

## Utah Neural Electrode Technology for Brain-Computer Interface

Fan Xie, Ye Xi, Qingda Xu, Jingquan Liu \*

National Key Laboratory of Science and Technology on Micro/Nano Fabrication, Department of Micro/Nano-electronics, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, P. R. China.

**Abstract:** A human brain is composed of a large number of interconnected neurons forming a neural network. To study the functional mechanism of the neural network, it is necessary to record the activity of individual neurons over a large area simultaneously. Brain-computer interface (BCI) refers to the connection established between the human/animal brain and computers/other electronic devices, which enables direct interaction between the brain and external devices. It plays an important role in understanding, protecting, and simulating the brain, especially in helping patients with neurological disorders to restore their impaired motor and sensory functions. Neural electrodes are electrophysiological devices that form the core of BCI, which convert neuronal electrical signals (carried by ions) into general electrical signals (carried by electrons). They can record or interfere with the state of neural activity. The Utah Electrode Array (UEA) designed by the University of Utah is a mainstream neural electrode fabricated by bulk micromachining. Its unique three-dimensional needle-like structure enables each electrode to obtain high spatiotemporal resolution and good insulation between each other. After implantation, the tip of each electrode affects only a small group of neurons around it even allowing to record the action potential of a single neuron. The availability of a large number of electrodes, high quality of signals, and long service life has made UEA the first choice for collecting neuronal signals. Moreover, UEA is the only implantable neural electrode that can record signals in the human cerebral cortex. This article mainly serves as an introduction to the construction, manufacturing process, and functioning of UEA, with a focus on the research progress in fabricating high-density electrode arrays, wireless neural interfaces, and optrode arrays using silicon, glass, and metal as that material of construction. We also discuss the surface modification techniques that can be used to reduce the electrode impedance, minimize the rejection by brain tissue, and improve the corrosion resistance of the electrode. In addition, we summarize the clinical applications where patients can control external devices and get sensory feedback by implanting UEA. Furthermore, we discuss the challenges faced by existing electrodes such as the difficulty in increasing electrode density, poor response of integrated wireless neural interface, and the problems of biocompatibility. To achieve stability and durability of the electrode, advancements in both material science and manufacturing technology are required. We hope that this review can broaden the scope of ideas for the development of UEA. The realization of a fully implantable neural microsystem can contribute to an improved understanding of the functional mechanisms of the neural network and treatment of neurological diseases.



**Key Words:** Neural electrode; Implantable; Utah electrode array; Surface modification; Biocompatibility

Received: March 5, 2020; Revised: April 5, 2020; Accepted: May 11, 2020; Published online: May 14, 2020.

\*Corresponding author. Email: jqliu@sjtu.edu.cn. Tel.: +86-21-34207209.

The project was supported by the National Key R&D Program of China (2017YFB1002501), the National Natural Science Foundation of China (61728402), the Research Program of Shanghai Science and Technology Committee, China (17JC1402800), the Program of Shanghai Academic/Technology Research Leader, China (18XD1401900).

国家重点研发计划(2017YFB1002501), 国家自然科学基金(61728402), 上海市科委项目(17JC1402800), 上海市优秀学术/技术带头人计划(18XD1401900)资助

# 面向脑机接口的犹他神经电极技术

谢凡, 奚野, 徐庆达, 刘景全\*

微米/纳米加工技术国家级重点实验室, 上海交通大学微纳电子学系, 上海 200240

**摘要:** 脑机接口(Brain-computer interface, BCI), 是指在人或动物脑与计算机或其它电子设备之间建立的连接通路, 实现了脑与外部设备的直接交互, 在认识脑、保护脑和模拟脑方面有着重要的作用, 尤其是将来可用于治疗患有神经系统疾病的患者, 使他们受损的运动和感知等功能得以恢复。神经电极作为脑机接口的核心部分, 是与神经元相互作用的电生理器件, 可以用来记录或干预神经活动状态, 由美国犹他大学提出的犹他电极阵列(Utah Electrode Array, UEA)是神经电极的一个典型代表。犹他独特的三维针状结构使每个电极具有高时空分辨率的同时相互之间有良好的绝缘, 植入后电极尖端只作用于周围一小群神经元, 甚至可以记录单个神经元的放电活动。本文主要介绍了UEA的结构、制造工艺和功能特点, 重点论述其在高密度阵列、无线传输、光电极阵列等方面的研究进展, 同时分析了可用于提高电极可靠性的表面修饰方法, 并举例说明了UEA的临床应用, 最后对未来的发展趋势进行了展望。

**关键词:** 神经电极; 植入式; 犹他电极阵列; 表面修饰; 生物相容性

**中图分类号:** O646; R338

## 1 引言

神经系统疾病作为人体所有部位中最难治疗的, 严重降低了患者的生活质量。脑机接口在大脑与外部设备之间建立直接通信<sup>1,2</sup>, 有助于了解其产生、传输和处理信息的机制, 以针对目前无法治愈的大脑疾病开发新的疗法。在脑机接口的应用中, 通过瘫痪病人运动皮层的神经信号可以驱动外部设备, 如控制电脑和机械臂<sup>3,4</sup>。另一方面, 连接大脑的医疗设备可以通过电极发射电脉冲刺激目标区域, 抑制和调节活动异常的神经信号, 从而通过神经调控来治疗疾病。如深部脑刺激(Deep Brain Stimulation, DBS)已用于治疗帕金森<sup>5</sup>、癫痫<sup>6</sup>等病症。

神经电极作为脑机接口的核心部分, 关系到大脑与外部设备间的信号传递, 按侵入方式不同神经电极可分为植入式、非植入式两种。相比之下, 植入式电极距离神经元更近, 具有信号质量好、时空分辨率高等优点, 可以记录局域神经功能微区甚至单个神经元的放电活动。

在过去的几十年里, 借助硅、玻璃、金属加工技术, 植入式电极被制造成记录点呈二维(2D)或三维(3D)分布的阵列结构, 以选择性地与目标脑

区中的大量神经元相互作用。由于单个金属丝微电极的简单有效性, Nicolelis等<sup>7,8</sup>早期曾尝试将多个金属丝微电极手工组装成2D阵列。随着表面微加工技术的发展, 基于光刻等方法创建了新一代的硅基平面电极阵列<sup>9</sup>, 其中一些2D多通道电极阵列被组装成3D阵列<sup>10,11</sup>。在这些平面电极阵列发展的同时, 犹他大学的研究人员提出了一种体硅材料加工的阵列架构<sup>12,13</sup>, 如图1所示, 称为犹他电极阵列(Utah Electrode Array, UEA), 主要针对平面电极植入后由于支撑基板和连接引线导致的实验动物颅骨无法闭合的问题, 使得长期慢性植入成为可能。同时, 由于电极通道数目多, 时空分辨率高, 记录到的信号质量好等优势, UEA已逐渐发展成为一类重要的脑机接口器件。本文主要介绍了UEA的结构、制造工艺流程和功能特点, 重点论述其在高密度阵列、无线传输、光电极阵列等方面的

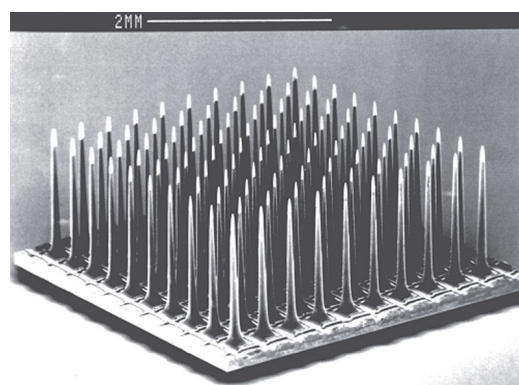


图 1 犹他电极阵列<sup>14</sup>

Fig. 1 Utah electrode array<sup>14</sup>.



刘景全, 出生于1971年。本科毕业于吉林工业大学(现吉林大学)。现为上海交通大学教授, 博士生导师, 主要研究方向: 生物医学微机电系统、极端环境微传感器与微执行器、微能源技术。

研究进展, 同时分析了可用于提高电极可靠性的表面修饰方法, 并举例说明了UEA的临床应用, 最后对未来的发展趋势进行了展望。

## 2 犹他电极阵列

1989年, 犹他大学的Normann研究组<sup>12</sup>提出了利用体硅材料加工微针电极的方法, 制备了由100个1.5 mm长的硅微针和4.2 mm × 4.2 mm × 0.12 mm厚的基板组成的电极阵列, 以研究机构的名字命名为犹他电极阵列。针体通过机械切割结合化学腐蚀的方法加工得到, 每根微针尖端暴露出电极记录点并镀覆金属。改进后具体的工艺流程<sup>13,15</sup>如图2所示: 选择厚度1.8 mm, 电阻率0.01–0.05 Ω·cm的p型<100>晶向的硅片, 首先用划片机在硅片一面切割出深度500 μm, 间距为400 μm的纵横交错的沟槽(图2b), 在沟槽中填充玻璃粉, 高温烧结后打磨抛光(图2c)。然后翻转硅片, 用划片机将玻璃沟槽包围的区域隔离出来, 这些柱状阵列均匀分布在剩余的厚度约为0.2 mm的基板上(图2d)。接着通过两步氢氟酸和硝酸的湿法刻蚀工艺, 减小硅柱的直径并锐化尖端(图2e)。最后在硅针尖端镀覆氧化银以增强电荷转移能力, 针体其余部分用聚对二甲苯(Parylene)绝缘(图2f–h)。

每个电极通过围绕在基部的玻璃沟槽与相邻的电极绝缘并保证结构的连接。电极的引出采用压焊的方式将直径25 μm的绝缘金线键合到基板背部焊盘上, 然后将所有100根引线封装成单束形式, 其方向与基板背表面共面, 引线的另一端与可固定在颅骨上的电极帽相连。由于UEA有较轻的质量、较薄的基板和柔性引线, 植入后电极可以浮

在大脑皮层表面, 允许实验对象颅骨闭合, 有效地增加了电极在体内的工作寿命。目前, UEA已经通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准, 是唯一可以用于人类大脑皮层内信号记录的植入式神经电极。

因为传统UEA的电极长度相同, 所以在植入时将记录点限制在平行于皮质表面的单个平面, 植入的UEA通常不会接触到该平面上方和下方一定深度的神经元。因此, 这类UEA植入周围神经系统时采集效果不够理想。为了有选择性的与多层神经元建立连接, Branner等<sup>16,17</sup>制造出如图3a所示的犹他斜电极阵列(Utah Slanted Electrode Array, USEA), 电极长度在整个阵列中由0.5到1.5 mm线性变化, 保证了记录点与不同层神经元的接触。进一步, Bhandari等<sup>18</sup>利用可变深度切割的方法制造出一种回旋形电极阵列(如图3b), 电极尖端构成复杂的曲面形状, 可以更好的与植入组织的几何形状相配合。这两种电极的其他工艺过程实际与UEA相同, 对于400 μm间隔的电极阵列来说, 神经纤维距离电极尖端记录点不超过200 μm, 由于植入的微电极可记录的信号范围约为150 μm<sup>19</sup>, 这两种电极阵列提供了100个具有空间选择性的神经通路, 可用于中枢神经和周围神经系统的临床应用。

## 3 研究进展

经过多年不断的发展, UEA已然成为用于多通道、高密度地采集大量神经元信号的首选, 基于UEA也发展出包括硅基、玻璃基、金属基等不同材料的有代表性的电极阵列。但将这些复杂的三维

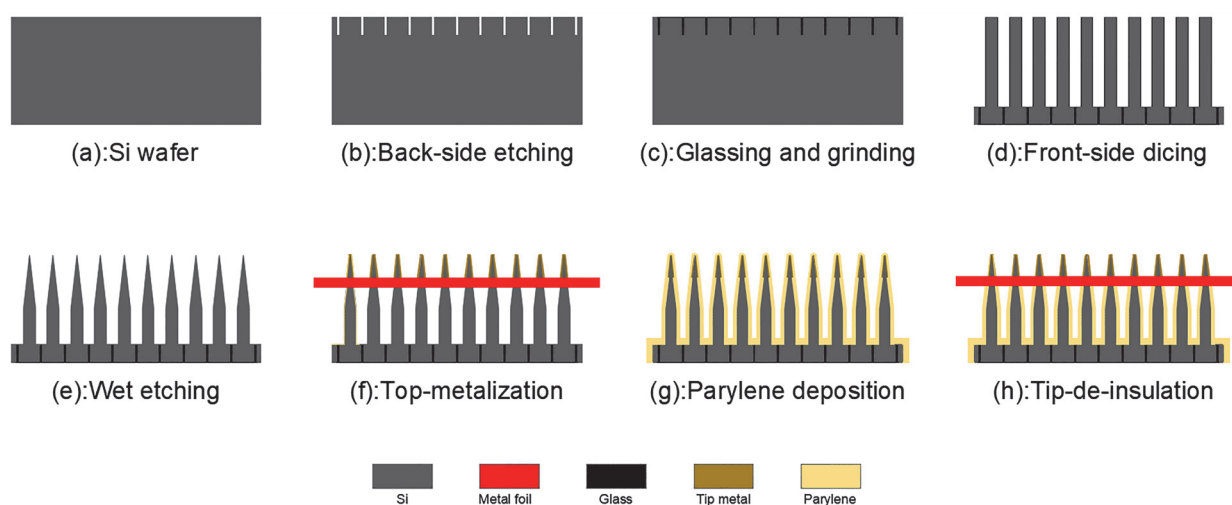
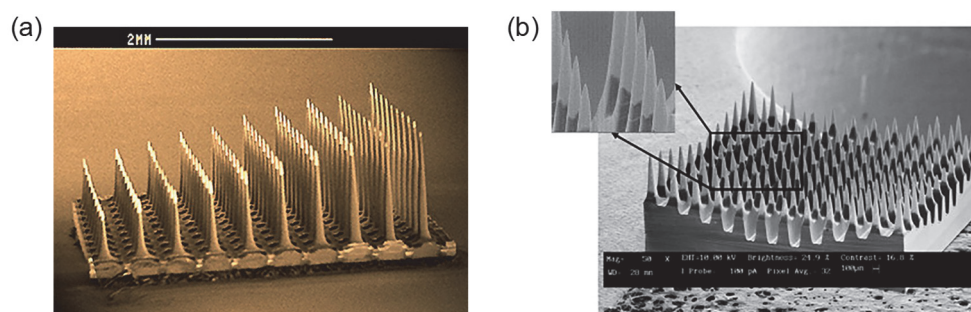


图2 犹他电极阵列制造工艺流程图

Fig. 2 The process flow of Utah electrode array.

图3 (a)犹他斜电极阵列<sup>14</sup>; (b)回旋形电极阵列<sup>18</sup>Fig. 3 (a) Utah slanted electrode array<sup>14</sup>; (b) a convoluted shaped electrode array<sup>18</sup>.

几何结构植入皮质中通常会刺穿毛细血管, 导致组织损伤和电极周围胶质细胞的局部积聚, 影响电极的正常工作<sup>20-22</sup>。为延长电极的工作寿命, 需要研制涂层材料修饰电极表面, 以降低界面阻抗、减小生物组织排异反应、提高电极的抗腐蚀能力。

### 3.1 基于UEA的电极阵列

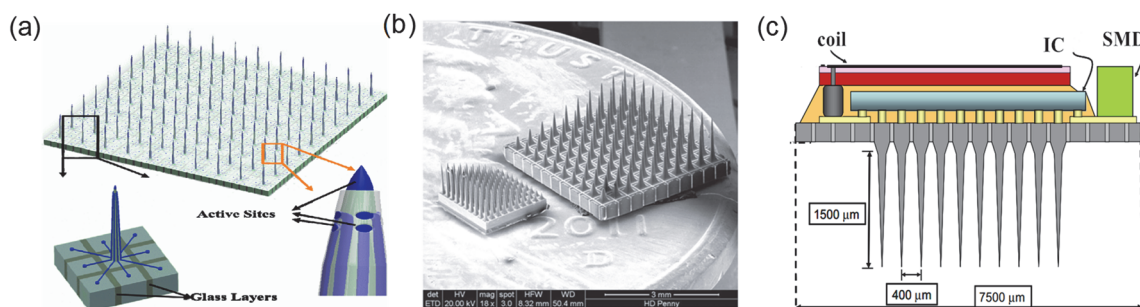
#### 3.1.1 硅基电极阵列

硅基电极阵列采用成熟的微机电系统(MEMS)加工工艺, 有其他类型电极无法达到的加工精度和一致性。此外, 利用硅材料制作电极可实现电极与硅基放大及信号处理电路的单片集成<sup>23</sup>, 简化系统的复杂度, 提高神经元信号的信噪比。UEA是最具代表性的硅基电极之一。

尽管UEA在神经科学研究以及脑机接口应用等方面取得了许多突破, 但UEA一个硅针仅包含一个记录点的结构特点限制了其通道数目的进一步提升。通道数目的增加意味着电极整体尺寸的扩大, 这样会导致植入困难, 并对脑组织造成严重的损伤<sup>24</sup>。针对这一问题, Shandhi等<sup>25</sup>设计了一种犹他多点电极阵列(Utah Multisite Electrode Array, UMEA) (如图4a), 在UEA单个电极周围设计多个记录点。该方法将传统UEA单个电极的基板区域一分为九, 并通过玻璃相互绝缘。电极尖端连接中心区域, 电极侧面沉积八个记录点和金属导线, 分

别连接到其余八个区域, 由此制造出与传统UEA体积相同的高通道密度神经电极阵列。UMEA每个电极有9个通道, 通道密度为 $56.25 \text{ mm}^{-2}$ , 是传统UEA ( $6.25 \text{ mm}^{-2}$ )的9倍。为了更好的与神经元特别是小直径神经建立连接通路, 希望电极直径更小, 排列更紧密。Wark等<sup>26</sup>设计了如图4b所示高密度犹他斜电极阵列(High-Density Utah Slanted Electrode Array, HD-USEA), 它的电极间距为 $200 \mu\text{m}$ , 通道密度为 $25 \text{ mm}^{-2}$ 。随后, 将这种高密度电极阵列植入大鼠坐骨神经, 发现周围神经功能存在短暂性损伤, 但在植入两周后恢复到正常水平<sup>27</sup>。Fujishiro等<sup>28</sup>研究表明, 减小电极直径可以最大限度的减小组织损伤, 所以小直径、高密度的电极阵列更有利于神经科学的应用。

另一方面, UEA使用成束细线连线和头戴式连接器进行信号记录存在一些问题: (1)经皮连接器可能导致感染和手术并发症; (2)引线束缚力引起的电极移动改变了记录特性并进一步激发免疫系统反应; (3)长引线增加了信号在电极和电子电路之间传输时受到干扰的几率; (4)由于存在机械应力和暴露于体内环境, 引线失效的可能性很高; (5)电极加上引线整体繁杂, 患者的行动受到限制。因此无线神经接口的引入将解决许多由有线连接带来的问题<sup>29-31</sup>, 为实现长期植入的目标, 必须摆

图4 (a)犹他多点电极阵列示意图<sup>25</sup>; (b)高密度犹他斜电极阵列<sup>26</sup>; (c)无线神经接口的集成示意图<sup>29</sup>Fig. 4 (a) Schematic of Utah multisite electrode array<sup>25</sup>; (b) the high-density Utah slanted electrode array<sup>26</sup>; (c) schematic of the integration concept of an wireless neural interface<sup>29</sup>.

脱线连接, 实现信号的无线传输。Kim等<sup>29</sup>基于传统UEA集成了无线神经接口, 该系统由100个通道的UEA, 定制的信号处理和遥测电路, 感应线圈和SMD电容器组成(如图4c)。但实验发现此无线神经接口传输距离有限, 无法进行体内测试。Yin等<sup>30</sup>研制的新型无线传感器, 可以与UEA的头戴式连接器相配合, 并已成功用于监测灵长类动物在自然运动和睡眠-觉醒转换过程中大脑皮层的神经元活动。未来将此无线传感器微型化后直接集成在UEA的背板上, 有望实现皮质内神经信号的无线传输。

### 3.1.2 玻璃基电极阵列

玻璃材料主要用于制作光电极阵列, 大脑神经网络的调控依赖于不同的刺激手段, 尽管电刺激技术代表了神经科学领域的重大突破, 但它仍然存在一些临床限制, 比如无法作用于神经回路中的特定细胞类型。光遗传学是实现细胞特异性调节的一项新技术, 具有毫秒级的时间精度。光遗传学技术首先通过基因工程方法将光敏通道蛋白选择性表达在特定类型的神经元上, 然后利用光照刺激或者抑制神经元的活性, 未表达光敏通道蛋白的神经元对光刺激没有响应, 从而实现细胞特异性调节。此外, 光敏通道蛋白还可以顺着转染的神经元胞体向突触生长, 甚至跨越突触至下一级神经元的胞体, 因此光遗传学技术又具有细胞空间特异性, 这有利于对神经回路中各脑区特定细胞群进行精准调控<sup>32-35</sup>。

在UEA的基础上, Abaya等<sup>36</sup>以玻璃为基底, 加工了如图5a所示的犹他光电极阵列(Utah Optrode Array, UOA)。首先用斜角刀片预切割出UOA尖端的锥角, 后分多步切割出阵列结构并进行湿法刻蚀。由于电极的粗糙表面会在光传输过程中造成散射损失, 为降低其表面粗糙度, 需要将电极在高温下进行热处理。UOA的电极间距、长

度、宽度和尖端角度可以改变, 以分别满足对空间分辨率、通道深度、光束大小和发散度的要求。随后<sup>37</sup>, 研究人员将UOA插入组织中测试发现, UOA可以有效地减轻组织介质造成的光衰减, 并产生适合神经刺激的发射光谱。为了减少相邻光极之间的光串扰, Scharf等<sup>38</sup>在UOA的背板上连接了一个光传导器, 限制光的传播路径(如图5b, c)的同时加强了背板的机械稳定性。该装置由UOA、光传导器、微LED阵列三部分堆叠而成, 可对皮层深处进行光遗传学刺激。

### 3.1.3 金属基电极阵列

通过先进的硅微加工技术, 研究人员已经实现了UEA的晶片级制造方法<sup>15</sup>, 但硅基工艺不可避免地要采用光刻和各向同性/异性蚀刻, 工艺过程复杂, 目前单个器件的成本仍然很高。而且脆性硅针容易断裂, 植入后可能引发安全问题。另一方面, 即使UEA采用低阻硅, 其导电性也远不如金属。

此前, 多采用手工组装的方法获得金属电极阵列, 为使其排布标准化, Fofonoff等<sup>39</sup>通过火花放电及线切割的方法, 在块状金属钛上加工出100个微针组成的电极阵列(如图6a)。Goncalves等<sup>40</sup>将铝块进行切割和湿法刻蚀, 也加工出6 × 6的铝基电极阵列(如图6b)。Li等<sup>41</sup>通过将多个金属微针组装在定制的柔性PCB板上, 制造了一种与UEA有相似的密度和特征尺寸的金属微针电极阵列(结构示意图如图6c), 其稳定的低接触阻抗特性满足神经元刺激和记录的要求。由于电极结构的灵活性, 微针的数量、高度、直径, 阵列的布局, 连接线的长度可以个性化定制。此外, 柔性PCB基板相比金属基板产生更小的组织损伤, 且能够与信号处理系统集成。

尽管已经设计制造出诸多微针电极阵列, 但這些电极材料的硬度远大于神经组织, 植入后会造造成组织损伤, 引起免疫反应, 所以迫切需要解决



图5 (a)犹他光电极阵列<sup>36</sup>; (b)光传导器限制光在一个电极中传播<sup>38</sup>; (c)光电极在荧光素溶液中的传播<sup>38</sup>

Fig. 5 (a) Utah optrode array<sup>36</sup>; (b) the interposer restricts the spread of light to one optrode<sup>38</sup>; (c) the emission profile of the optrodes in fluorescein solution<sup>38</sup>.

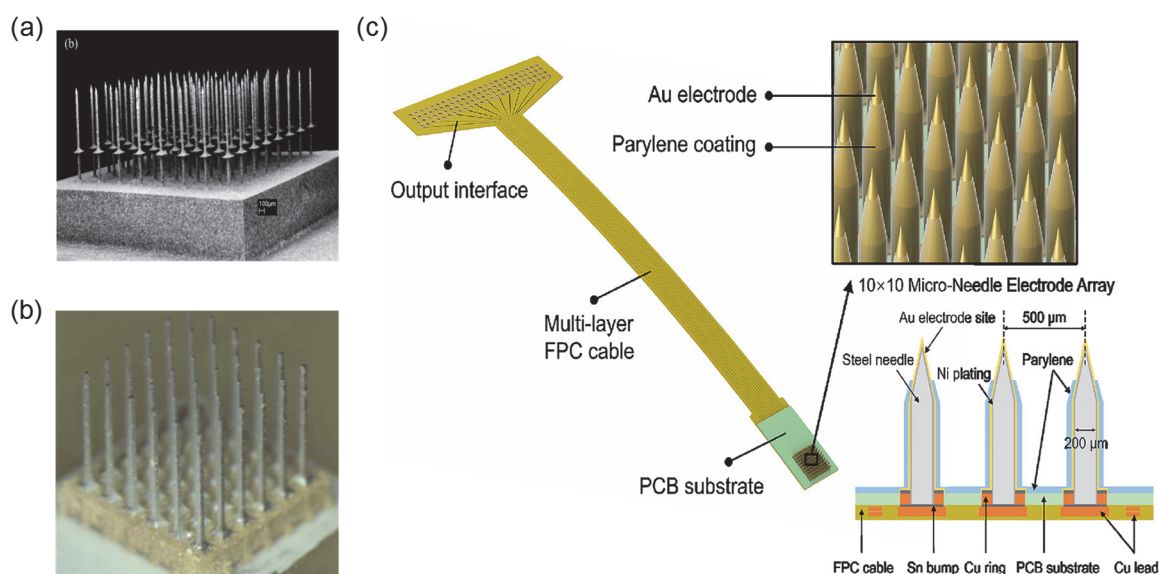


图 6 (a)火花放电加工的钛微电极阵列<sup>39</sup>; (b)  $6 \times 6$  铝基电极阵列<sup>40</sup>; (c)金属微针电极阵列的示意图和截面图<sup>41</sup>  
 Fig. 6 (a) Electrical discharge machined titanium microelectrode array<sup>39</sup>; (b) aluminum-based  $6 \times 6$  multi-needle microelectrode<sup>40</sup>; (c) schematic and cross section view of the metal-based micro-needle electrode array<sup>41</sup>.

的是生物相容性问题。

### 3.2 电极表面修饰

神经电极-组织界面的研究被公认是神经技术发展的重要组成部分, 目前电极可靠性和寿命差的主要原因包括材料失效, 生物组织排异反应以及两者之间的相互作用<sup>21,42-46</sup>。对电极表面进行修饰可以提高电极性能, 同时改善植入电极与神经组织界面之间的生物相容性问题。改进电极阵列

的方法如表1所示。

#### 3.2.1 降低电极阻抗

一般来说, 为记录特定神经元的信号, 要求记录点有较高的空间分辨率和选择性, 然而电极记录点的选择性越高, 其几何尺寸越小, 导致阻抗越高、信噪比越低<sup>47</sup>。对于尺寸相同的电极点, 阻抗越低, 记录到的信号质量越好, 对电极表面进行修饰可大幅降低界面阻抗<sup>48,49</sup>, 提高记录到的神经元

表 1 改进微电极阵列的方法

Table 1 Strategies for improving microelectrode arrays (MEAs).

Modifications	Surface features	Neural cell adhesion	Neural cell growth/loss	Foreign body response (FBR)	Signal maintenance/MEA longevity	Ref.
PEDOT	Various different properties	Reduced microglial adhesion	Limited neuronal cell death	Less severe FBR	Enhanced charge storage capacity and signal maintenance	53-57
Nanomaterials/nanostructures	Polypyrrol nanotubes augmented with gold nanoparticles	N/A	No significant cytotoxicity	N/A	Tenfold decrease in electrochemical impedance	58
	Carbon nanotubules	N/A	No significant cytotoxicity	N/A	Decreased impedance and increased capacitance	60
	PEDOT/CNT	Stable cell adhesion	Stable cell growth	N/A	Decreased impedance and increased capacitance	63
Natural ECM	Vary depending on ECM coating type	Stable cell adhesion	Limited neuronal cell death	Limited FBR	N/A	64-66
Neuro adhesive L1	Neuronal adhesion molecule	83% reduction in microglial adhesion; good neuronal adhesion	Good neuroblast growth; limited neuronal cell death	Reduction in overall gliosis	N/A	68, 69
Silica sol-gel	Smooth to rough texture, depending on composition	Good neuronal cell adhesion	Limited astrocyte growth	Limited FBR	N/A	70

信号质量。铂和氧化铱可作为离子和电子电流转移的介质且耐腐蚀，是UEA最常用的电极记录点材料，已经证明两者均可显著改善电极性能<sup>48,50,51</sup>。但Negi等<sup>50</sup>研究表明氧化铱有更好的电化学特性，其电荷存储能力比铂高一个数量级，且阻抗(1 kHz)比铂低90%(如图7a所示)。氧化铱可以通过电化学活化，反应溅射，电化学沉积三种方法制备，其中溅射法沉积得到的氧化铱薄膜(SIROF)更致密( $7\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ )，机械稳定性更好<sup>52</sup>。通过对溅射过程中的各项参数进行研究，Cogan等<sup>51</sup>发现氧含量对氧化铱薄膜的微观结构和电学性能有重要影响，优化工艺参数后制备的薄膜在体外测试中性能明显高于铂。

此外，一些涂层材料已被证明可用于改善电极性能，有望用于UEA的表面修饰。研究表明，导电聚合物具有良好的生物相容性和较大的比表面积，可以有效降低电极阻抗，提高电荷存储能力，因此被认为是极具潜力的慢性刺激和记录材料。常用的如PEDOT<sup>53-57</sup>，Du等<sup>55</sup>研制的一种PEDOT离子液体涂层可以使电极阻抗降低为原来的1/35(1 kHz)，电极的电荷存储能力约是裸电极的20倍。此外，他们在PEDOT离子液体涂层上成功进行细胞培养，发现星形胶质细胞的污染有效减少。Wang等<sup>57</sup>

提出用电化学方法在微电极上共沉积PEDOT和石墨烯(微观结构如图7b)，测试结果表明电荷存储能力增加了10倍，阻抗降低了两个数量级(1 kHz)。在体内植入实验中，PEDOT和石墨烯修饰后的电极可记录到更高质量的神经元信号。同时，也有很多方法采用纳米材料如金属纳米材料<sup>49,58</sup>，纳米结构导电聚合物<sup>59</sup>，碳纳米管等<sup>60,61</sup>来改善电极性能。纳米材料的电学性能与细胞界面的电荷传输要求相匹配，可提高电极的灵敏度和选择性，提高响应时间，有利于电极的长期植入。在Kojabad等<sup>58</sup>的研究中，通过金纳米颗粒增强的聚吡咯纳米管对电极表面进行修饰，与裸电极相比，电化学阻抗降低了90%。如图7c, d所示，Keefe等<sup>60</sup>在钨电极和不锈钢电极上电化学沉积碳纳米管(Carbon nanotubes, CNTs)，CNTs涂层既降低了电极阻抗，又增加了电荷存储能力，将两种电极分别植入大鼠运动皮层和猴子视觉皮层，相比裸电极均表现出更好的刺激和记录能力。CNTs具有优异的电学性质和化学稳定性，较高的机械强度和较大的比表面积，因此是电极记录点材料的最佳选择之一<sup>62</sup>。进一步，Luo等<sup>63</sup>将CNT掺杂的PEDOT沉积在铂电极上，与裸铂电极相比，PEDOT/CNT涂层微电极具有更低的阻抗和更好的稳定性。体外实验也表明，PEDOT/

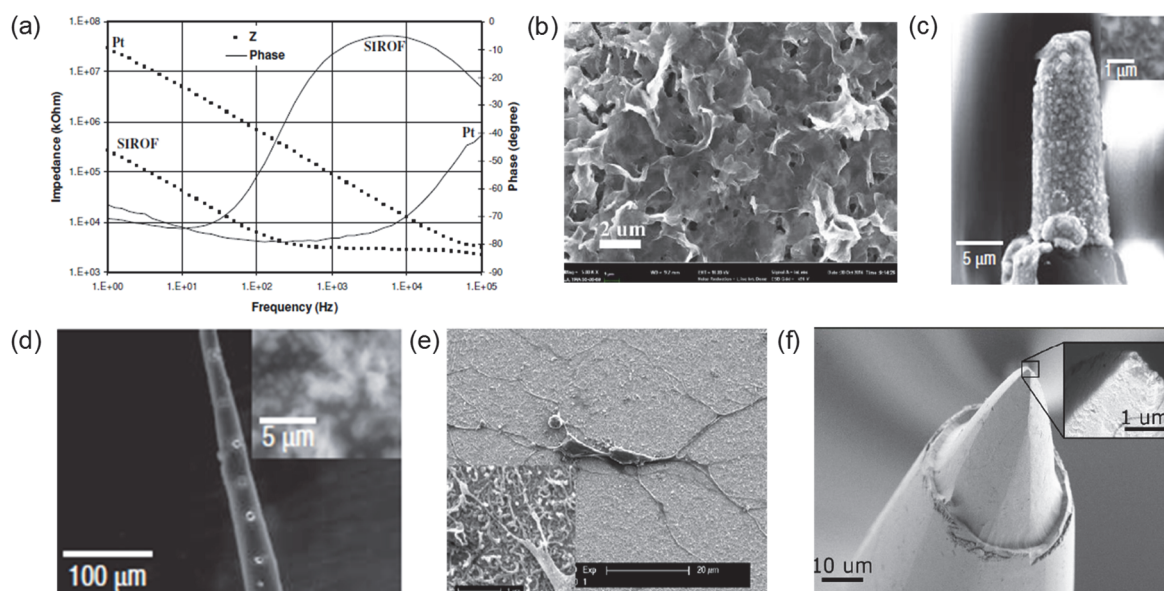


图7 (a) SIROF 和铂涂层修饰后的 UEA 阻抗分析<sup>50</sup>; (b) PEDOT/石墨烯涂层的扫描电镜图片<sup>57</sup>; (c) 钨电极上附着的 CNTs<sup>60</sup>; (d) 不锈钢电极上沉积 CNTs/PPy 复合材料<sup>60</sup>; (e) PEDOT/CNT 表面生长的神经突起的扫描电镜图片<sup>63</sup>; (f) 非晶碳化硅薄膜封装后的 UEA<sup>81</sup>

**Fig. 7** (a) Impedance analysis of the SIROF- and Pt-coated electrodes of the UEA<sup>50</sup>; (b) SEM image of the PEDOT:PSS reduced graphene oxide<sup>57</sup>; (c) CNTs attached to a tungsten electrode<sup>60</sup>; (d) a stainless steel electrode polymerized with CNTs/polypyrrole composite<sup>60</sup>; (e) SEM of neurites grown on the PEDOT/CNT surface<sup>63</sup>; (f) successful fabrication of a-SiC/SIROF UEA<sup>81</sup>.

CNT涂层有良好的生物相容性, 支持神经元的生长(如图7e)。

### 3.2.2 改善生物相容性

如前所述, 由于植入式电极与神经组织弹性模量的严重失配, 微电极阵列难免会对植入部位周围的神经组织造成损伤。此外, 呼吸和脑运动引起的电极-组织界面的微位移, 以及将植入装置连接到表面连接器所用的引线产生的束缚力, 也会引起额外的损伤。这些组织损伤会引起免疫反应, 导致电极周围胶质细胞积聚<sup>45</sup>, 最终会将电极包裹起来<sup>21,46</sup>。由于电极尖端和周围神经元之间不断产生屏障, 记录到的信号质量会逐渐恶化, 同时有记录能力的电极数量也逐渐减少。

电极植入时, 大脑组织和细胞最先接触的是电极表面, 因此, 电极表面特性会对免疫反应的进程产生显著影响。生物活性涂层可以调节电极周围的细胞活性, 改善电极的生物相容性。细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)对细胞和组织的正常功能至关重要<sup>64</sup>, 基于ECM的涂层可以促进神经元在电极表面的附着和生长。此外, ECM也被证明具有止血和免疫调节的特性<sup>65</sup>。Ceysens等<sup>66</sup>评估了ECM蛋白涂层在电极-组织界面的有效性, 实验发现ECM蛋白涂覆的电极在植入后3个月对周围脑组织无明显的损害。L1是一种神经细胞特异性粘附分子<sup>67</sup>, 在Else等<sup>68</sup>的一项研究中, 测试了L1涂层减轻小胶质细胞粘附电极表面的有效性。结果表明, 与未涂覆的电极相比, 涂覆L1细胞粘附分子的电极附着在表面的小胶质细胞的数量减少了83%。Kolarcik等<sup>69</sup>的研究也证明可用L1细胞粘附分子增强电极的生物相容性。电极的生物相容性也可以通过合成聚合物材料来改善, Capeletti等<sup>70</sup>制备了二氧化硅溶胶-凝胶薄膜, 发现其能够抑制星形胶质细胞的生长, 同时促进神经元的附着和生长, 可用于电极的表面修饰。但是, 不管是天然衍生的还是合成的聚合物, 都要谨慎使用, 因为它们可能会出现免疫原性或者毒性。

### 3.2.3 表面封装

对电极做封装处理可以保护电极免受生理环境的侵害, 封装失败会导致短路、元件腐蚀、免疫反应加剧等问题。目前, 薄膜封装的方法在植入式电极中得到广泛的发展和应用, 很多材料被研究用于神经电极的表面封装, 包括聚酰亚胺<sup>71</sup>, Parylene<sup>72,73</sup>, 硅胶<sup>74</sup>, 非晶碳化硅<sup>75,76</sup>, 氮化硅<sup>76</sup>, 类金刚石<sup>77</sup>等。Parylene-C在恶劣的物理和化学环境下有很强的抵抗力, 被广泛用于生物医学领域。此外, 沉积得到的Parylene-C具有极好的保形性,

因此可以完美的包覆在高深宽比结构表面<sup>78,79</sup>。Parylene-C已获FDA批准用于植入, 是UEA常用的封装涂层, 以阻止微针阵列的非电极区域与神经组织的接触<sup>15</sup>。为进一步改善封装效果, Xie等<sup>80</sup>在沉积Parylene-C涂层之前先通过原子层沉积的方法沉积52 nm的Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>粘合层, 提高了电极的绝缘性能, 显著延长了电极在体内的工作寿命。在Joshi-Imre等<sup>81</sup>的研究中, 采用非晶碳化硅薄膜封装UEA(如图7f), 电极植入大鼠运动皮层30周后仍然能用于神经元信号记录。实验证明了非晶碳化硅有良好的机械和电化学稳定性, 可以作为Parylene-C等聚合物涂层的替代物。

通过上述涂层材料, 电极性能可以得到改善, 但部分材料是否适用于UEA的结构和表面需要实验进一步验证。未来的研究重点一是UEA表面修饰后的活体长期植入实验, 二是通过材料和制造技术的共同进步来改进涂层材料的结构和组成, 以实现电极所需的稳定性和耐久性。除此之外, 考虑使用生物学方法如药物治疗来主动调节宿主组织反应<sup>45</sup>, 以减小电极植入带来的损伤。

## 4 UEA的临床应用

假肢技术和脑机接口的进步有助于增强瘫痪患者和截肢者的活动性和独立性<sup>82,83</sup>, 尽管面临许多挑战, 但已经在临床应用上取得了可喜的进展。

研究表明, 四肢瘫痪的患者运动想象的能力通常是完整的, 通过植入式微电极阵列绕过受损的神经通路, 可以记录反映个体运动意图的大脑活动。这些信号可用于提取和解读有意识的脑源命令, 用于外部设备地控制<sup>3,4,84-89</sup>。因此, 具有运动功能障碍的患者可以使用来自其大脑运动区域的信号控制屏幕上的光标, 有效地与计算机进行交互, 或者控制机械臂。如图8a所示<sup>3</sup>, 志愿者用“意念”控制光标向显示器中的橙色方块移动。随后的测试中, 该男子甚至可以在交谈过程中利用光标打开电子邮件。匹斯堡大学的Collinger等<sup>85</sup>在瘫痪患者的大脑皮层中植入两个UEA, 通过训练教会其用大脑控制机械臂运动, 进行伸出、抓取并操控物体等一系列复杂的手部动作。如图8b所示, 瘫痪患者通过脑机接口设备吃到巧克力。2020年1月<sup>90</sup>, 浙江大学求是高等研究院脑机接口团队与浙大二院合作完成中国第一例植入式脑机接口临床转化研究。患者利用大脑皮层信号可以精准控制机械臂实现三维空间的运动(如图8c), 并且首次证明高龄患者利用植入式脑机接口进行复杂而有效的运动控制是安全可行的。

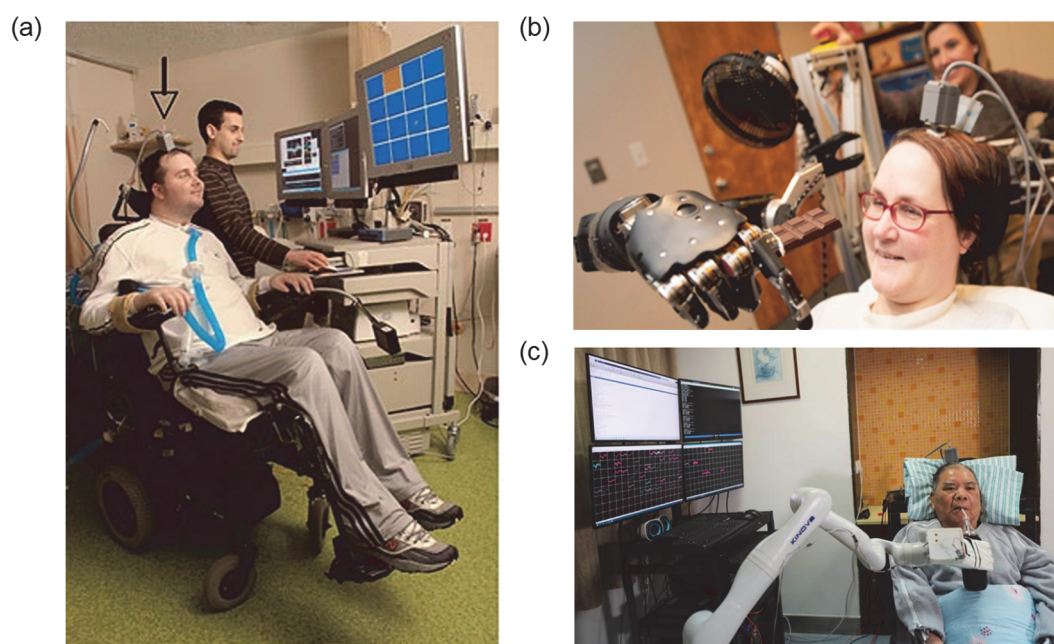


图 8 (a)控制光标向橙色方块移动<sup>3</sup>; (b)运动皮层记录的神经活动用于控制机械臂<sup>86</sup>; (c)中国第一例 UEA 临床转化研究<sup>90</sup>

Fig. 8 (a) Directing the neural cursor towards the orange square<sup>3</sup>; (b) using neural activity recorded from motor cortex to control a robotic arm<sup>86</sup>; (c) the first clinical translational study of UEA in China<sup>90</sup>.

新一代假肢技术的发展趋势是对机械臂手指/手臂实现更灵活地控制, 拥有真实手臂的人之所以能够对手指/手臂进行高度灵活地控制, 部分原因是其手指、肌肉、皮肤等部位可以产生躯体感觉和触觉反馈。研发轻便、高效、手指/手臂关节包含传感器的多自由度上肢假肢是研究人员的共同目标。在匹斯堡大学的另一项研究中<sup>91</sup>, 瘫痪患者在植入电极后控制机械手臂与奥巴马握手, 由于机械手上装有传感器, 每个传感器连接不同的电极, 当机械手受到压力, 对应的传感器就通过电极将刺激信号传入感觉皮层, 让患者感受到被握住。未来希望截肢者将他们的假肢视为“他们的手指/手臂”, 而不是他们被截肢的部位附着的硬件。获取神经控制信号更直接的一种方法是将USEA植入截肢部位上方切断的周围神经<sup>92-95</sup>, 植入电极的尖端将分布在神经束中, 一些电极邻接传出的运动纤维, 另一些电极邻接传入的感觉纤维。记录到的运动信号可用于直接控制假肢中的执行器, 同时由于在假肢上安装了各种传感器, 其接收到信号后通过USEA来刺激之前用于向大脑传递感觉输入的感觉纤维, 因此患者能够获得近乎“自然”的感觉反馈<sup>93-95</sup>。

## 5 总结

UEA作为神经科学研究的重要工具, 有助于我们对人类大脑的认识。随着新型电极阵列的发

展和电极表面修饰技术的进步, 已经取得诸多成果, 但仍然存在以下问题: (1)电极密度很难进一步提高, 在细胞密集脑区的采样效果不好; (2)电极的基板和电极轴都是平整结构, 只能植入一些平整脑区, 在有脑沟或者小型实验动物上不方便使用<sup>96</sup>; (3)集成无线神经接口难度较大, 且集成后的电子元件发热问题会影响使用; (4)缺乏针对UEA表面修饰后的活体长期植入实验; (5)刚性材料与生物组织的模量严重失配, 电极在植入和使用过程中产生组织损伤。

目前, 大多数电极阵列植入体内最多有几个月或几年的寿命<sup>42,97</sup>, 因此, 解决电极的生物相容性问题是实现长期记录的关键。如前所述, 可以对电极表面进行修饰, 设计新的阵列结构, 同时希望使用植入损伤更小的柔性材料<sup>98</sup>。此外, 还需要改进动作电位提取程序, 优化用于解码信号的计算算法; 研制无线连接向电极传递信号和能量, 消除可能由经皮引线造成的感染; 以及开展多功能UEA, 如集成药物递送通道、光源、温度传感器等。显然, 在这些植入式电极阵列被用于标准的临床应用之前, 还有许多工作要做。

**致谢:** 感谢上海交通大学AEMD中心的支持。

## References

- (1) Nair, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013, 110, 18343.

- doi: 10.1073/pnas.1319310110
- (2) Fetz, E. E. *Prog. Brain Res.* **2015**, *218*, 241.  
doi: 10.1016/bs.pbr.2015.01.001
- (3) Hochberg, L. R.; Serruya, M. D.; Friehs, G. M.; Mukand, J. A.; Saleh, M.; Caplan, A. H.; Branner, A.; Chen, D.; Penn, R. D.; Donoghue, J. P. *Nature* **2006**, *442*, 164. doi: 10.1038/nature04970
- (4) Hochberg, L. R.; Bacher, D.; Jarosiewicz, B.; Masse, N. Y.; Simeral, J. D.; Vogel, J.; Haddadin, S.; Liu, J.; Cash, S. S.; van der Smagt, P.; et al. *Nature* **2012**, *485*, 372. doi: 10.1038/nature11076
- (5) Deuschl, G.; Schade-Brittinger, C.; Krack, P.; Volkmann, J.; Schäfer, H.; Bötzel, K.; Daniels, C.; Deutschländer, A.; Dillmann, U.; Eisner, W.; et al. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 896.  
doi: 10.1056/NEJMoa060281
- (6) Boon, P.; Vonck, K.; De Herdt, V.; Van Dycke, A.; Goethals, M.; Goossens, L.; Van Zandijcke, M.; De Smedt, T.; Dewaele, I.; Achten, R.; et al. *Epilepsia* **2007**, *48*, 1551.  
doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01005.x
- (7) Nicolelis, M. A. L.; Ghazanfar, A. A.; Faggin, B. M.; Votaw, S.; Oliveira, L. M. O. *Neuron* **1997**, *18*, 529.  
doi: 10.1016/S0896-6273(00)80295-0
- (8) Nicolelis, M. A. L.; Dimitrov, D.; Carmena, J. M.; Crist, R.; Lehew, G.; Kralik, J. D.; Wise, S. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100*, 11041. doi: 10.1073/pnas.1934665100
- (9) Wise, K. D.; Najafi, K. *Science* **1991**, *254*, 1335.  
doi: 10.1126/science.1962192
- (10) Daryl, R. K.; Rio, J. V.; Justin, C. W.; Jammille, F. H. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **2003**, *11*, 151.  
doi: 10.1109/TNSRE.2003.814443
- (11) Wise, K. D.; Sodagar, A. M.; Yao, Y.; Gulari, M. N.; Perlin, G. E.; Najafi, K. *Proc. IEEE* **2008**, *96*, 1184.  
doi: 10.1109/JPROC.2008.922564
- (12) Normann, R. A.; Campbell, P. K.; Jones, K. E. A silicon-based, Three-dimensional neural Interface: Manufacturing Processes for an Intracortical Electrode array. In: *Images of the Twenty-First Century*, Proceedings of the Annual International Engineering in Medicine and Biology Society, Seattle, WA, USA, 1989; pp. 939–940.
- (13) Campbell, P. K.; Jones, K. E.; Huber, R. J.; Horch, K. W.; Normann, R. A. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **1991**, *38*, 758.  
doi: 10.1109/10.83588
- (14) Normann, R. A. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **2007**, *3*, 444.  
doi: 10.1038/ncpneuro0556
- (15) Bhandari, R.; Negi, S.; Solzbacher, F. *Biomed. Microdevices* **2010**, *12*, 797. doi: 10.1007/s10544-010-9434-1
- (16) Branner, A.; Normann, R. A. *Brain Res. Bull.* **2000**, *51*, 293.  
doi: 10.1016/S0361-9230(99)00231-2
- (17) Branner, A.; Stein, R. B.; Normann, R. A. *J. Neurophysiol.* **2001**, *85*, 1585. doi: 10.1152/jn.2001.85.4.1585
- (18) Bhandari, R.; Negi, S.; Rieth, L.; Normann, R. A.; Solzbacher, F. *Sens. Actuator A-Phys.* **2008**, *145*, 123.  
doi: 10.1016/j.sna.2007.10.072
- (19) Buzsáki, G. *Nat. Neurosci.* **2004**, *7*, 446. doi: 10.1038/nn1233
- (20) House, P. A.; Macdonald, J. D.; Tresco, P. A.; Normann, R. A. *Neurosurg. Focus* **2006**, *20*, 1. doi: 10.3171/foc.2006.20.5.5
- (21) Biran, R.; Martin, D. C.; Tresco, P. A. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2007**, *82*, 169. doi: 10.1002/jbm.a.31138
- (22) Christensen, M. B.; Pearce, S. M.; Ledbetter, N. M.; Warren, D. J.; Clark, G. A.; Tresco, P. A. *Acta Biomater.* **2014**, *10*, 4650.  
doi: 10.1016/j.actbio.2014.07.010
- (23) Pei, W. H. *Sci. Technol. Rev.* **2018**, *36*, 77. [裴为华. 科技导报. **2018**, *36*, 77.] doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2018.06.009
- (24) Wei, C. R.; Pei, W. H. *Chin. J. Anal. Chem.* **2019**, *47*, 1455. [魏春蓉, 裴为华. 分析化学. **2019**, *47*, 1455.]  
doi: 10.19756/j.issn.0253-3820.191430
- (25) Shandhi, M. M. H.; Leber, M.; Hogan, A.; Bhandari, R.; Negi, S. A Novel Method of Fabricating High Channel Density Neural Array for Large Neuronal Mapping. In: *Transducers*, Anchorage, Alaska, USA, June 21–25, 2015; IEEE: New York, 2015.
- (26) Wark, H. A. C.; Sharma, R.; Mathews, K. S.; Fernandez, E.; Yoo, J.; Christensen, B.; Tresco, P.; Rieth, L.; Solzbacher, F.; Normann, R. A.; et al. *J. Neural Eng.* **2013**, *10*, 45003.  
doi: 10.1088/1741-2560/10/4/045003
- (27) Mathews, K. S.; Wark, H. A. C.; Normann, R. A. *Muscle Nerve* **2014**, *50*, 417. doi: 10.1002/mus.24171
- (28) Fujishiro, A.; Kaneko, H.; Kawashima, T.; Ishida, M.; Kawano, T. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 1. doi: 10.1038/srep04868
- (29) Kim, S.; Bhandari, R.; Klein, M.; Negi, S.; Rieth, L.; Tathireddy, P.; Toepper, M.; Oppermann, H.; Solzbacher, F. *Biomed. Microdevices* **2009**, *11*, 453. doi: 10.1007/s10544-008-9251-y
- (30) Yin, M.; Borton, D. A.; Komar, J.; Agha, N.; Lu, Y.; Li, H.; Laurens, J.; Lang, Y.; Li, Q.; Bull, C.; et al. *Neuron* **2014**, *84*, 1170.  
doi: 10.1016/j.neuron.2014.11.010
- (31) Sharma, A.; Rieth, L.; Tathireddy, P.; Harrison, R.; Oppermann, H.; Klein, M.; Töpper, M.; Jung, E.; Normann, R.; Clark, G.; et al. *J. Neural Eng.* **2011**, *8*, 45004. doi: 10.1088/1741-2560/8/4/045004
- (32) Deisseroth, K. *Nat. Methods* **2010**, *8*, 26.  
doi: 10.1038/NMETH.F.324
- (33) Boyden, E. S.; Zhang, F.; Bamberg, E.; Nagel, G.; Deisseroth, K. *Nat. Neurosci.* **2005**, *8*, 1263. doi: 10.1038/nn1525
- (34) Han, X.; Qian, X.; Bernstein, J. G.; Zhou, H.; Franzesi, G. T.; Stern, P.; Bronson, R. T.; Graybiel, A. M.; Desimone, R.; Boyden, E. S. *Neuron* **2009**, *62*, 191. doi: 10.1016/j.neuron.2009.03.011
- (35) Goncalves, S. B.; Ribeiro, J. F.; Silva, A. F.; Costa, R. M.; Correia, J.

- H. J. *Neural Eng.* **2017**, *14*, 41001. doi: 10.1088/1741-2552/aa7004
- (36) Abaya, T. V. F.; Blair, S.; Tathireddy, P.; Rieth, L.; Solzbacher, F. *Biomed. Opt. Express* **2012**, *3*, 3087. doi: 10.1364/BOE.3.003087
- (37) Abaya, T. V. F.; Diwekar, M.; Blair, S.; Tathireddy, P.; Rieth, L.; Solzbacher, F. *J. Biomed. Opt.* **2014**, *19*, 15006. doi: 10.1117/1.JBO.19.1.015006
- (38) Scharf, R.; Reiche, C. F.; Mcalinden, N.; Cheng, Y.; Xie, E.; Sharma, R.; Tathireddy, P.; Rieth, L.; Mathieson, K.; Blair, S. A Compact Integrated Device for Spatially Selective Optogenetic Neural Stimulation Based on the Utah Optrode Array. In *Proceedings of SPIE, Conference on Optogenetics and Optical Manipulation*, San Francisco, CA, January 27–28, 2018; Mohanty, S. K.; Thakor, N. V.; Jansen, E. D., Eds.; SPIE: Bellingham, 2018.
- (39) Fofonoff, T. A.; Martel, S. M.; Hatsopoulos, N. G.; Donoghue, J. P.; Hunter, I. W. *Ieee T Bio-Med Eng.* **2004**, *51*, 890. doi: 10.1109/TBME.2004.826679
- (40) Goncalves, S. B.; Peixoto, A. C.; Rodrigues, J. A.; Silva, A. F.; Correia, J. H. *Procedia Eng.* **2014**, *87*, 939. doi: 10.1016/j.proeng.2014.11.311
- (41) Li, J.; Huang, D.; Chen, Y.; Li, Z. Low-Cost, Metal-Based Micro-Needle Electrode Array (M-MNEA): A Three-Dimensional Intracortical Neural Interface. In *Transducers*, Berlin, GERMANY, June 23–27, 2019; IEEE: Piscataway, 2019.
- (42) Barrese, J. C.; Rao, N.; Paroo, K.; Triebwasser, C.; Vargas-Irwin, C.; Franquemont, L.; Donoghue, J. P. *J. Neural Eng.* **2013**, *10*, 66014. doi: 10.1088/1741-2560/10/6/066014
- (43) Prasad, A.; Xue, Q.; Dieme, R.; Sankar, V.; Mayrand, R. C.; Nishida, T.; Streit, W. J.; Sanchez, J. C. *Front. Neuroeng.* **2014**, *7*, 2. doi: 10.3389/fneng.2014.00002
- (44) Kozai, T. D. Y.; Catt, K.; Li, X.; Gugel, Z. V.; Olafsson, V. T.; Vazquez, A. L.; Cui, X. T. *Biomaterials* **2015**, *37*, 25. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.10.040
- (45) Ferguson, M.; Sharma, D.; Ross, D.; Zhao, F. *Adv. Healthc. Mater.* **2019**, *8*, 1900558. doi: 10.1002/adhm.201900558
- (46) Fernã Ndez, E.; Greger, B.; House, P. A.; Aranda, I.; Botella, C.; Albusua, J.; Soto-Sã Nchez, C.; Alfaro, A.; Normann, R. A. *Front. Neuroeng.* **2014**, *7*, 24. doi: 10.3389/fneng.2014.00024
- (47) Rui, Y.; Liu, J.; Wang, Y.; Yang, C. *Microsyst. Technol.* **2011**, *17*, 437. doi: 10.1007/s00542-011-1279-x
- (48) Heim, M.; Yvert, B.; Kuhn, A. *J. Physiol.-Paris* **2012**, *106*, 137. doi: 10.1016/j.jphysparis.2011.10.001
- (49) Boehler, C.; Stieglitz, T.; Asplund, M. *Biomaterials* **2015**, *67*, 346. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.07.036
- (50) Negi, S.; Bhandari, R.; Rieth, L.; Solzbacher, F. *Biomed. Mater.* **2010**, *5*, 15007. doi: 10.1088/1748-6041/5/1/015007
- (51) Cogan, S. F.; Ehrlich, J.; Plante, T. D.; Smirnov, A.; Shire, D. B.; Gingerich, M.; Rizzo, J. F. *J. Biomed. Mater. Res. Part B* **2009**, *89*, 353. doi: 10.1002/jbm.b.31223
- (52) Slavcheva, E.; Vitushinsky, R.; Mokwa, W.; Schnakenberg, U. *J. Electrochem. Soc.* **2004**, *151*, E226. doi: 10.1149/1.1747881
- (53) Cui, X.; Lee, V. A.; Raphael, Y.; Wiler, J. A.; Hetke, J. F.; Anderson, D. J.; Martin, D. C. *J. Biomed. Mater. Res.* **2001**, *56*, 261. doi: 10.1002/1097-4636(200108)56:2<261::AID-JBM1094>3.0.CO;2-I
- (54) Cui, X.; Martin, D. C. *Sens. Actuator B-Chem.* **2003**, *89*, 92. doi: 10.1016/s0925-4005(02)00448-3
- (55) Du, Z. J.; Luo, X.; Weaver, C. L.; Cui, X. T. *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 6515. doi: 10.1039/C5TC00145E
- (56) Wang, L.; Wang, M.; Ge, C.; Ji, B.; Guo, Z.; Wang, X.; Yang, B.; Li, C.; Liu, J. *Biosens. Bioelectron.* **2019**, *145*, 111661. doi: 10.1016/j.bios.2019.111661
- (57) Wang, M.; Ji, B.; Gu, X.; Tian, C.; Kang, X.; Yang, B.; Wang, X.; Chen, X.; Li, C.; Liu, J. *Biosens. Bioelectron.* **2017**, *99*, 99. doi: 10.1016/j.bios.2017.07.030
- (58) Kojabad, Z. D.; Shojaosadati, S. A.; Firoozabadi, S. M.; Hamed, S. *J. Solid State Electrochem.* **2019**, *23*, 1533. doi: 10.1007/s10008-019-04245-1
- (59) Abidian, M. R.; Corey, J. M.; Kipke, D. R.; Martin, D. C. *Small* **2010**, *6*, 421. doi: 10.1002/smll.200901868
- (60) Keefer, E. W.; Botterman, B. R.; Romero, M. I.; Rossi, A. F.; Gross, G. W. *Nat. Nanotechnol.* **2008**, *3*, 434. doi: 10.1038/nnano.2008.174
- (61) Burtles, N.; Schulze, J.; Schwarz, H.; Kranz, K.; Motz, D.; Vogt, C.; Lenarz, T.; Warnecke, A.; Behrens, P. *Plos One* **2016**, *11*, e158571. doi: 10.1371/journal.pone.0158571
- (62) Cogan, S. F. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2008**, *10*, 275. doi: 10.1146/annurev.bioeng.10.061807.160518
- (63) Luo, X.; Weaver, C. L.; Zhou, D. D.; Greenberg, R.; Cui, X. T. *Biomaterials* **2011**, *32*, 5551. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.04.051
- (64) Dee, K. C.; Puleo, D. A.; Bizis, R. *An Introduction to Tissue-Biomaterial Interactions*, 1st ed.; John Wiley & Sons: NJ, **2002**; pp 15–35.
- (65) Lok, J.; Leung, W.; Murphy, S.; Butler, W.; Noviski, N.; Lo, E. H. *Acta Neurochir.* **2011**, *111*, 63. doi: 10.1007/978-3-7091-0693-8\_11
- (66) Ceysens, F.; Deprez, M.; Turner, N.; Kil, D.; van Kuyck, K.; Welkenhuysen, M.; Nuttin, B.; Badylak, S.; Puers, R. *J. Neural Eng.* **2017**, *14*, 14001. doi: 10.1088/1741-2552/14/1/014001
- (67) Azemi, E.; Lagenaur, C. F.; Cui, X. T. *Biomaterials* **2011**, *32*, 681. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.09.033
- (68) Eles, J. R.; Vazquez, A. L.; Snyder, N. R.; Lagenaur, C.; Murphy, M. C.; Kozai, T. D. Y.; Cui, X. T. *Biomaterials* **2017**, *113*, 279. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.054
- (69) Kolarcik, C. L.; Bourbeau, D.; Azemi, E.; Rost, E.; Zhang, L.;

- Lagenaur, C. F.; Weber, D. J.; Cui, X. T. *Acta Biomater.* **2012**, *8*, 3561. doi: 10.1016/j.actbio.2012.06.034
- (70) Capeletti, L. B.; Cardoso, M. B.; Dos Santos, J. H. Z.; He, W. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 27553. doi: 10.1021/acsami.6b09393
- (71) Lago, N.; Ceballos, D.; J Rodríguez, F.; Stieglitz, T.; Navarro, X. *Biomaterials* **2005**, *26*, 2021. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.06.025
- (72) Loeb, G. E.; Bak, M. J.; Saleman, M.; Schmidt, E. M. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **1977**, *BME-24*, 121. doi: 10.1109/TBME.1977.326115
- (73) Hsu, J.; Rieth, L.; Normann, R. A.; Tathireddy, P.; Solzbacher, F. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2009**, *56*, 23. doi: 10.1109/TBME.2008.2002155
- (74) Wu, J.; Pike, R. T.; Wong, C. P.; Kim, N. P.; Tanielian, M. H. *IEEE Trans. Adv. Packag.* **2000**, *23*, 721. doi: 10.1109/6040.883764
- (75) Hsu, J.; Tathireddy, P.; Rieth, L.; Normann, A. R.; Solzbacher, F. *Thin Solid Films* **2007**, *516*, 34. doi:10.1016/j.tsf.2007.04.050
- (76) Cogan, S. F.; Edell, D. J.; Guzelian, A. A.; Ying, P. L.; Edell, R. J. *Biomed. Mater. Res. Part A* **2003**, *67A*, 856. doi: 10.1002/jbm.a.10152
- (77) Roy, R. K.; Lee, K. J. *Biomed. Mater. Res. Part B* **2007**, *83*, 72. doi: 10.1002/jbm.b.30768
- (78) Winslow, B. D.; Christensen, M. B.; Yang, W.; Solzbacher, F.; Tresco, P. A. *Biomaterials* **2010**, *31*, 9163. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.05.050
- (79) Wang, R.; Zhao, W.; Wang, W.; Li, Z. *J. Microelectromech. Syst.* **2012**, *21*, 1084. doi: 10.1109/JMEMS.2012.2203790
- (80) Xie, X.; Rieth, L.; Williams, L.; Negi, S.; Bhandari, R.; Caldwell, R.; Sharma, R.; Tathireddy, P.; Solzbacher, F. *J. Neural Eng.* **2014**, *11*, 26016. doi: 10.1088/1741-2560/11/2/026016
- (81) Joshi-Imre, A.; Black, B. J.; Abbott, J.; Kanneganti, A.; Rihani, R.; Chakraborty, B.; Danda, V. R.; Maeng, J.; Sharma, R.; Rieth, L.; *et al.* *J. Neural Eng.* **2019**, *16*, 46006. doi: 10.1088/1741-2552/ab1bc8
- (82) Castellini, C.; Artemiadis, P.; Wininger, M.; Ajoudani, A.; Alimusaj, M.; Bicchi, A.; Caputo, B.; Craelius, W.; Dosen, S.; Englehart, K.; *et al.* *Front. Neurobotics* **2014**, *8*, 1. doi: 10.3389/fnbot.2014.00022
- (83) Raspopovic, S.; Capogrosso, M.; Petrini, F. M.; Bonizzato, M.; Rigosa, J.; Di Pino, G.; Carpaneto, J.; Controzzi, M.; Boretius, T.; Fernandez, E.; *et al.* *Sci. Transl. Med.* **2014**, *6*, 219r. doi: 10.1126/scitranslmed.3006820
- (84) Andersen, R. A.; Hwang, E. J.; Mulliken, G. H. *Annu. Rev. Psychol.* **2010**, *61*, 169. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100503
- (85) Collinger, J. L.; Wodlinger, B.; Downey, J. E.; Wang, W.; Tyler-Kabara, E. C.; Weber, D. J.; Mcmorland, A. J.; Velliste, M.; Boninger, M. L.; Schwartz, A. B. *The Lancet* **2013**, *381*, 557. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61816-9
- (86) Boninger, M. L.; Collinger, J. L.; Weber, D. Brain-Computer Interfaces: Success from the University of Pittsburgh. In *EDX and NM Medicine: Looking to the Future as We Address Today's Challenges*, AANEM 60th Annual Meeting, San Antonio, Texas, October 2013; Kuiken, T. K., Boninger, M. L., Byrne, B. J., Eds.; 11–13.
- (87) Wodlinger, B.; Downey, J. E.; Tyler-Kabara, E. C.; Schwartz, A. B.; Boninger, M. L.; Collinger, J. L. *J. Neural Eng.* **2015**, *12*, 016011. doi: 10.1088/1741-2560/12/1/016011
- (88) Simeral, J. D.; Kim, S. -P.; Black, M. J.; Donoghue, J. P.; Hochberg, L. R. *J. Neural Eng.* **2010**, *8*, 025027. doi: 10.1088/1741-2560/8/2/025027
- (89) Gilja, V.; Pandarinath, C.; Blabe, C. H.; Nuyujukian, P.; Simeral, J. D.; Sarma, A. A.; Sorice, B. L.; Perge, J. A.; Jarosiewicz, B.; Hochberg, L. R.; *et al.* *Nat. Med.* **2015**, *21*, 1142. doi: 10.1038/nm.3953
- (90) <https://zj.zjol.com.cn/news.html?id=1366170&from=timeline&isappinstalled=0> (accessed Mar 23, 2020).
- (91) Guger, C.; Allison, B.; Lebedev, M. *Brain-Computer Interface Research*; Springer, Cham: 2017; pp. 43–54.
- (92) Branner, A.; Stein, R. B.; Fernandez, E.; Aoyagi, Y.; Normann, R. A. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2004**, *51*, 146. doi: 10.1109/TBME.2003.820321
- (93) Wendelken, S.; Page, D. M.; Davis, T.; Wark, H. A. C.; Kluger, D. T.; Duncan, C.; Warren, D. J.; Hutchinson, D. T.; Clark, G. A. *J. Neuroeng. Rehabil.* **2017**, *14*, 121. doi: 10.1186/s12984-017-0320-4
- (94) Clark, G. A.; Wendelken, S.; Page, D. M.; Davis, T.; Wark, H. A.; Normann, R. A.; Warren, D. J.; Hutchinson, D. T. Using Multiple High-Count Electrode Arrays in Human Median and Ulnar Nerves to Restore Sensorimotor Function after Previous Transradial Amputation of the Hand. In *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference Proceedings*, EMBC, Chicago, IL, August 26–30, 2014; IEEE: New York, 2014.
- (95) Davis, T. S.; Wark, H. A. C.; Hutchinson, D. T.; Warren, D. J.; Scheinblum, T.; Clark, G. A.; Normann, R. A.; Greger, B. *J. Neural Eng.* **2016**, *13*, 036001. doi: 10.1088/1741-2560/13/3/036001
- (96) Pan, J. W. Large-scale Neural Ensemble Recording System for Rats. M. S. Dissertation, East China Normal University, Shanghai, 2008. [潘璟玮. 大鼠多通道在体记录系统构建与应用[D]. 上海: 华东师范大学, 2008.]
- (97) Suner, S.; Fellows, M. R.; Vargas-Irwin, C.; Nakata, G. K.; Donoghue, J. P. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* **2005**, *13*, 524. doi: 10.1109/TNSRE.2005.857687
- (98) Lago, N.; Cester, A. *Appl. Sci.-Base.* **2017**, *7*, 1292. doi: 10.3390/app7121292