聚合物微纳电极通过其立体结构有效克服了二维电极在深入类器官内部时所面临的局限性. 这些电极能够全方位捕捉复杂神经网络的动态信号, 提供更精确的电生理检测与外部刺激调控平台, 有力推动了其在神经网络功能研究、疾病建模和类脑计算等领域的应用.

5.1 针状电极阵列

针状电极阵列是一种常见的三维电极结构, 适用于脑类器官的多层神经信号采集(图4(a))^[73]. 这类电极通常设计为垂直排列的微针阵列, 直径为数百纳米, 长度在10~20 μ m之间. 这种设计有助于电极深入脑类器官的不同深度, 确保覆盖更大范围的神经网络, 捕捉来自不同层次的神经元信号. 针状电极的精细设计不仅能监测表层的神经活动, 还可以追踪深层神经元之间的相互作用, 适用于多区域并行信号检测和分析.

5.2 螺旋形电极

螺旋形电极能够像弹簧一样深入脑类器官(图4(b))^[74]. 随着脑类器官的生长, 电极可以持续深入

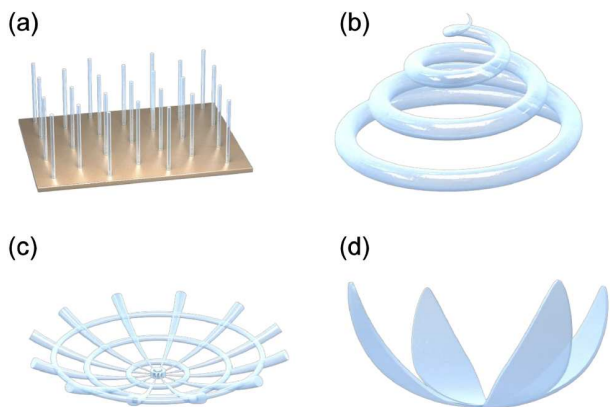


图4 (网络版彩色)三维导电聚合物微纳电极的示意图。(a) 针状电极阵列。(b) 三维螺旋电极。(c) 三维网状电极。(d) 三维球状电极

Figure 4 (Color online) Schematic diagram of 3D conductive polymer micro-nano electrodes. (a) Needle-like electrode array. (b) 3D helical electrode. (c) 3D mesh electrode. (d) 3D spherical electrode

到不同层次, 确保电极始终与神经元保持紧密接触。这种螺旋形设计不仅能在局部区域提供更加均匀的电刺激, 还能够通过其弹性特性适应脑类器官的动态生长, 减少电极对生物组织的损伤。螺旋形电极在调控异常神经活动, 如癫痫发作或神经元失活时, 具有重要应用价值。

5.3 三维网状电极

三维网状电极类似于一张悬挂的“蜘蛛网”, 模仿了大脑中的神经网络连接, 能够灵活包裹脑类器官, 实现与脑类器官表面和内部神经网络的广泛接触(图4(c))^[75,76]。这种结构能够增强电极与脑类器官之间的界面接触, 确保更高效的信号传递, 同时减少电极植入过程中对组织产生的机械损伤。该类型电极能够持续监测其发育过程中神经活动的动态变化, 特别适用于脑类器官的长期培养研究。

5.4 三维球状电极

三维球状电极类似于一个“帽子”, 能够紧密地围绕脑类器官, 提供全方位的电生理信号采集, 有效捕捉深层次的神经活动(图4(d))^[77,78]。这种球状结构通常由多层微电极组成, 每层电极可以独立调节弯曲度和接触角度以适应脑类器官的形状和尺寸。其设计优势在于能够在脑类器官的不同区域进行电生理信号采集和刺激, 捕捉更全面的神经活动。三维球状电极能够进行高分辨率的空间电信号监控, 特别适用于脑类器官的多层次信号检测。

6 三维导电聚合物微纳电极在脑类器官中的应用

随着脑类器官技术的快速发展, 研究人员对先进工具的依赖程度日益增加, 以捕捉和调控类脑结构的神经活动。三维导电聚合物微纳电极凭借其优异的生物相容性、导电性和机械柔韧性, 已成为脑类器官信号检测和外部刺激研究的关键工具。这种电极能够紧密融入脑类器官的三维结构中, 既能实时检测神经活动, 又能通过电刺激调控神经网络的动态行为, 有力推动了神经发育、疾病建模和药物筛选领域的研究进展。

6.1 信号检测

导电聚合物微纳电极在脑类器官中的一个重要应用是信号检测。由于脑类器官的复杂性, 传统二维电极通常仅能覆盖表面或较浅层的神经元, 难以全面捕捉深层神经网络活动。这一局限性大大削弱了对脑类器官内神经信号的分析能力。然而, 三维导电聚合物电极灵活的几何设计和良好的导电性使其能够深入脑类器官内部, 捕捉更全面的神经信号。

Saleh等人^[79]提出了一种具有极高电极密度(2600个通道/ cm^2)的三维微电极阵列, 实现了自定义几何结构和电极排布。该电极不仅能够脑类器官内进行大范围信号捕捉, 还能避免传统硅基电极的脆弱性, 提供良好的信号质量和较高的信噪比。这得益于PEDOT:PSS优异的生物相容性和电子-离子混合导电性。这种定制化设计可以针对脑类器官中不同的功能区域(前额皮层、运动皮层、尾状纹和海马CA2、CA3区域)通过32通道探头进行特定的信号检测, 从而捕捉脑类器官中的局部神经活动并分析脑区之间的相互作用。Huang等人^[78]通过自折叠聚合物片层技术开发了球形微电极阵列(图5(a)), 有效增加了电极与脑类器官的接触面积和信号捕捉能力。电极阵列通过精确调节折叠角度, 能够适应400~600 μm 大小的脑类器官, 并实现长达四周的电生理记录(图5(b))。在谷氨酸刺激下, 电极阵列能够检测到清晰的神经元信号响应(图5(c))。实验数据显示, 3D自折叠电极阵列显著提高了信号质量和信噪比。非参数Wilcoxon秩和检验分析结果表明, 3D电极阵列在神经元放电分布和信号响应强度上均显著优于2D电极阵列。Li等人^[80]提出的基于导电聚合物PEDOT:PSS的弹性网状电极系统, 能够在应变条件下保持电化学稳定性, 并在脑类器官的不同层次中实现多点信号

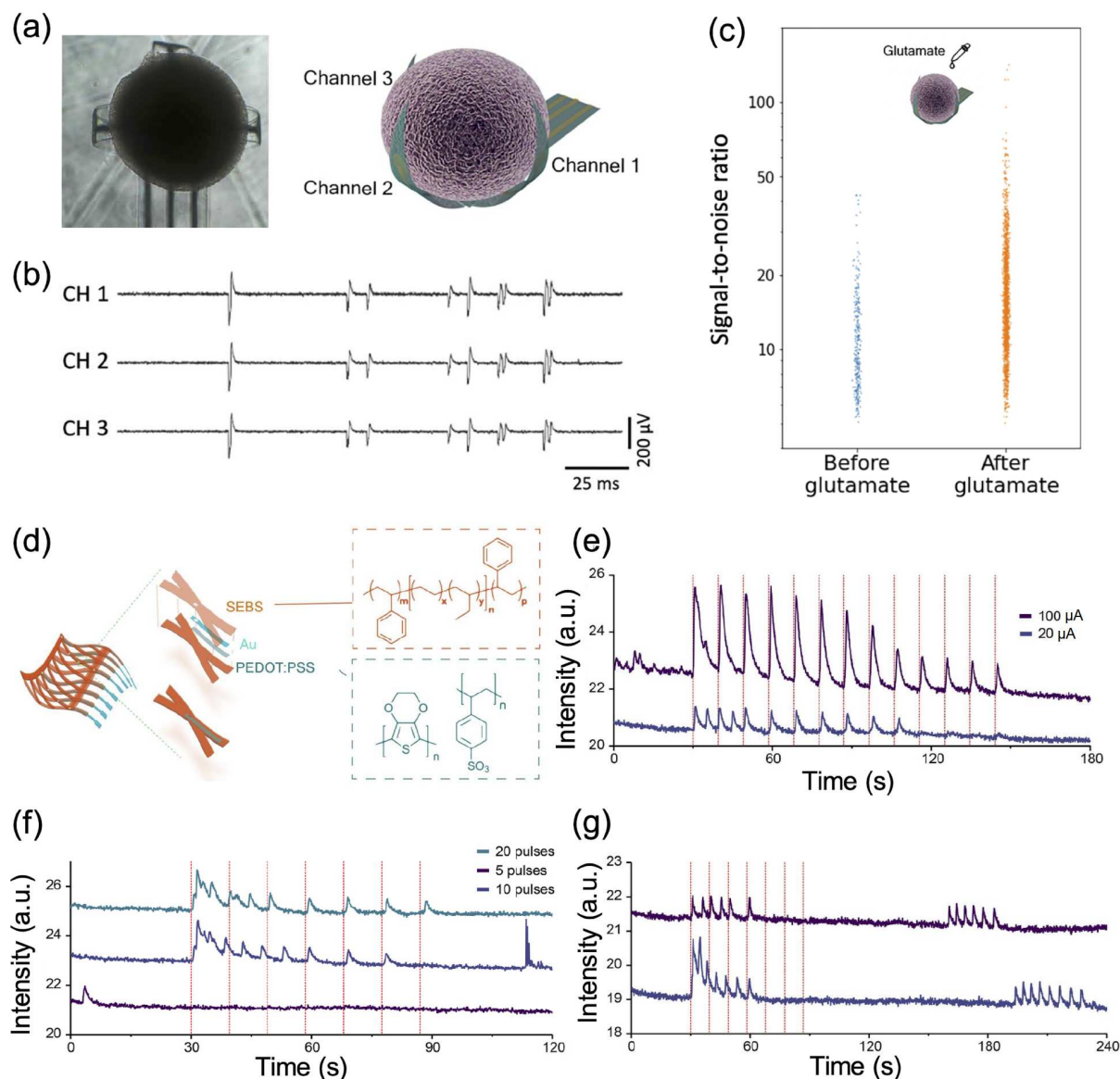


图 5 (网络版彩色) 三维导电聚合物微纳电极用于脑类器官的电信号检测与刺激。(a) 球形微电极阵列的扫描电子显微成像图与检测脑类器官电活动示意图^[78]。(b) 脑类器官不同位置的场电位^[78]。(c) 谷氨酸刺激脑类器官的电信号响应^[78]。(d) PEDOT:PSS网状电极的示意图^[80]。(e) 电刺激脑类器官的钙离子信号^[80]。(f) 不同脉冲次数对钙离子信号的影响^[80]。(g) 电刺激停止后钙离子信号^[80]

Figure 5 (Color online) Electrical signal detection and stimulation of brain organoids using 3D conductive polymer micro-nano electrodes. (a) Scanning electron microscopy image of the spherical microelectrode array and schematic diagram of detecting electrical activity in brain organoids^[78]. (b) Field potentials at different locations within the brain organoid^[78]. (c) Electrical signal response of brain organoids to glutamate stimulation^[78]. (d) Schematic of the PEDOT:PSS mesh electrode^[80]. (e) Calcium ion signals during electrical stimulation of brain organoids^[80]. (f) Effects of different pulse counts on calcium ion signals^[80]. (g) Calcium ion signals after electrical stimulation are stopped^[80]

捕捉。这些电极阵列的特殊设计使其能够适应脑类器官的三维结构,同时保证在不断变化的应变环境下电化学性能不下降。在长时间的使用过程中, PEDOT:PSS 不仅维持了较高的信号质量,还表现出较低的噪声水平,确保了长时间记录的稳定性。实验数据显示,电极能够在脑类器官的不同深度(例如皮层、神经节等区

域)进行精准的信号捕捉,帮助研究人员更好地分析神经网络的动态变化,尤其是神经信号传导的不同层次之间的相互作用。

6.2 外部刺激

外部电刺激在神经科学研究,尤其是在突触可塑

性和神经回路调控的研究中具有重要意义。通过提供外部电信号,研究人员可以模拟大脑中的自然电活动,探究神经元在不同刺激条件下的响应情况。三维导电聚合物微纳电极凭借其灵活性和精确性,在脑类器官多区域并行刺激方面具有显著优势。Li等人^[80]开发的弹性网状电极不仅能够检测脑类器官的神经信号,还可以通过在不同电流强度(50、100 μA)和脉冲频率(50、100 Hz)的优化,有效调控脑类器官的电活动并诱导局部的钙信号反应(图5(d)~(g))。导电聚合物的电子与离子混合导电能力使该电极能够高效传递电信号,并与脑类器官的离子传导环境高度适配,从而实现更自然且高效的电-生物信号交互。这类电极能够通过调控电流强度、脉冲数量和频率等参数,精确调控脑类器官中神经元的电活动,有助于深入研究神经网络的动态功能。

随着导电聚合物电极在外部电刺激中的应用逐渐广泛,未来研究将侧重于更复杂的电刺激模式,例如多点并行刺激和动态调控等。这类技术不仅有助于突触可塑性的研究,还能够揭示大脑中复杂信号传递路径以及神经回路的自我调控机制。未来,随着材料科学和电极制造技术的进步,导电聚合物微纳电极将在更复杂的脑类器官模型中实现更高效的外部电刺激,推动其在疾病建模和神经治疗中的应用。

6.3 三维导电聚合电极在其他体外模型中的应用

除脑类器官外,三维导电聚合物电极在其他体外模型中同样展现出显著优势,特别是在神经信号检测与电刺激调控方面。Abidian等人^[81]使用PEDOT:PSS纳米管修饰神经微电极,使微电极的阻抗降低了两个数量级,电荷传输能力提高了三个数量级。他们使用这种PEDOT:PSS修饰的微电极成功地记录到了场突触后电位,这是脑神经活动的一个重要信号,通常用于研究突触传递和神经元之间的通信。Vara和Collazos-Castro^[82]则采用PEDOT和碳微纤维复合材料制造了生物功能化神经记录电极。该电极具有超高灵敏度,能够有效捕捉深层神经网络中的信号。实验结果表明,复合电极在长期记录中展现出比传统金属电极更高的信噪比,能够捕捉微弱的神经信号,适用于超灵敏的神经记录任务,进一步验证了导电聚合物电极在增强神经信号捕捉能力方面的潜力。Ryu等人^[83]开发了一种结合PEDOT:PSS、石墨烯和锌氧化物纳米线的三维神经探针电极。该电极通过优化电极表面接口和提升电化学稳定性,

显著增强了与神经组织的电气连接。在实验中,这些电极用于记录大鼠皮层的局部场电位,结果显示,PEDOT:PSS电极在信号传输效率上优于传统金属电极,并能够稳定记录神经元电活动,其长期稳定性优于传统电极,为慢性神经电生理实验提供了理想的电极材料。Marroquin等人^[84]采用三维PEDOT:PSS电极替代传统玻璃电极,成功应用于大鼠海马区域的神经刺激与记录。三维PEDOT:PSS电极不仅能够在提供电刺激的同时记录场突触后电位,而且可以确保信号强度与稳定性不受显著影响。此外,在豚鼠听觉皮层的局部场电位记录中,三维PEDOT:PSS电极的表现与传统铂金电极相当,且噪声更低、信噪比更高。

这些研究结果表明,三维导电聚合物电极在信号检测和电刺激调控方面均表现出卓越性能,具有广泛的应用潜力。尽管这些研究未涉及脑类器官模型,它们为三维导电聚合物电极在脑类器官中的应用奠定了重要基础。实验结果展示了该类电极在增强信号捕捉、提高信号质量以及精确调控神经活动方面的优势,为神经科学研究、疾病建模及神经治疗开辟了新的研究方向。

7 三维导电聚合物微纳电极在脑类器官的应用展望

三维导电聚合物微纳电极在脑类器官中的应用前景广阔,尤其在药物筛选、神经疾病建模、治疗研究及脑机接口等方面。这些应用的核心优势在于其能够精确地探测脑类器官中的神经信号并提供精确的外部刺激,从而有效地模拟大脑中复杂的信号传递和调控功能。

7.1 药物筛选与毒性测试

在药物筛选方面,三维导电聚合物微纳电极有助于快速评估新药物对神经元功能的影响。通过在脑类器官中植入这种微纳电极,研究人员可以实时监测药物对神经活动的调控效果,观察药物对神经元兴奋性、突触传递以及整体神经网络动态的影响^[85,86]。这种方法比传统的分子生物学或化学分析更具直观性和功能导向性^[87]。例如,在抗癫痫药物的筛选中,电极可以有效识别药物对异常神经放电的抑制效果,评估药物对脑类器官中神经元活动的调节潜力^[88,89]。

三维导电聚合物电极具备的低噪声和高信号质量特性是其在药物筛选中的重要优势。这种高信噪比使

得研究人员能够更精确地捕捉药物调控引发的神经网络信号变化。同时,导电聚合物的电子和离子混合导电能力确保了对离子浓度和电活动的同步监测,从而为药物的神经毒性评价提供更全面的数据支持。此外,三维导电聚合物电极的生物相容性良好,可以在脑类器官模型中长时间稳定工作,而不会对组织造成明显损伤或引发炎症反应。结合高通量和高灵敏度的电生理检测技术,这种方法显著提升了药物开发效率,尤其在神经系统疾病领域中展现出广阔前景^[90]。

7.2 神经疾病建模与治疗研究

三维导电聚合物微纳电极在神经退行性疾病研究中同样展现出巨大潜力。在阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病的类脑模型中,这些电极可以用于记录并调控神经元的活动,助力研究疾病中神经网络的功能失调机制^[91]。例如,阿尔茨海默病的一个典型特征是神经元功能的逐渐丧失和突触连接的减弱。通过三维导电聚合物微纳电极,研究人员可以精确检测出神经元活动的逐渐减弱,并通过外部电刺激帮助恢复神经网络的功能^[92]。尤其在神经元失活的早期阶段,电极能够实时捕捉到神经信号细微的异常变化,为疾病早期干预提供有力支持。这一应用不仅得益于导电聚合物电极的离子-电子混合导电特性,还依赖于其机械柔韧性,使其能够适应脑类器官的复杂三维结构,实现神经网络的高效调控。在帕金森病的脑类器官研究中,电极还可以用于模拟大脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)治疗。相比传统金属电极,导电聚合物电极的低噪声和高信号质量使得刺激效果更加精准,并能捕捉到微弱的神经活动信号。这种模型有助于深入理解DBS在神经退行性疾病治疗中的作用机制,为进一步优化治疗方案提供实验依据^[93]。

三维导电聚合物电极的应用还可拓展至神经康复领域。通过在脑类器官模型中模拟损伤区域的神经网络活动,研究人员可以探索如何通过电刺激促进神经元的重新连接,恢复大脑的正常功能。这不仅为神经康复治疗提供了新的思路,还为未来制定个性化康复方案提供了理论基础。

7.3 脑机接口

三维导电聚合物微纳电极在脑机接口技术中的应用前景十分广阔^[94]。脑机接口的关键在于将神经信号转化为控制外部设备的指令,而三维导电聚合物微纳

电极能够助力实现这一目标^[10,95]。由于其高精度和柔韧性,电极能够深入脑类器官内部而不会对组织造成机械应力,捕捉到来自不同层次的神经信号,并将这些信号用于控制外部设备。研究者可以利用这些电极从脑类器官中获取神经活动数据,通过信号处理系统,将信号转化为机械臂的运动指令,模拟大脑对肢体运动的控制过程^[96]。这种高精度的神经信号传输还能用于开发更复杂的脑机接口系统,特别是在多区域并行信号采集和处理方面。三维导电聚合物微纳电极能够同时捕捉脑类器官中不同脑区的神经信号,进而研究这些区域之间的信号交互和整体神经网络的行为(图6)^[97]。这种多点信号采集与分析将推动脑机接口技术的发展,为复杂脑功能的解析和人工神经网络的设计提供重要支撑。

随着三维导电聚合物微纳电极技术的不断进步,其在脑类器官研究中的应用范围将进一步扩大。该技术不再局限于基础研究层面,还将在临床前评估、个性化医疗和神经治疗等领域发挥关键作用。未来,研究人员可将电极与光遗传学、基因编辑和高通量筛选等其他新兴技术相结合,例如,进一步增强脑类器官在神经科学研究中的效能。此外,随着材料科学的发展,导电聚合物的性能也有望得到进一步提升。通过优化导电聚合物的化学结构,有望实现更高的导电性、更好的生物相容性以及更长的使用寿命。这些进展将帮助研究人员在未来构建更加复杂、更加精确的脑类器官模型,推动神经科学研究进入新的阶段。总体而言,三维导电聚合物微纳电极不仅在信号检测和电刺激领域表现突出,未来还将推动脑类器官研究的广泛应用。这项技术不仅有助于我们更深入地理解大脑的复杂功能,还将为神经疾病的诊断和治疗提供全新的解决方案。

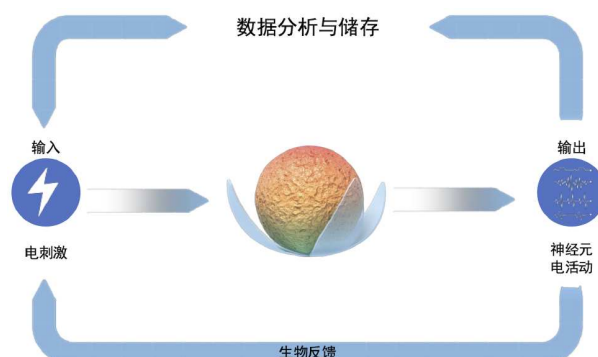


图6 (网络版彩色)三维导电聚合物微纳电极在脑机接口中的应用
Figure 6 (Color online) Application of 3D conducting polymer micro-nano electrode in brain-computer interface

参考文献

- 1 de Souza N. Organoids. [Nat Methods](#), 2018, 15: 23
- 2 Bellon A. Comparing stem cells, transdifferentiation and brain organoids as tools for psychiatric research. [Transl Psychiatry](#), 2024, 14: 127
- 3 Smirnova L, Hartung T. The promise and potential of brain organoids. [Adv Healthcare Mater](#), 2024, 13: 2302745
- 4 Sidhaye J, Knoblich J A. Brain organoids: an ensemble of bioassays to investigate human neurodevelopment and disease. [Cell Death Differ](#), 2021, 28: 52–67
- 5 Di Lullo E, Kriegstein A R. The use of brain organoids to investigate neural development and disease. [Nat Rev Neurosci](#), 2017, 18: 573–584
- 6 Chiaradia I, Lancaster M A. Brain organoids for the study of human neurobiology at the interface of *in vitro* and *in vivo*. [Nat Neurosci](#), 2020, 23: 1496–1508
- 7 Park J C, Jang S Y, Lee D, et al. A logical network-based drug-screening platform for Alzheimer's disease representing pathological features of human brain organoids. [Nat Commun](#), 2021, 12: 280
- 8 Kim H, Park H J, Choi H, et al. Modeling G2019S-LRRK2 sporadic Parkinson's disease in 3D midbrain organoids. [Stem Cell Rep](#), 2019, 12: 518–531
- 9 Quadrato G, Brown J, Arlotta P. The promises and challenges of human brain organoids as models of neuropsychiatric disease. [Nat Med](#), 2016, 22: 1220–1228
- 10 Cai H, Ao Z, Tian C, et al. Brain organoid reservoir computing for artificial intelligence. [Nat Electron](#), 2023, 6: 1032–1039
- 11 Kagan B J, Kitchen A C, Tran N T, et al. *In vitro* neurons learn and exhibit sentience when embodied in a simulated game-world. [Neuron](#), 2022, 110: 3952–3969.e8
- 12 Sharf T, van der Molen T, Glasauer S M K, et al. Functional neuronal circuitry and oscillatory dynamics in human brain organoids. [Nat Commun](#), 2022, 13: 4403
- 13 O'Hara-Wright M, Mobini S, Gonzalez-Cordero A. Bioelectric potential in next-generation organoids: electrical stimulation to enhance 3D structures of the central nervous system. [Front Cell Dev Biol](#), 2022, 10: 901652
- 14 Lancaster M A, Knoblich J A. Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells. [Nat Protoc](#), 2014, 9: 2329–2340
- 15 Quadrato G, Nguyen T, Macosko E Z, et al. Cell diversity and network dynamics in photosensitive human brain organoids. [Nature](#), 2017, 545: 48–53
- 16 Jeong W, Gwon G, Ha J H, et al. Enhancing the conductivity of PEDOT: PSS films for biomedical applications via hydrothermal treatment. [Biosens Bioelectron](#), 2021, 171: 112717
- 17 de Izarra A, Park S, Lee J, et al. Ionic liquid designed for PEDOT: PSS conductivity enhancement. [J Am Chem Soc](#), 2018, 140: 5375–5384
- 18 Shi W, Wang Z, Song H, et al. High-sensitivity and extreme environment-resistant sensors based on PEDOT: PSS@PVA hydrogel fibers for physiological monitoring. [ACS Appl Mater Interfaces](#), 2022, 14: 35114–35125
- 19 Pisciotta A, Lunghi A, Bertani G, et al. PEDOT: PSS promotes neurogenic commitment of neural crest-derived stem cells. [Front Physiol](#), 2022, 13: 930804
- 20 MacDiarmid A G. “Synthetic metals”: a novel role for organic polymers (Nobel Lecture). [Angew Chem Int Ed](#), 2001, 40: 2581–2590
- 21 Kazemi F, Naghib S M, Zare Y, et al. Biosensing applications of polyaniline (PANI)-based nanocomposites: a review. [Polym Rev](#), 2021, 61: 553–597
- 22 Humpolíček P, Kašpárková V, Pacherník J, et al. The biocompatibility of polyaniline and polypyrrole: a comparative study of their cytotoxicity, embryotoxicity and impurity profile. [Mater Sci Eng-C](#), 2018, 91: 303–310
- 23 Huang Z B, Yin G F, Liao X M, et al. Conducting polypyrrole in tissue engineering applications. [Front Mater Sci](#), 2014, 8: 39–45
- 24 Gan D, Han L, Wang M, et al. Conductive and tough hydrogels based on biopolymer molecular templates for controlling *in situ* formation of polypyrrole nanorods. [ACS Appl Mater Interfaces](#), 2018, 10: 36218–36228
- 25 Wang F, Xue Y, Chen X, et al. 3D printed implantable hydrogel bioelectronics for electrophysiological monitoring and electrical modulation. [Adv Funct Mater](#), 2024, 34: 2314471
- 26 Venkatraman S, Hendricks J, King Z A, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of PEDOT microelectrodes for neural stimulation and recording. [IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng](#), 2011, 19: 307–316
- 27 Bianchi M, De Salvo A, Asplund M, et al. Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-based neural interfaces for recording and stimulation: fundamental aspects and *in vivo* applications. [Adv Sci](#), 2022, 9: 2104701
- 28 Widge A S, Jeffries-El M, Cui X, et al. Self-assembled monolayers of polythiophene conductive polymers improve biocompatibility and electrical impedance of neural electrodes. [Biosens Bioelectron](#), 2007, 22: 1723–1732
- 29 Hu Z, Niu Q, Hsiao B S, et al. Bioactive polymer-enabled conformal neural interface and its application strategies. [Mater Horiz](#), 2023, 10: 808–828
- 30 Cadosch D, Chan E, Gautschi O P, et al. Metal is not inert: role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening—Current concepts. [J](#)

- BioMed Mater Res, 2009, 91A: 1252–1262
- 31 Stohs S. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biol Med*, 1995, 18: 321–336
- 32 Martin D C. Molecular design, synthesis, and characterization of conjugated polymers for interfacing electronic biomedical devices with living tissue. *MRS Commun*, 2015, 5: 131–152
- 33 Wang Y, Zhu C, Pfattner R, et al. A highly stretchable, transparent, and conductive polymer. *Sci Adv*, 2017, 3: e1602076
- 34 Mirhoseini S M H, Volpe F A. Space- and time-resolved resistive measurements of liquid metal wall thickness. *Rev Sci Instruments*, 2016, 87: 11D427
- 35 Juarez-Robles D, Gonzalez-Malabet H J, L'Antigua M, et al. Elucidating lithium alloying-induced degradation evolution in high-capacity electrodes. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 563–577
- 36 Paulsen B D, Tybrandt K, Stavrinidou E, et al. Organic mixed ionic–electronic conductors. *Nat Mater*, 2020, 19: 13–26
- 37 Wang H, Sun X, Wang Y, et al. Acid enhanced zipping effect to densify MWCNT packing for multifunctional MWCNT films with ultra-high electrical conductivity. *Nat Commun*, 2023, 14: 380
- 38 Frye M B, Chin J R, Barone M, et al. Enhancing the conductivity and crystallinity of (111) platinum films via a two-temperature deposition and substrate annealing. *Scripta Mater*, 2025, 256: 116442
- 39 Dong M, Coleman H A, Tonta M A, et al. Rapid electrophoretic deposition of biocompatible graphene coatings for high-performance recording neural electrodes. *Nanoscale*, 2022, 14: 15845–15858
- 40 Cellot G, Lagonegro P, Tarabella G, et al. PEDOT: PSS interfaces support the development of neuronal synaptic networks with reduced neuroglia response *in vitro*. *Front Neurosci*, 2016, 9: 521
- 41 Jiang Y, Zhang Z, Wang Y X, et al. Topological supramolecular network enabled high-conductivity, stretchable organic bioelectronics. *Science*, 2022, 375: 1411–1417
- 42 Wang H, Zhang W, Ladika D, et al. Two-photon polymerization lithography for optics and photonics: fundamentals, materials, technologies, and applications. *Adv Funct Mater*, 2023, 33: 2214211
- 43 Harinarayana V, Shin Y C. Two-photon lithography for three-dimensional fabrication in micro/nanoscale regime: a comprehensive review. *Optics Laser Tech*, 2021, 142: 107180
- 44 Xing J F, Zheng M L, Duan X M. Two-photon polymerization microfabrication of hydrogels: an advanced 3D printing technology for tissue engineering and drug delivery. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 5031–5039
- 45 Amruth C, Singh A K, Sharma A, et al. Micro-3D printed conductive polymer composite via two-photon polymerization for sensing applications. *Adv Mater Technologies*, 2024, 9: 2400290
- 46 Huang Z, Chi-Pong Tsui G, Deng Y, et al. Two-photon polymerization nanolithography technology for fabrication of stimulus-responsive micro/nano-structures for biomedical applications. *Nanotechnol Rev*, 2020, 9: 1118–1136
- 47 O'Halloran S, Pandit A, Heise A, et al. Two-photon polymerization: fundamentals, materials, and chemical modification strategies. *Adv Sci*, 2023, 10: 2204072
- 48 Nguyen A K, Narayan R J. Two-photon polymerization for biological applications. *Mater Today*, 2017, 20: 314–322
- 49 Mao A, Fess S, Kraiem N, et al. Spatiotemporal reaction dynamics control in two-photon polymerization for enhancing writing characteristics. *Adv Mater Technologies*, 2024, 9: 2400077
- 50 Faraji Rad Z, Prewett P D, Davies G J. High-resolution two-photon polymerization: the most versatile technique for the fabrication of microneedle arrays. *Microsyst Nanoeng*, 2021, 7: 71
- 51 Cantoni F, Maher D, Bosler E, et al. Round-robin testing of commercial two-photon polymerization 3D printers. *Additive Manufacturing*, 2023, 76: 103761
- 52 Somers P, Münchinger A, Maruo S, et al. The physics of 3D printing with light. *Nat Rev Phys*, 2024, 6: 99–113
- 53 Park S, Shou W, Makatura L, et al. 3D printing of polymer composites: materials, processes, and applications. *Matter*, 2022, 5: 43–76
- 54 Lee K S, Kim R H, Yang D Y, et al. Advances in 3D nano/microfabrication using two-photon initiated polymerization. *Prog Polym Sci*, 2008, 33: 631–681
- 55 Koskela J E, Turunen S, Ylä-Outinen L, et al. Two-photon microfabrication of poly(ethylene glycol) diacrylate and a novel biodegradable photopolymer—comparison of processability for biomedical applications. *Polym Adv Techs*, 2012, 23: 992–1001
- 56 Zhou X, Liu X, Gu Z. Photoresist development for 3D printing of conductive microstructures via two-photon polymerization. *Adv Mater*, 2024, 36: 2409326
- 57 Zeng Y, Liu K, Ding H, et al. Direct laser writing photonic crystal hydrogels with a supramolecular sacrificial scaffold. *Small*, 2024, 20: 2306524
- 58 Xu L, Ding H, Wu S, et al. Artificial meshed vessel-induced dimensional breaking growth of human brain organoids and multiregional assembloids. *ACS Nano*, 2024, acsnano.4c07844
- 59 Liu K, Ding H, Li S, et al. 3D printing colloidal crystal microstructures via sacrificial-scaffold-mediated two-photon lithography. *Nat Commun*,

- 2022, 13: 4563
- 60 Liu K, Ding H, Chong Z, et al. Direct laser writing photonic crystal hydrogel sensors for in-situ sensing in microfluidic device. *Chem Eng J*, 2024, 482: 148679
 - 61 Yuk H, Lu B, Lin S, et al. 3D printing of conducting polymers. *Nat Commun*, 2020, 11: 1604
 - 62 Lichade K M, Shiravi S, Finan J D, et al. Direct printing of conductive hydrogels using two-photon polymerization. *Additive Manufacturing*, 2024, 84: 104123
 - 63 Dadras-Toussi O, Khorrami M, Louis Sam Titus A S C, et al. Multiphoton lithography of organic semiconductor devices for 3D printing of flexible electronic circuits, biosensors, and bioelectronics. *Adv Mater*, 2022, 34: 2200512
 - 64 Jain K, Mehandzhyski A Y, Zozoulenko I, et al. PEDOT: PSS nano-particles in aqueous media: a comparative experimental and molecular dynamics study of particle size, morphology and z-potential. *J Colloid Interface Sci*, 2021, 584: 57–66
 - 65 Ghosh S, Kouame N A, Remita S, et al. Visible-light active conducting polymer nanostructures with superior photocatalytic activity. *Sci Rep*, 2016, 5: 18002
 - 66 Hill I M, Hernandez V, Xu B, et al. Imparting high conductivity to 3D printed PEDOT: PSS. *ACS Appl Polym Mater*, 2023, 5: 3989–3998
 - 67 Kurselis K, Kiyan R, Bagratashvili V N, et al. 3D fabrication of all-polymer conductive microstructures by two photon polymerization. *Opt Express*, 2013, 21: 31029–31035
 - 68 Zhou X, Fang S, Hu Y, et al. Photoinduced double hydrogen-atom transfer for polymerization and 3D printing of conductive polymer. *Nat Synth*, 2024, 3: 1145–1157
 - 69 Luo Z, Liu Y, Liu Z, et al. Direct laser writing of nanoscale undoped conductive polymer. *Nanotechnology*, 2020, 31: 255301
 - 70 Tao Y, Wei C, Liu J, et al. Nanostructured electrically conductive hydrogels obtained via ultrafast laser processing and self-assembly. *Nanoscale*, 2019, 11: 9176–9184
 - 71 Cho Y, Choi Y, Seong H. Nanoscale surface coatings and topographies for neural interfaces. *Acta BioMater*, 2024, 175: 55–75
 - 72 Zhang S, Xu G, Wu J, et al. Microphysiological constructs and systems: biofabrication tactics, biomimetic evaluation approaches, and biomedical applications. *Small Methods*, 2024, 8: 2300685
 - 73 Zips S, Huang B, Hotte S, et al. Aerosol jet-printed high-aspect ratio micro-needle electrode arrays applied for human cerebral organoids and 3D neurospheroid networks. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15: 35950–35961
 - 74 Geramifard N, Lawson J, Cogan S F, et al. A novel 3D helical microelectrode array for *in vitro* extracellular action potential recording. *Micromachines*, 2022, 13: 1692
 - 75 McDonald M, Sebinger D, Brauns L, et al. A mesh microelectrode array for non-invasive electrophysiology within neural organoids. *Biosens Bioelectron*, 2023, 228: 115223
 - 76 Li Q, Nan K, Le Floch P, et al. Cyborg organoids: implantation of nanoelectronics via organogenesis for tissue-wide electrophysiology. *Nano Lett*, 2019, 19: 5781–5789
 - 77 Park Y, Franz C K, Ryu H, et al. Three-dimensional, multifunctional neural interfaces for cortical spheroids and engineered assembloids. *Sci Adv*, 2021, 7: eabf9153
 - 78 Huang Q, Tang B, Romero J C, et al. Shell microelectrode arrays (MEAs) for brain organoids. *Sci Adv*, 2022, 8: eabq5031
 - 79 Saleh M S, Ritchie S M, Nicholas M A, et al. CMU Array: a 3D nanoprinted, fully customizable high-density microelectrode array platform. *Sci Adv*, 2022, 8: eabj4853
 - 80 Li T L, Liu Y, Forro C, et al. Stretchable mesh microelectronics for the biointegration and stimulation of human neural organoids. *Biomaterials*, 2022, 290: 121825
 - 81 Abidian M R, Martin D C. Experimental and theoretical characterization of implantable neural microelectrodes modified with conducting polymer nanotubes. *Biomaterials*, 2008, 29: 1273–1283
 - 82 Vara H, Collazos-Castro J E. Biofunctionalized conducting polymer/carbon microfiber electrodes for ultrasensitive neural recordings. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 27016–27026
 - 83 Ryu M, Yang J H, Ahn Y, et al. Enhancement of interface characteristics of neural probe based on graphene, ZnO nanowires, and conducting polymer PEDOT. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 10577–10586
 - 84 Marroquin J B, Coleman H A, Tonta M A, et al. Neural electrodes based on 3D organic electroactive microfibers. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1700927
 - 85 Durens M, Nestor J, Williams M, et al. High-throughput screening of human induced pluripotent stem cell-derived brain organoids. *J Neurosci Methods*, 2020, 335: 108627
 - 86 Passaro A P, Stice S L. Electrophysiological analysis of brain organoids: current approaches and advancements. *Front Neurosci*, 2021, 14: 622137
 - 87 Gao J, Zhang J, Chen M, et al. Advances in anti-tumor research based on bionic micro-/nano technology (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 3984–3996 [高京丕, 张建波, 陈美君, 等. 基于仿生微纳技术抗肿瘤策略研究进展. 科学通报, 2022, 67: 3984–3996]

- 88 Yokoi R, Shibata M, Odawara A, et al. Analysis of signal components < 500 Hz in brain organoids coupled to microelectrode arrays: a reliable test-bed for preclinical seizure liability assessment of drugs and screening of antiepileptic drugs. [Biochem Biophys Rep](#), 2021, 28: 101148
- 89 Hu M H Y, Frimat J P, Rijkers K, et al. Spontaneous epileptic recordings from hiPSC-derived cortical neurons cultured with a human epileptic brain biopsy on a multi electrode array. [Appl Sci](#), 2023, 13: 1432
- 90 Song J, Jeong H E, Choi A, et al. Monitoring of electrophysiological functions in brain-on-a-chip and brain organoids. [Adv NanoBiomed Res](#), 2024, 4: 2400052
- 91 Wu Y, Cheng J, Qi J, et al. Three-dimensional liquid metal-based neuro-interfaces for human hippocampal organoids. [Nat Commun](#), 2024, 15: 4047
- 92 Patel D, Shetty S, Acha C, et al. Microinstrumentation for brain organoids. [Adv Healthcare Mater](#), 2024, 13: 2302456
- 93 Liu Q, Jiao Y, Yang W, et al. Intracranial alternating current stimulation facilitates neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease. [AlzheimersRes Ther](#), 2020, 12: 89
- 94 Yan M, Wang L, Wu Y, et al. Conducting polymer-hydrogel interpenetrating networks for improving the electrode–neural interface. [ACS Appl Mater Interfaces](#), 2023, 15: 41310–41323
- 95 Xu S, Momin M, Ahmed S, et al. Illuminating the brain: advances and perspectives in optoelectronics for neural activity monitoring and modulation. [Adv Mater](#), 2023, 35: 2303267
- 96 Li X H, Guo D, Chen L Q, et al. Low-intensity ultrasound ameliorates brain organoid integration and rescues microcephaly deficits. [Brain](#), 2024, 147: 3817–3833
- 97 Smirnova L, Caffo B S, Gracias D H, et al. Organoid intelligence (OI): the new frontier in biocomputing and intelligence-in-a-dish. [Front Sci](#), 2023, 1: 1017235

Summary for “三维导电聚合物微纳电极在脑类器官研究中的应用与展望”

Applications and prospects of 3D conductive polymer micro-nano electrodes in brain organoid research

Xin Zhou & Zhongze Gu*

State Key Laboratory of Digital Medical Engineering, School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China

* Corresponding author, E-mail: gu@seu.edu.cn

Brain organoids, derived from stem cells under three-dimensional (3D) culture conditions, have become transformative tools in neuroscience research. These organoids replicate key aspects of human brain development and neural activity, making them invaluable models for studying neurodevelopmental disorders, neurodegenerative diseases, and drug screening. By mimicking the complex 3D structure of the human brain, organoids enable researchers to study intricate neural interactions and disease mechanisms that are difficult to capture in traditional two-dimensional (2D) cell cultures. However, the 3D architecture of organoids poses significant challenges for conventional electrode systems, which are primarily designed for flat, 2D environments. These traditional electrodes struggle to penetrate deep into the internal layers of organoids, limiting their ability to comprehensively monitor neural signals or deliver precise electrical stimulation. This challenge highlights the need for advanced 3D micro/nano electrodes designed specifically for use in brain organoids.

In response to these challenges, researchers have developed 3D conductive polymer-based micro/nano electrodes that offer distinct advantages for brain organoid research. These electrodes are highly biocompatible and flexible, allowing them to interact seamlessly with neural tissue without causing immune responses or rejection. Their flexibility enables them to adapt to the dynamic growth and structural changes of organoids, ensuring continuous, reliable contact and signal detection over time. Additionally, conductive polymers can conduct both electronic and ionic signals, which better simulate the natural electrochemical environment of neurons. This dual conductivity improves the accuracy of neural signal detection by reducing interference and enhancing the precision of measurements compared to traditional metal electrodes.

The most significant application of these 3D conductive polymer electrodes in brain organoids is their ability to accurately detect neural signals and provide controlled external stimulation. These electrodes are capable of penetrating deep into the organoid's structure, enabling real-time monitoring of neural activity across multiple layers. This ability is particularly valuable for studying complex neural behaviors, such as abnormal firing patterns in disease models like epilepsy and Parkinson's disease. The precise, continuous detection of neural signals allows researchers to observe the dynamic activity of neural circuits and synaptic transmission in detail. Beyond signal detection, these electrodes offer the ability to deliver localized electrical stimulation to specific regions of brain organoids. This capability is essential for exploring neural plasticity, circuit modulation, and how external electrical inputs can influence neural networks. Researchers can target particular areas of an organoid to induce specific responses or adjust neural activity to replicate conditions seen in neurological disorders. This dual functionality—simultaneously monitoring and stimulating neural circuits—opens new possibilities for investigating brain function and testing therapeutic strategies in controlled environments.

Looking forward, 3D conductive polymer electrodes hold promise beyond basic research applications. In drug screening, they provide a powerful tool for assessing how new compounds affect neural activity and identifying potential neurotoxic effects in real time. Moreover, these electrodes are showing great potential in the field of brain-computer interface (BCI), where their precision in recording and stimulating neural signals could enable more advanced prosthetics and therapeutic brain implants. As material science and fabrication technologies continue to advance, 3D conductive polymer electrodes are poised to play a transformative role in neuroscience research, offering new insights into brain function and opening new possibilities for the development of treatments for neurological disorders.

This review outlines how the development of 3D conductive polymer micro/nano electrodes has significantly enhanced the capabilities of brain organoid research. Their ability to seamlessly integrate with the organoid structure for precise neural signal detection and stimulation marks a substantial advancement in studying complex brain functions and diseases, as well as drug discovery and potential future applications in BCI.

brain organoids, conductive polymer, micro-nano electrodes, 3D printing

doi: [10.1360/TB-2024-1027](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1027)