

· 综述 ·

共轭高分子在脑机接口中的应用与展望

潘熙然 张志* 雷霆*

(高分子化学与物理教育部重点实验室 北京大学材料科学与工程学院 北京 100871)

摘要 脑机接口能够在生物神经系统与电子设备之间建立双向通信, 在神经科学研究、医疗康复和虚拟现实等领域发挥着重要作用. 共轭高分子具有柔性、良好的生物相容性和优异的光电特性, 在柔性脑机接口中展现出巨大潜力, 有望实现更高效、稳定和长期的神经信号采集与传输. 本综述总结了近年来共轭高分子材料在脑机接口领域的应用进展, 介绍了导电共轭高分子电极在脑电信号采集中的应用, 重点阐述了基于半导体共轭高分子的有机电化学晶体管器件在信号放大和提高信噪比等方面的独特优势. 此外, 还探讨了基于共轭高分子的水凝胶材料的潜力与发展现状, 并总结了该领域的发展趋势及主要挑战. 综合分析表明, 共轭高分子在推动脑机接口多功能化和长期稳定监测方面具有广阔前景. 未来研究应聚焦于开发高性能共轭高分子基水凝胶材料、优化器件结构和开展系统集成, 以推动柔性脑机接口技术的发展.

关键词 共轭高分子, 脑机接口, 神经电极, 有机电化学晶体管, 水凝胶

引用: 潘熙然, 张志, 雷霆. 共轭高分子在脑机接口中的应用与展望. 高分子学报, doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2024.24249

Citation: Pan, X. R.; Zhang, Z.; Lei, T. Application and prospects of conjugated polymers in brain-computer interfaces. *Acta Polymerica Sinica*, doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2024.24249

脑科学是 21 世纪最具挑战性和前沿性的研究领域之一. 随着研究的深入, 人们逐渐认识到, 大脑不仅是控制身体和思维的中枢, 更是一台具备复杂信息处理和存储能力的超级计算机. 尽管我们对大脑的结构和功能已有初步认识, 但实现与大脑的直接信息交互仍然充满挑战. 脑机接口(brain-computer interface, BCI)的出现, 为大脑与电子设备之间的信息交互搭建了桥梁, 脑科学研究迈向了一个全新的阶段. 通过 BCI, 大脑能够与外部计算机和控制器之间进行直接通信, 电子设备不仅可以接收大脑发出的指令, 还能向大脑发送信号^[1]. 在神经科学领域, BCI 被用于读取生物电信号, 帮助理解神经计算功能^[2]; 作为神经假体, BCI 可以辅助残疾人实现计算机控制、文字输入^[3]甚至假肢操控^[4,5]; 在医疗领域,

BCI 可通过深部脑刺激为耳聋、失明、瘫痪、癫痫和帕金森病等神经性疾病提供潜在的治疗方案^[6-8].

BCI 系统的基本组成如图 1 所示. 首先, 通过信号采集系统捕获代表大脑特定活动(如运动、言语、听觉和视觉)的电生理信号, 随后将其传输到外部设备, 通过预先编程的算法进行信号处理, 并应用于其他设备, 最后, 设备产生的信息会反馈给大脑. 其中, 信号采集是 BCI 的关键性技术^[10,11]. 根据信号采集位置及其来源可将脑电信号分为: 在头皮表面记录得到的脑电图(electroencephalography, EEG); 在外科暴露的大脑皮层表面记录得到的皮层脑电图(electrocorticography, ECoG); 由神经元群体电活动产生的局部场电位(local field potential, LFP); 以及单个神

特约综述; 2024-10-04 收稿, 2024-11-25 录用,

网络出版; 北京市自然科学基金(基金号 JQ22006)资助.

* 通信联系人, E-mail: zhizhang@pku.edu.cn; tinglei@pku.edu.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2024.24249; CSTR: 32057.14.GFZXB.2024.7324

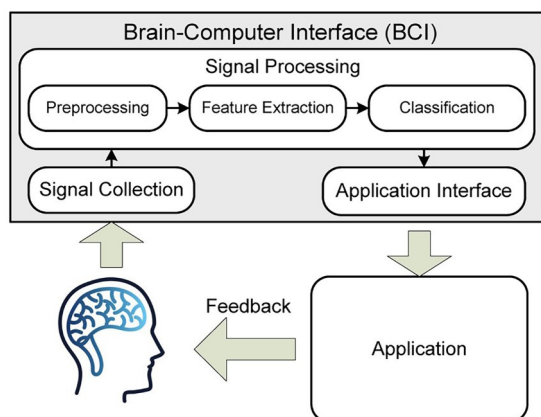


Fig. 1 System structure of a typical brain-computer interface: signal collection, signal processing, application, and feedback (Reprinted with permission from Ref.[9]; Copyright (2023) the author(s) under the terms of the Creative Commons CC BY license).

神经元产生的快速且短暂的动作电位(action potentials, APs). 早期的神经电信号采集设备主要由金属或无机半导体等刚性材料制成. 例如, 早在20世纪提出的硅基微型穿透式电极阵列——Michigan电极(图2(a)), 已经能够分辨单个神经元的动作电位^[12]. 随后, Utah电极阵列(图2(b))在 $4\text{ mm} \times 4\text{ mm}$ 的区域内集成了多达100个电极, 能够记录更多的神经元信号^[13]. 近年来, 随着微纳加工技术的飞速发展, 神经接口技术取得了显著进步. 例如, Neuropixels探针使用互补金属氧化物半导体(complementary metal-oxide-semiconductor, CMOS)技术, 通过在硅质晶圆上制出基于n型和p型晶体管的互补逻辑电路, 实现了多路复用和信号放大, 并同时驱动5120个独立电极, 记录数百个动物^[14,15]或人脑神经元^[16]信号. 通过将基于CMOS技术的平面硅基芯片与三维微电极阵列结合, 还可实现对啮齿动物深脑区域

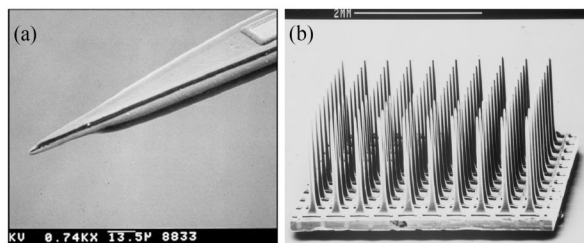


Fig. 2 Summary of miniaturized penetrating multi-electrode arrays. Scanning electron microscopy side view of (a) a Michigan probe, (b) a Utah array^[18] (Reprinted with permission from Ref.[18]; Copyright (2008) the author(s) under the terms of the Creative Commons CC BY license).

的大规模神经记录^[17].

然而, 传统刚性电极阵列在BCI的实际应用中面临诸多挑战. 首先, 用于BCI的传统无机材料(如金属和硅)是电子导体, 而生物体依赖离子进行电信号传导, 二者在电信号传导机制上的差异导致无机材料与生物组织间的界面阻抗较高, 进而导致信噪比较低, 影响信号质量, 并限制了对微小信号的有效检测. 此外, 基于CMOS技术的硅基电路虽然具备多种计算功能, 但其杨氏模量和弯曲刚度等力学性能与脑组织严重不匹配, 可能引发急性或慢性机械损伤, 最终影响设备的功能和使用寿命.

为了解决上述问题, 具有良好柔性和生物相容性的高分子材料逐渐受到广泛关注. 通过在高分子材料网络结构中引入亲水基团, 可以实现离子-电子耦合, 形成有机离子-电子混合导体(OMIECs)^[19]. OMIECs具备高电容和较低的界面阻抗, 能够实现生物信号与电子信号的高效转化, 从而提高信号传输效率. 高分子材料的固有柔性不仅有效减少了因机械性能不匹配引发的免疫反应, 还保证了设备在生物组织表面的长期稳定性. 有机材料还具备良好的结构可调性, 其特殊的化学结构可以赋予材料自修复^[20]、可生物降解^[21]等特殊功能, 进一步拓展了BCI的应用场景.

在过去的20年里, 有机生物电子学领域不断涌现出新的材料、器件结构和制造技术, 为BCI的发展创造了条件. 本文将介绍共轭高分子材料在电极和有机电化学晶体管中的工作原理及应用, 介绍基于水凝胶材料的BCI界面调控策略, 回顾和总结相关的代表性研究, 并探讨共轭高分子应用于BCI领域的机遇与挑战.

1 聚合物电极

正如前文所述, 使用导电高分子材料代替传统的金属或无机半导体材料, 可以有效降低界面阻抗, 实现更高的信噪比和时空分辨率. 其中, 共轭高分子因兼具柔性、生物相容性和优异的电学特性, 是生物电极中最常用的材料. 在本节中, 首先介绍用聚合物电极采集生物电信号的基本原理, 然后总结其在BCI中的应用, 最后讨论柔性聚合物电极的植入方法.

1.1 聚合物电极的生物电信号检测原理

生物体内的电信号主要依赖离子作为载体,

离子通过在细胞膜内外移动形成电位差，实现神经元间的信息传递，维持神经系统的正常工作。大脑中的神经元则通过离子在细胞间以及其他器官间的传递实现信息交流。离子运动引起的电场变化会影响电极与大脑组织之间的电荷分布，从而导致电极表面或内部产生微小的电压变化。这些微小的电压变化可以通过电极检测并记录，经过放大和滤波等处理，最终转换为可以被计算机识别和处理的信号。

理想的信号采集电极应兼具高选择性和高灵敏度。高选择性意味着电极可以从众多神经电信号中精准分辨出单个神经元的动作电位，需要高空间分辨率，因此记录位点的电极表面积应尽可能小，以避免周围神经信号的干扰。然而，减小电极表面积会降低电极与生物组织表面的双电层电容 C_d ，导致界面阻抗迅速升高^[22]，信噪比降

低。因此，电极设计需要在高选择性和高灵敏度之间权衡。

为了平衡选择性和灵敏度，许多研究探索了降低电极记录点阻抗的方法。其中，使用导电聚合物，尤其是OMIECs，来修饰或代替传统刚性电极，被认为是最有效的方法之一^[23]。OMIECs的高电容特性以及其柔性带来的与生物组织的良好贴合度，有助于减小界面阻抗，从而提高信号传输质量。目前，聚(吡咯) (PPy)^[24]、聚(3,4-乙基二氧噻吩) (PEDOT)^[25]及其衍生物因其良好的生物相容性和优异的导电性而被广泛使用。这些材料在BCI研究中表现出显著优势，为更高效的信号采集和传输提供了有力支持。

1.2 聚合物电极在脑电信号监测中的应用

早期的聚合物电极研究集中于利用PPy (图3(a))对无机材料电极进行修饰。PPy可通过电

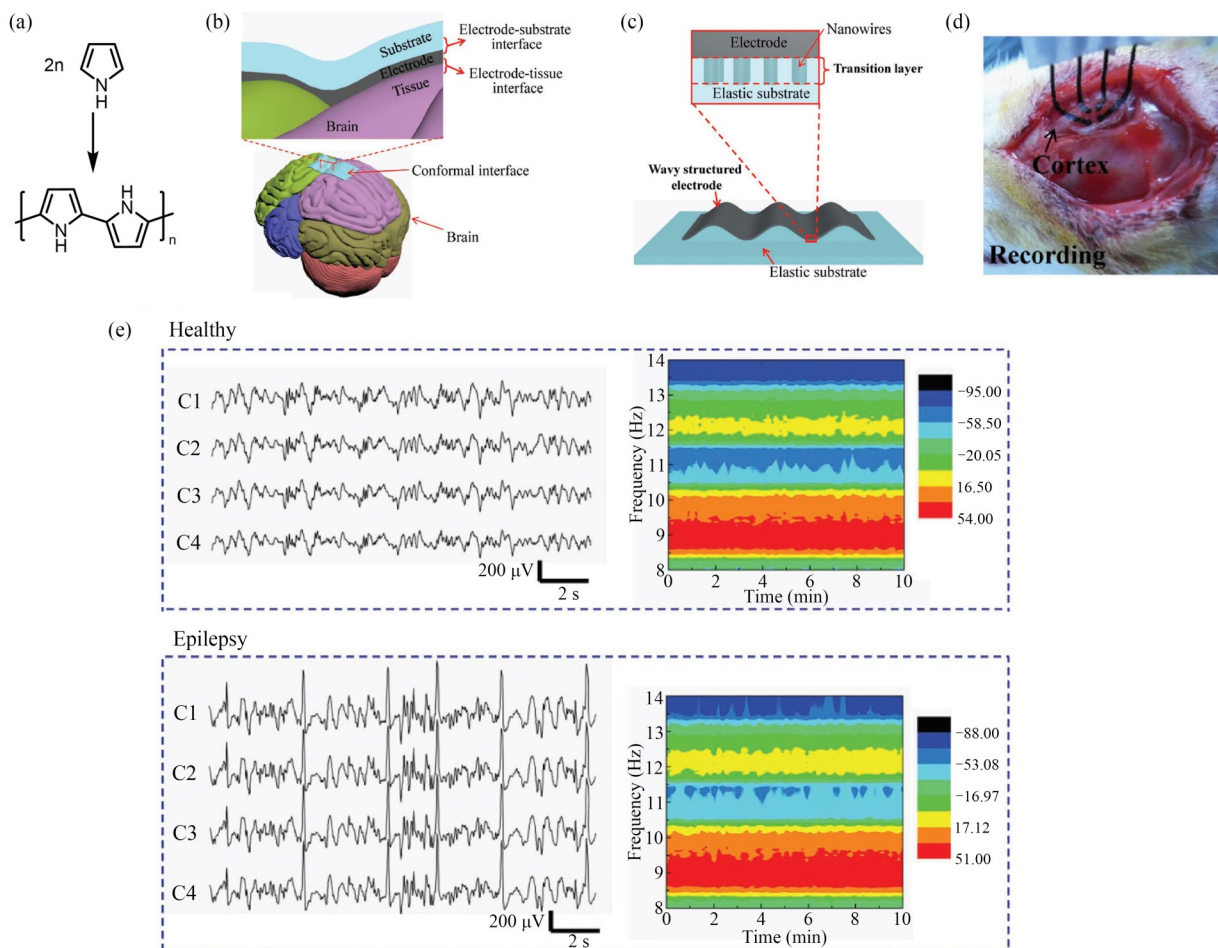


Fig. 3 Application of polypyrrole in neural electrodes. (a) Chemical structures of pyrrole and polypyrrole. (b) Schematic diagram of compliant electrode arrays adhering to the brain, with an enlarged view of the electrode-tissue and electrode-substrate interfaces. (c) Conceptual illustration for achieving high stretchability and strong substrate adhesion. (d) Photograph of a four-channel MEA applied on a rat brain. (e) ECoG signals recorded from a normal and an epilepsy rat, with corresponding cloud maps shown on the right (Reproduced with permission from Ref.[26]; Copyright (2017) John Wiley and Sons).

化学沉积的方式应用于微电极阵列, 不仅能够有效降低界面阻抗, 还能够通过引入生物活性分子来增强生物黏附性或促进神经细胞的生长, 从而改善组织与电极之间的生物界面. Martin 等^[27]将 PPy 与具有细胞黏附功能的生物分子(如 I 连接蛋白片段的丝状聚合物和 CDPGYIGSR 九肽)结合, 通过电化学聚合方法将 PPy 精确沉积于神经探针的微电极上. “凸起”的 PPy 涂层有助于改善电极与生物组织的接触效果, 有效降低界面阻抗. 2017 年, 南洋理工大学的 Chen 等^[26]通过将 PPy 纳米颗粒集成在弹性 PDMS 基底上, 制备了具有高拉伸性和良好黏附性的波浪状可拉伸 PPy 电极阵列(microelectrode arrays, MEA). 该电极阵列的杨氏模量为 450 kPa, 低于其他柔性常用的基底材料(如, SEBS 和 PU 的弹性模量通常高于 1 MPa, PI 和 PET 通常高于 1 GPa), 使其可以高

效地附着在大脑表面(图 3(b)~3(d)). 作者利用该电极阵列器件成功记录大鼠 ECoG, 图 3(e)显示了大鼠在健康状态和癫痫状态下的 ECoG 信号, 通过对比可以清晰地观察到癫痫大鼠脑电信号的异常增强现象. ECoG 的频率分布显示, 在 10.5~11.5 Hz 范围内, 信号能量急剧增加, 这是由癫痫引发的大脑同步放电所致.

然而, PPy 的化学稳定性较差, 氢氧化物对吡咯环的亲核进攻反应会引起聚合物降解, 从而导致电极的电化学活性丧失, 因此 PPy 不适用于长期神经信号记录^[28]. 相较于 PPy, PEDOT 具有更好的化学稳定性, 亦可与生物分子结合, 通过电化学沉积修饰在电极表面. 为了调节 PEDOT 的溶解性和导电性, 常将其与聚苯乙烯磺酸钠(PSS)复合, 形成复合材料 PEDOT:PSS(图 4(a)). 目前, PEDOT 及其衍生物已被广泛用于神经电

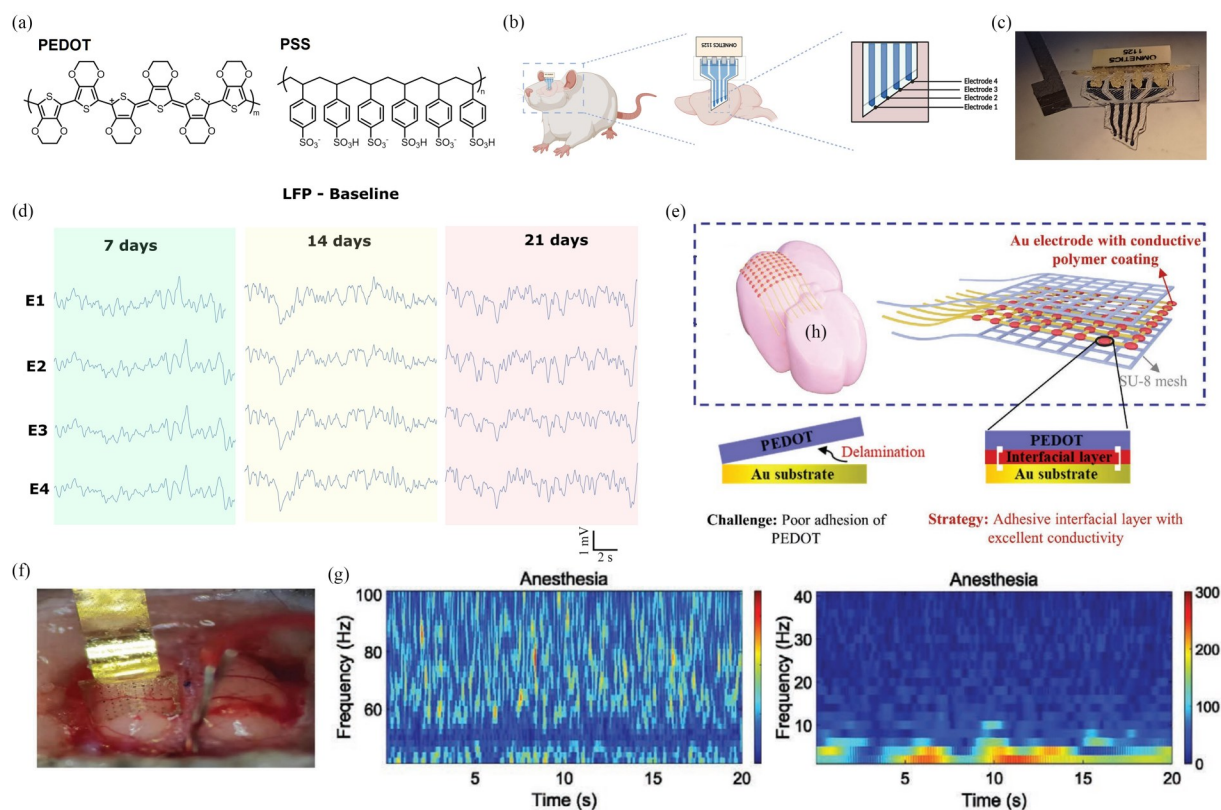


Fig. 4 Application of PEDOT:PSS in neural electrodes. (a) Chemical structures of PEDOT and PSS. (b) Demonstration of the all-polymeric electrode based on PEDOT:PSS in the rat brain. (c) Image of the intracortical electrode. (d) Analysis of functioning and intensity through the LFP of days 7, 14, and 21 of the four channels (Reprinted with permission from Ref.[30]; Copyright (2022) the author(s) under the terms of the Creative Commons CC BY license). (e) Robust neural interface of mesh-like micro ECoG devices affixed to the surface of a mouse brain to capture neural dynamics (scale bar: 8.85 s, 100 μ V). (f) Photograph of a 64-channel Au/PIN-5NO₂/PEDOT micro ECoG device on the surface of a mouse brain. (g) Spectrograms of ECoG captured with Au/PIN-5NO₂/PEDOT microelectrodes from an anesthetized mouse, illustrating lower frequency (left) and higher frequency (right) signals (Reproduced with permission from Ref.[33]; Copyright (2021) John Wiley and Sons).

信号记录^[24,29]. Ludwig 等^[25]使用表面活性剂分子自组装的介质作为模板,通过电化学方法,在 Michigan 电极上沉积了有序排列的 PEDOT 薄膜,并用其在 6 周时间内持续监测大鼠运动皮层的神经电信号.与无修饰的对照电极相比,沉积了 PEDOT 薄膜的电极阻抗更低,因此可收集到的普通生物电信号(信噪比 >2)和高质量生物电信号(信噪比 >4)的比例均高于对照组,同时减少了局部场电位记录中的低频伪影.2022 年, Morya 等^[30]制备了基于 PEDOT:PSS 的全聚合物四通道电极(图 4(b)和 4(c)),并在大鼠体内实现了长达 21 天的神经信号记录(图 4(d)),具有高信噪比和良好的稳定性,突出了 PEDOT:PSS 在长期信号记录方面的优势.

除了硅, PEDOT:PSS 亦可修饰于其他材料表面,构成用于生物电信记录的微电极复合材料. Kipke 和 Kotov 等^[31]通过在直径 $7\ \mu\text{m}$ 的碳纤维表面电化学沉积 PEDOT:PSS,获得了刚度比传统硅基电极小一个数量级的纤维电极.与硅基电极相比,该柔性纤维电极有效减少了植入部位的组织出血和组织损伤,并在植入后 5 周内保持界面形态和性能稳定.这种纤维电极实现了大鼠脑皮层单个神经元动作电位的高灵敏度和高信噪比检测.为了进一步减轻免疫反应,增加器件与组织的贴合度,提高信号质量, PEDOT 还可以与有机柔性基底材料以及金电极结合,构筑柔性电极器件.2015 年, Buzsáki 等^[32]利用导电高分子 PEDOT:PSS,以 C 型聚对二甲苯(Parylene C)为封装层和柔性基底,以金为导线,开发了一种具有高度形状适应性和生物相容性的神经接口阵列器件 NeuroGrid.该器件无需穿透组织,即可从啮齿动物和人类的皮层浅层部位记录到高保真、长时程的动作电位.得益于 PEDOT:PSS 的低阻抗和良好的生物相容性,面积仅为 $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$ 的聚合物电极即可记录到具有高信噪比的单细胞动作电位尖峰信号.该团队还利用 NeuroGrid 电极阵列记录了癫痫手术患者的受局部场电位调控的神经元动作电位,展示了其在临床应用中的潜力.

尽管 PEDOT 是一种成熟且前景广阔的神经接口材料,但其与衬底材料之间,尤其是与金电极之间的黏附性较差,严重影响其稳定性和实际应用.为了解决这一问题,2021 年,华中科技大

学的 Luo 和中国科学院深圳先进技术研究院的 Li 等^[33]开发了一种兼具高导电性、生物黏附性和生物相容性的聚(5-硝基咪唑) (PIN-5NO₂)界面层, PIN-5NO₂经还原生成的氨基与金衬底之间存在较强的相互作用.利用这一界面层制备的 PEDOT/PIN-5NO₂/Au 神经电极具有优异的电化学性能、良好的稳定性和生物黏附性(图 4(e)).作者采用 64 通道的微电极阵列实现了 ECoG 的原位记录,并记录到了高伽马波段($>40\ \text{Hz}$)神经信号,该波段对理解大脑的认知和感觉过程至关重要(图 4(f)和 4(g)).

尽管柔性电极的机械性能与生物组织更为匹配,但由于其刚性较低,难以直接刺入生物组织内部,因此在植入过程中面临一定挑战.为了解决这一问题,研究者开发了多种植入方法,包括“硬辅植入法”和“注入法”等.“硬辅植入法”即借助硬质辅助器将聚合物电极植入目标位置后,再移除辅助器(图 5(a))^[34].这种植入方法已经被广泛使用,可以实现聚合物电极高质量植入,并保证植入后的长期稳定性^[35].“注入法”是指使用注射器将柔性电极精准注射到指定位置(图 5(b))^[36].该方法植入成品率达到 90%,可有效避免慢性免疫反应,且可实现深脑植入,非常适用于纤维状或网状神经电极的植入^[37].

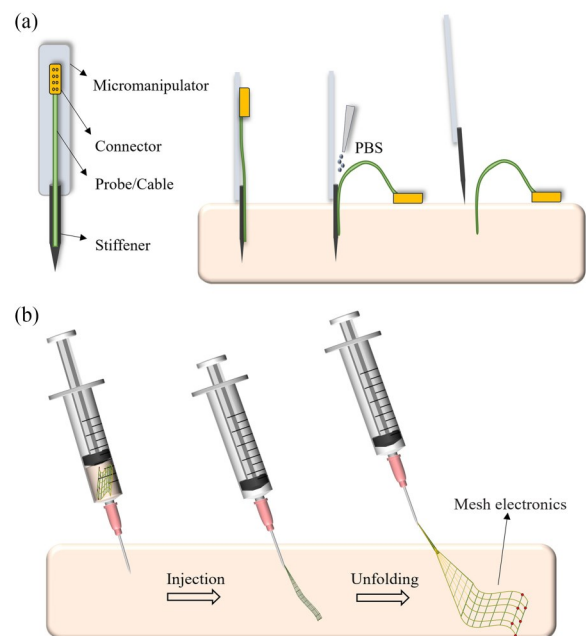


Fig. 5 Schematic diagram of the implantation method for flexible electrodes. (a) Schematic of a typical neural probe with stiffener (left) and insertion and extraction sequence (right). (b) Schematics of injectable electronics.

尽管柔性聚合物电极在材料、结构、集成和植入技术等方面已经形成了较成熟的体系,但仍存在诸多问题.首先,在记录微弱脑电信号时,电极无法有效过滤背景噪声,导致信号质量不佳,目前采用的后端滤波系统易导致信号畸变,无法获取准确信息.其次,聚合物电极缺乏信号放大功能,导致其灵敏度有限,难以捕捉具有高时空分辨率的神经活动,阻碍了对精细神经信号的准确检测.因此,亟需开发面向BCI的新技术.

2 有机电化学晶体管

有机电化学晶体管(OECT)是一种独特的离子电子混合传输器件,具有操作电压低($<1.0\text{ V}$),可以在水中工作,界面阻抗低和生物相容性好等特点,近年来已被用于生物电信号测量与化学生物信号传感中^[38].与普通电极相比,OECT作为一种有源器件,可在信号记录点直接实现信号放大,可以降低噪声,获取更多电生理信息^[39].另外,基于OECT构建的逻辑电路将进一步丰富器件结构和类型,为柔性BCI技术的发展提供了更广阔的前景.在本节中,首先详细介绍OECT的工作原理,总结其在BCI中的应用进展,并分析未来基于OECT的互补逻辑电路在BCI领域的发展潜力.

2.1 OECT工作原理

如图6(a)所示,OECT是一种典型的三端器件,由栅极(G)、源极(S)和漏极(D)构成.在源极和漏极之间,采用OMIECs作为晶体管的沟道,而电解质溶液作为离子导体介质,实现沟道与栅极的连接.OECTs通常在共源电路下工作,其中源极接地,漏极连接到源极测量单元,栅极浸入电解质中.当在漏极和源极之间施加偏置电压(V_{DS})时,漏极电流(I_D)流经器件,其大小可以被栅极电压(V_{GS})调制.根据Bernards模型^[40],OECT可以被划分为2个电路:一个是离子电路,用于描述栅极-电解质-沟道结构中离子的流动;另一个是电子电路,用于描述源极-沟道-漏极结构中电子电荷的流动,并遵循欧姆定律(图6(b)).OECT器件根据沟道材料不同,可以分为耗尽型和累积型(图6(c)).如果沟道材料由导电(掺杂状态)聚合物构成,如PEDOT:PSS,随着 V_{GS} 逐渐增大,阳离子注入沟道(PEDOT:PSS)并补偿阴离子(PSS),空穴从漏极流出,导致聚合物“去掺杂”,沟道电导的和 I_D 下降,此时OECT为耗尽型.相反,如果沟道材料是一种本征不导电的非掺杂态半导体聚合物,沟道电导和 I_D 会随着 $|V_{GS}|$ 的增大而升高,此时OECT为累积型^[41].得益于沟道中OMIECs的混合离子电子输运特性,具有离子渗透性的聚合物在通道内实现了强大的离子-

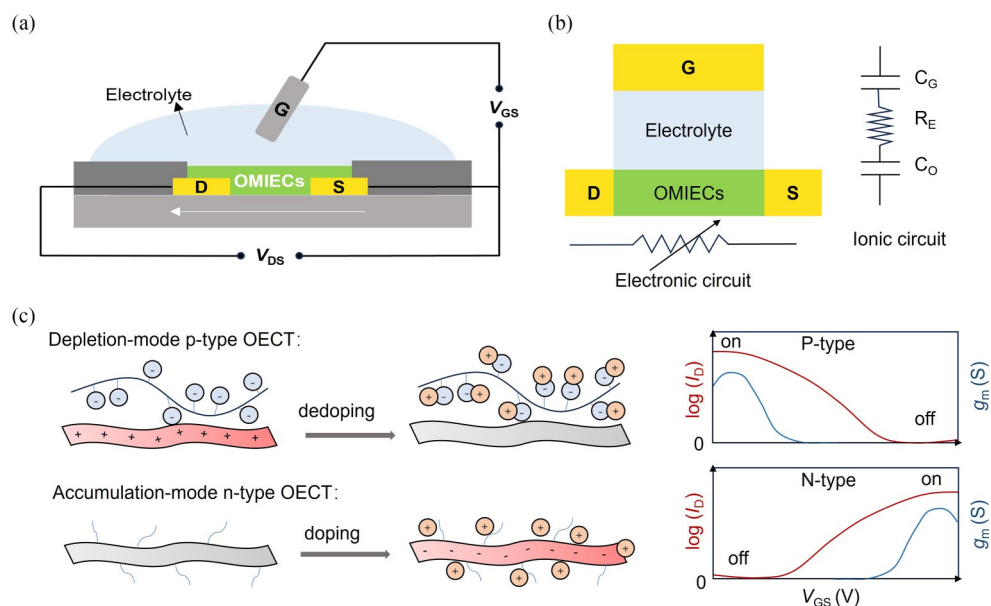


Fig. 6 Device structure and working mechanisms of OECTs. (a) Schematic diagram of a typical OECT structure. (b) Ionic and electronic circuit models for OECTs. (c) Movement of ions in the channel during doping and dedoping in depletion-mode and accumulation-mode OECTs (left), along with the corresponding transfer curves and transconductance variations (right).

电子电荷耦合,产生高体积电容,这意味着仅需微小的 V_{GS} 变化,即可诱导出大量的空穴或电子,使沟道电导显著变化.OECT展现出良好的信号放大能力,超过了其他电解质栅控晶体管和大多数由无机、低维纳米线和碳基半导体制成的晶体管器件^[42],在电生理信号检测领域具有明显优势.

生物电信号由电活性细胞释放的离子引发,这些离子可以被OECT器件的栅极捕获,引发沟道的掺杂/去掺杂,从而调制器件的 I_D .器件的跨导(g_m)是衡量该调制效率的关键指标,其定义为 I_D 对 V_{GS} 的导数($g_m = \partial I_D / \partial V_{GS}$). g_m 值可以通过转移曲线(I_D 与 V_{GS} 的关系曲线)的斜率来确定,也可以通过在栅极上施加一个微小正弦电压信号,并测量电流中产生的相应正弦振幅(即小信号跨导)来确定.跨导越高,表明OECT对 V_{GS} 的调制反应越灵敏,意味着传感灵敏度越高.得益于OECT独特的“体相掺杂”机制,其具有很高的 g_m ,极适合脑电等微弱信号的原位放大和测量.

综上,OECT在BCI领域的应用优势主要体现在高跨导特性以及相应的信号放大能力.此外,OECT可在水中工作,具有良好的生物相容性.OECT器件结构设计灵活,如栅极与沟道的物理分离以及沟道中共轭高分子的易加工性,使得OECT器件能够被制造成多种形态,包括管状^[43]或纤维状^[44,45]OECT.这种形态多样性和对柔性基底的适应性,让OECT器件可满足BCI的实际应用需求.

2.2 OECT在脑电信号检测中的应用

近年来,凭借OECT出色的信号放大能力、高灵敏度和生物相容性,基于OECT的电信号传感已逐渐成为BCI研究领域的重要技术.Malliaras等^[46]于2013年首次报道了OECT在体内记录脑电信号的研究(图7(a)~7(c)).他们利用金作为源漏电极,PEDOT:PSS作为沟道材料,Parylene作为封装和基底材料,制造了与脑组织高度贴合的柔性OECT阵列,并将其贴附在大鼠躯体感觉皮层上,并记录ECoG(图7(b)).与同步记录的表面电极和穿刺电极相比,OECT显示出更高的信噪比,捕获了更丰富的电生理信号(图7(c)).随后,该团队进一步验证了OECT在监测多种临床相关的电生理信号方面的潜力^[39].作者使用了一种在零栅极电压下具有高跨导(>1 mS)的OECT,该设备仅需单一电源为漏极偏置,栅极电路则由皮

肤电位驱动.利用该装置,研究人员成功记录了志愿者的的心电、眼电和脑电信号,展示了OECT的广泛适用性和有效性.

与传统的无机金属氧化物半导体场效应晶体管(MOSFET)不同,OECTs展现出随 V_{GS} 变化的非单调跨导变化(图6(c)),并在“峰值跨导”区域对生物电信号的响应最为敏感,因此通常在该区域内工作^[49].然而,“峰值跨导”区域较大的 I_D 会导致较高功耗,进而产生热量聚集现象,有可能对周围的组织产生不利影响^[50].为了降低功耗,可以利用晶体管器件亚阈值区域的高跨导效率(g_m/I_D)进行信号放大.在亚阈值区,尽管 I_D 很低,但由于 I_D 和 V_G 的指数关系,每单位电流所获得的 g_m 增量非常大.该方法已广泛应用于基于MOSFET的低功率器件中^[51,52],为OECT的低功率传感提供了借鉴.2018年,Rivnay等^[47]展示了基于p(g2T-TT)材料的OECT在亚阈值区域作为电压放大器的应用(图7(d)~7(f)).研究发现,在相同电压增益下,在亚阈值区域工作的OECT器件功耗仅为在高跨导区器件的1/370.此外,作者还展示了亚阈值操作可以用于测量低振幅EEG信号,并记录到了闭眼时典型的10 Hz α 节律(图7(f)),凸显了其在低功耗生物传感方面的应用前景.

尽管具有高跨导、水相工作、生物相容性好等优势,但OECT在生物电信号监测领域仍存在一些问题.例如,OECT的响应速度受限于离子在电解质和聚合物沟道中的传输时间,响应速度慢导致其无法记录高频信号(如神经元动作电位).此外,OECT阵列中电解质溶液连通所有沟道,这意味着电解质中的离子移动会同时影响多个晶体管的工作状态,无法独立栅控.而对于集成电路而言,独立栅控是执行逻辑操作和信号处理任务的基础.OECT在这方面的局限性,制约了其在更复杂生物电子器件开发中的潜力.为了解决这些问题,2019年,Khodagholy等^[48]发展了内部离子栅控晶体管器件(IGTs).其结构如图7(g)和7(h)所示.IGTs的沟道材料由PEDOT:PSS与山梨醇混合而成,PEDOT:PSS提供半导体特性,山梨醇是一种亲水性糖醇,能够吸收水分,并形成“离子储存池”,促进沟道内的离子运动.作者在栅极和通道之间引入了壳聚糖作为离子传输层.该IGT工作在耗尽模式下,即当施

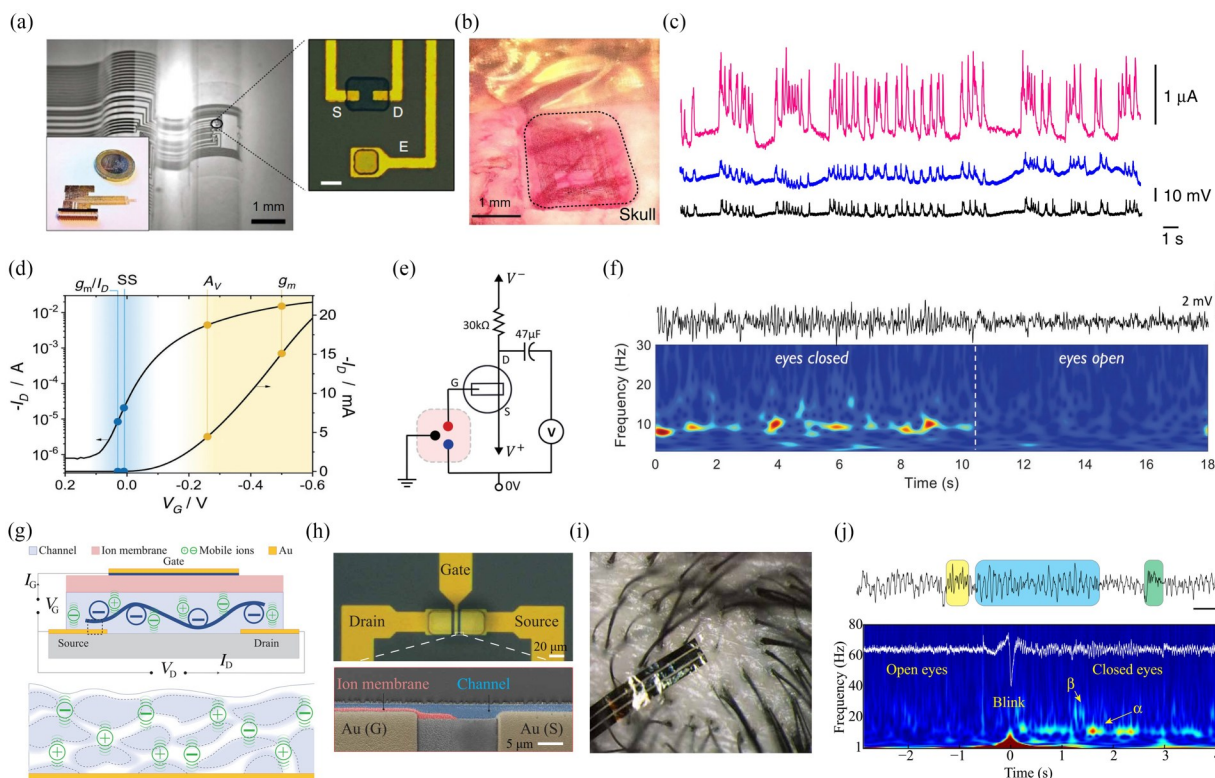


Fig. 7 OEETs for recording neural electrical signals. Optical micrograph of the probe placed over the (a) curvilinear surface and (b) somatosensory cortex. (c) Recording of pathological epileptiform activities from a transistor (pink), a PEDOT:PSS surface electrode (blue) and Ir-penetrating electrodes (black) (Reproduced with permission from Ref.[46]; Copyright (2013) the author(s) under the terms of the Creative Commons CC-BY-NC-ND license). (d) Transfer ($I_{DS}-V_{GS}$) characteristics at $V_{DS} = -0.6$ V in linear scale (right axis) and log scale (left axis). (e) Voltage amplifier circuit diagram for operating the OEET in the subthreshold regime for EEG measurement. (f) EEG voltage output signal in the subthreshold region (top), and the corresponding time-frequency plot (bottom) (Reproduced with permission from Ref.[47]; Copyright (2018) the author(s) under the terms of the Creative Commons CC BY license). (g) Schematic cross section and wiring diagram of the IGT (top). (h) Optical micrograph of a single transistor. Inset: cross-sectional SEM image at a 30° tilt, showing the ion membrane (red), channel (blue), and Au contacts for gate (G) and source (S). (i) Optical micrograph of μ -EEG IGT conforming to human scalp. (j) EEG signal from IGT, showing alpha (blue), beta (yellow), and low gamma (green) oscillations (top). Time-frequency spectrogram recording shows posterior dominant rhythm reactivity to eye closure. Scale bar, 500 ms, 100 μ V (Reproduced with permission from Ref.[48]; Copyright (2019) the author(s) under the terms of the Creative Commons CC-BY-NC license).

加正栅电压时，靠近 PEDOT 丰富区域的离子储存池中的离子会补偿 PSS 上的硫酸根阴离子，导致 PEDOT 中的空穴密度降低，从而导致通道电流减小；当施加负栅压时，该反应会逆转。由于这种结构中，各个沟道都受独立的离子储存池控制，因此赋予了 IGTs 独立栅控的能力。相较于传统的 OEETs，IGTs 省去了与电解质溶液进行离子交换的过程，因此显著提高了响应速度。作者利用 IGTs，构建了包括数字逻辑门和级联放大器在内的柔性小规模集成电路。这些设备可以在没有化学黏合剂的情况下黏附在人体头发之间 (图 7(i))，并记录了清晰的 EEG 信号 (图 7(j))，包括 α (蓝色)、 β (黄色) 和低 γ (绿色) 波。在此基础

上，该团队于 2020 年报道了一种基于 PEDOT:PSS 与聚乙烯亚胺 (PEI) 复合材料的累积型 IGTs (e-IGTs)^[53]，e-IGTs 不仅具有高跨导和高响应速度，并且可以长期稳定运行。作者利用 e-IGTs 成功记录了单个神经元的动作电位和体内癫痫放电信号，展示了 e-IGTs 用于创建生物电子设备集成电路的潜力。2023 年，该团队又将 IGTs 与垂直有机电化学晶体管结合，构筑了 v-IGTs 器件^[54]，通过引入垂直水合沟道 (H-via)，确保了器件在离子丰富的介质中运行时不产生串扰。作者还利用 v-IGTs 构筑了多级放大电路、环形振荡电路、多路复用器，在柔性基底上实现了高达 155586 cm^2 的晶体管高密度集成，并记录了大鼠躯体感觉皮

质层的神经电信号. 这些进展为OEET在生物电子学领域的应用提供了新的可能性.

2.3 基于OEET逻辑电路的原位信号处理技术

在电子器件集成度日益提升的背景下, 计算架构和信号处理方法的优化显得尤为重要. 如果将前端信号采集系统与后端信号处理系统完全分离, 会导致大量冗余数据的传输, 带来高能耗、响应延迟、数据存储量压力大、通信带宽过宽和安全性低等问题^[56].

在BCI领域, 随着信号记录系统达到甚至超过单个神经元细胞的空间分辨率, 大面积脑电信号监测产生的数据量巨大, 增加了信号传输和后端计算的压力. 并且, 信号传递过程中可能引入额外的噪声, 降低生物电信号的质量. 解决上述问题的方法有2种, 其一是在前端集成传感器和处理单元, 实现实时读取和处理; 其二是将处理功能嵌入传感器中, 直接用于前端信号处理. 经前端初步处理后的数据会传输到后续处理单元进行更复杂的处理. 在无机半导体器件中, 借助CMOS技术^[57], 可以在前端实现信号放大、滤波等功能^[14,15], 有效减少噪声、提升信号质量, 并减少冗余信号的传输, 推动器件向更高集成度发展.

如前文所述, 与硅基半导体器件相比, 以共轲高分子作为活性材料的OEET具有更高的跨导

和更优的力学性能, 能更好地匹配生物组织. 然而, OEET的放大倍数有限, 且单个晶体管器件的输出为电流信号, 无法与大多数电压输入设备兼容. 利用OEET构建类似CMOS技术的互补逻辑电路, 可将输出信号转变为电压信号, 即可有效解决电路兼容与匹配问题. 但目前, OEET逻辑电路的构建仍面临诸多挑战. 例如, OEET互补逻辑电路的实现依赖于具有可控阈值电压和跨导的n型和p型晶体管, 但共轲高分子材料的半导体特性无法像硅一样通过原子替换掺杂进行精确调控, 并且目前n型材料的性能仍落后于p型, 导致高效互补电路的构筑面临困难^[58]. 因此研究人员致力于探索新型n型高分子半导体材料^[59]和发展新的器件结构^[60], 用于构筑基于OEET的互补逻辑电路. 综上, 基于OEET的逻辑电路及生物电检测技术仍处于初步研究阶段.

2024年, Uguz等^[55]用OEET构筑了小尺寸电压放大器, 如图8(a)和图8(b)所示. 作者通过调整垂直器件的结构, 控制沟道长度和宽度, 成功调控了各个OEET的电子和离子特性. 作者构建了2种放大器电路: 第一种是使用p型材料p(g2T-TT)和n型材料p(C₆NDI-T)构筑的推挽式电压放大电路, 并基于此制造了包含16个放大器的柔性器件, 采用商用钨微电极作为对比电极

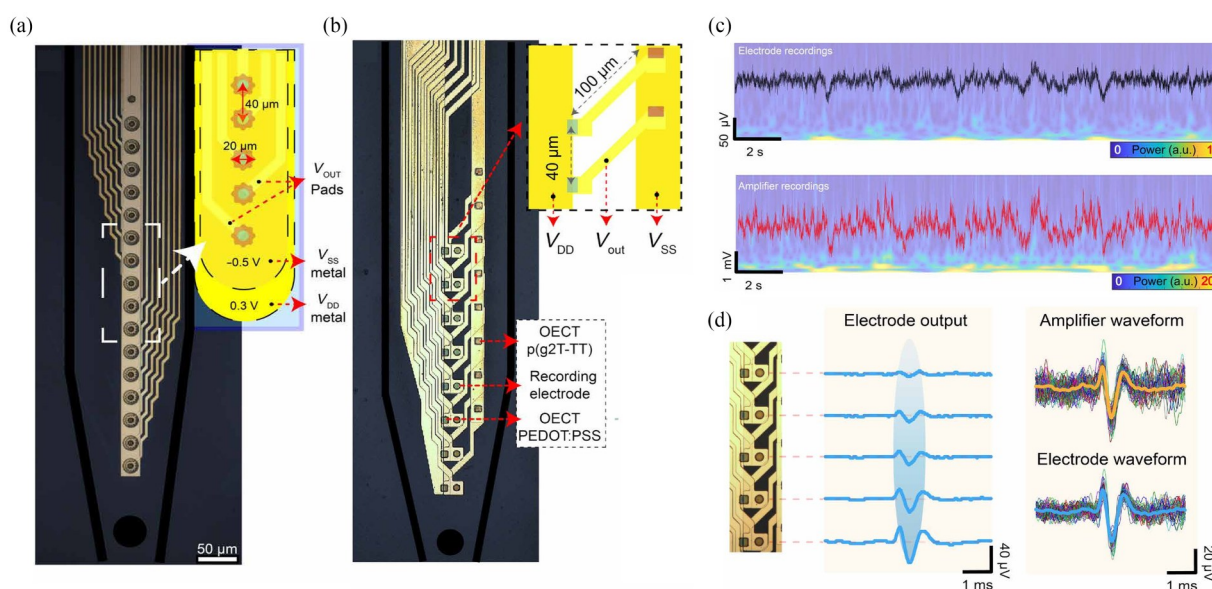


Fig. 8 Images of the flexible shank showing (a) 16 push-pull amplifiers and (b) differential amplifiers. (c) *In vivo* neural activity recorded by the push-pull amplifiers (red) and a passive electrode (black), with the amplifier signals inverted. (d) Left: The amplifier located with a 40- μm pitch, with the spike waveforms of single neuronal activity acquired from corresponding amplifier sites and averaged from 100 spikes over 10 min. Right: Average waveforms recorded from the bottom electrode and adjacent amplifier at the same time points (Reproduced with permission from Ref.[55]; Copyright (2024) the author(s) under the terms of the Creative Commons CC-BY-NC license).

和共用栅电极(图8(a)). 测试结果显示, 放大器记录的信号比电极更明显, 并可探测到电极无法记录的4和6 Hz信号(图8(c)). 放大器探针记录的电压增益为28.5 dB, 信噪比为23.7 dB, 而被动电极的信噪比仅为17 dB, 展示了推挽式放大器优异的信号放大功能. 第二种电路是由增强型与耗尽型p型OEECT构筑的差分放大电路, 二者在相同输入电压下具有重叠的输出特性, 因此具备共模抑制功能. 类似的, 作者制造了包含8个差分放大器的柔性器件, 并在每个放大器旁布置记录电极用于对比分析(图8(b)). 实验表明, 差分放大器可以有效屏蔽局部场电位信号, 展示了其滤波能力. 为了记录单个细胞的动作电位, 作者扩大差分放大器中的两个晶体管的距离, 使其中一个靠近神经元, 以实现差分信号输入. 差分放大器的输出曲线表现出与电极记录类似的尖峰波形(图8(d)), 并且在0.15 Hz~3 kHz频率范围内测得的电路噪声为10.2 μV , 与经过300 Hz高通滤波后的电极记录相当, 展示了其在记录动作电位方面的潜力.

综上所述, 通过器件尺寸调控与电路结构设计, 基于OEECT电路能够实现信号放大和滤波等功能. 未来, 随着高性能材料和新型器件结构的出现, 基于OEECT的生物电子器件有望具备更丰富的信号处理功能.

3 面向BCI的界面调控技术

为了实现大脑活动的长期监测, 植入式BCI设备必须具备足够的长期稳定性. 生物界面的不稳定性, 主要由免疫反应引起, 是影响BCI设备长期使用的重要因素. 当材料的弹性模量与生物组织存在显著差异时, 会导致机械损伤和急性炎症, 进而引发神经细胞凋亡. 传统电极材料(如硅、金、铂、氮化钛、铱、钨和锡)的杨氏模量通常超过1 GPa, 远高于神经组织. 虽然柔性聚合物电极可以缓解部分问题, 但其杨氏模量通常在1 MPa至1 GPa之间, 仍高于神经组织(约10 kPa), 且柔软性和生物黏附性不足, 导致长期植入时出现慢性免疫反应, 形成绝缘胶质鞘, 最终导致设备失效, 限制了BCI的长期使用.

水凝胶是一种三维聚合物网络, 内部充满水或水溶性电解质, 其结构与人体组织相似, 能够最大程度地抑制免疫反应(图9(a)). 水凝胶材料之

所以可以降低免疫反应, 实现高生物相容性, 主要有两个原因. 首先, 水凝胶材料的杨氏模量与人体软组织最为接近(表1). 其次, 通过结构调控可以赋予水凝胶良好的生物黏附性, 这对于降低免疫反应、提高器件稳定性具有重要意义. 过去的实验证明, 胶质细胞的生成主要来自植入后器件与周围组织的长期扰动, 而非植入过程中的损伤^[87]. 具有生物黏附性的水凝胶可以提高神经界面的韧性, 降低因大脑微小运动(如血管脉动和脑脊液流动)对植入设备施加的剪切应力和机械应变, 从而提高界面稳定性.

起初, 生物黏附性水凝胶主要由聚丙烯酸和聚丙烯酰胺(PAM)组成^[81]. 近年来, 研究人员提出了更多构筑生物黏附性水凝胶的策略, 主要包括物理黏附和化学黏附^[82]. 物理黏附是指界面之间的非共价相互作用, 包括范德华力、静电力、氢键和疏水相互作用. 化学黏附是指具有较高特异性的化学键相互作用, 包括离子键、共价键和金属配位键等^[82,83]. 例如, 天津大学的Zhao等^[84]利用含儿茶酚结构的聚赖氨酸(PL)和氧化葡聚糖通过席夫碱反应形成生物黏附水凝胶. 该系统中的氨基与醛基反应形成席夫碱, 增强了水凝胶的内聚力. 而部分儿茶酚被氧化产生醌式结构, 与生物组织表面的氨基缩合形成共价键, 产生化学黏附作用, 与此同时, 儿茶酚结构与羟基、羧基、氨基的多重氢键属于物理黏附作用, 2种作用共同增强了该材料的界面黏附性.

由于水凝胶材料具有与生物组织更接近的力学性能, 生物黏附性以及生物相容性, 因此成为生物界面调控的理想材料, 与之相关的技术开始被广泛关注和研究.

3.1 导电水凝胶材料

导电水凝胶已被证明是连接生物系统与生物电子设备的理想界面材料. 常见的导电水凝胶主要为离子导电水凝胶, 其网络内部包含可自由移动的水合离子. 这些水凝胶仿照生物组织的机制, 以移动的离子或离子导电物质作为信号传输载体, 实现与神经组织的有效通信^[89]. 然而, 离子导电水凝胶的电导率较低, 通常只能达到 $10^{-1} \text{ S}\cdot\text{cm}^{-1}$, 限制了其在电子器件中的信号振幅、响应速度和截止频率. 相比之下, 电子导电水凝胶则展现出更高的电导率($10^2 \text{ S}\cdot\text{cm}^{-1}$), 更快的响应速度和更精确的调控能力. 基于PEDOT:

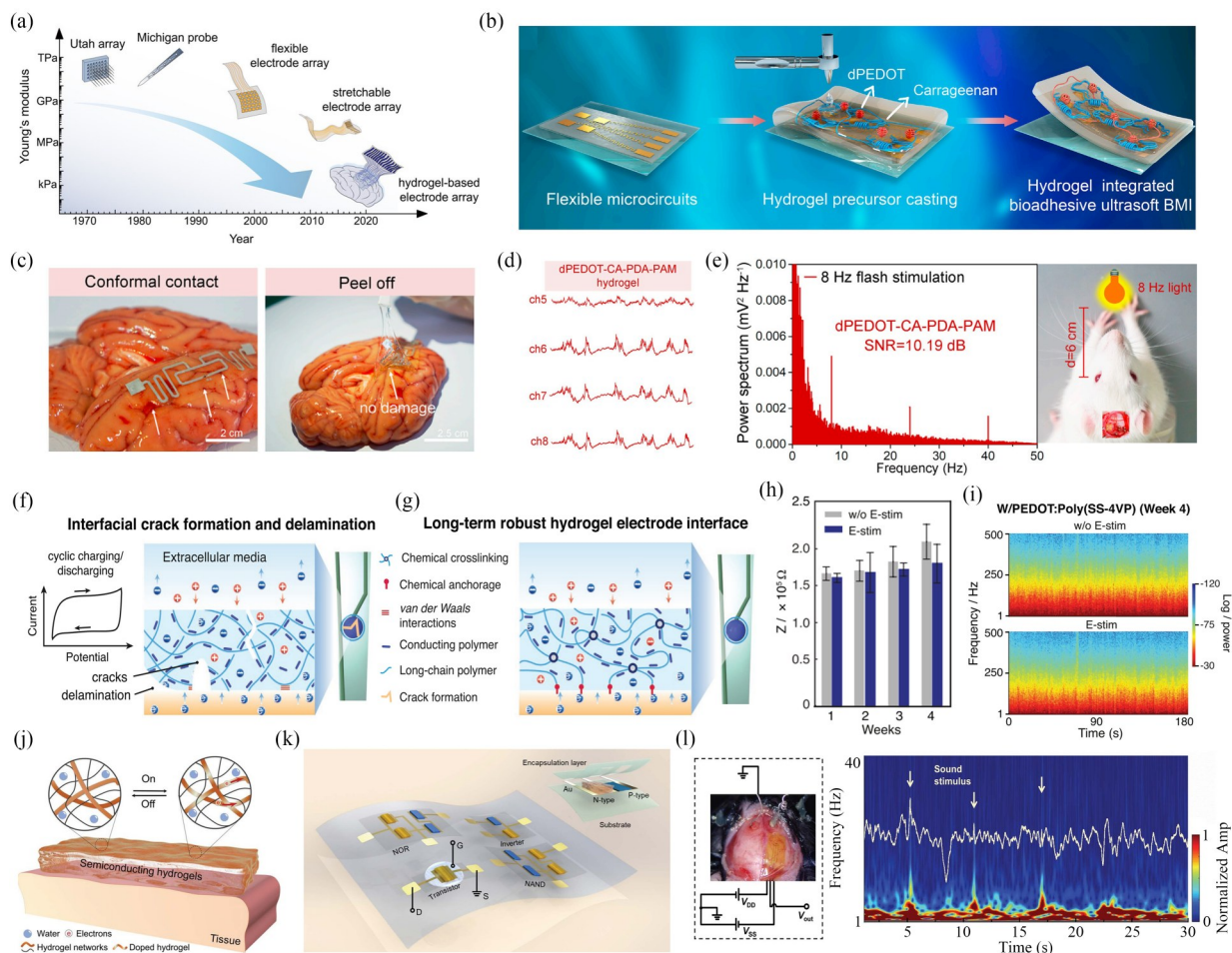


Fig. 9 Application of hydrogel materials in BCIs. (a) Evolution of neural interface technology, highlighting the development towards device flexibility and softer materials. Reproduced with permission from Ref.[85]. Copyright (2024) the author(s) under the terms of the Creative Commons CC BY license. (b) Hydrogel precursor cast on a flexible microcircuit substrate and integrated *via in situ* self-setting. (c) dPEDOT-CA-PDA-PAM hydrogel-integrated BCI in conformal contact with porcine brain tissue, with non-destructive removal post-recording. (d) Representative ECoG signals recorded from the dPEDOT-CA-PDA-PAM hydrogel-integrated BCI. (e) Power spectra and corresponding SNR values of ECoG signals from SSVEP experiments using the hydrogel-integrated BCI. (Reproduced with permission from Ref.[86]; Copyright (2022) Elsevier). (f) Schematic of a conventional conducting hydrogel (PEDOT:PSS) on a metallic electrode. (g) Robust conductive polymer hydrogel coating on a neural probe. (h) Evolution of impedance at 1 kHz for PEDOT:Poly(SS-4VP)-coated tungsten electrodes (W/PEDOT:Poly(SS-4VP)) with or without electrical stimulation over 4 weeks. (i) Representative LFP spectrograms from W/PEDOT:Poly(SS-4VP) electrodes with or without stimulation at week 4, in the 1–500 Hz range (Reproduced with permission from Ref.[87]; Copyright (2022) John Wiley and Sons). (j) Working mechanism of the semiconducting hydrogel. (k) The semiconducting hydrogel supports various circuits, including transistors, inverters, NAND, and NOR gates. (l) Photograph of *in vivo* ECoG recording and a schematic of electrical wiring, displaying time-domain signals captured by the P(PyV)-H flexible amplifier and their time-frequency analysis, with arrows indicating sound stimulus timing (Reproduced with permission from Ref.[88]; Copyright (2024) The American Association for the Advancement of Science).

PSS 等导电共轭高分子的水凝胶，因其离子-电子混合运输特性、生物相容性以及其在生物环境中的稳定性，受到广泛关注。2022年，西南交通大学的 Lu、Xie；电子科技大学的 Pan、中国海洋大学的 Han 和北京基础医学研究所的 Jiang 等^[86]将多巴胺甲基丙烯酸酯(DMA)杂化的 PEDOT 纳

米粒子(dPEDOT NPs)引入到海藻酸-聚多巴胺-聚丙烯酰胺(CA-PDA-PAM)网络中，构筑了具备免疫逃逸、生物黏附、超软和导电特性的水凝胶材料 dPEDOT-CA-PDA-PAM。该水凝胶的弹性模量低于 1 kPa，与脑组织机械性能高度匹配。通过原位自固化工艺，作者将水凝胶与柔性微电路集成

Table 1 Effective Young's modulus and contact impedance of commonly used materials in BCIs.

Materials		Effective Young's modulus	Impedance ^b (1 kHz)	Ref.
Inorganic	Si	130–185 GPa	~1 MΩ	[61]
Metals	Au	~70 GPa	~400 Ω	[62, 63]
	Pt	~168 GPa	~400 Ω	[64]
Conjugated polymers	PEDOT:PSS (with additives)	~1 GPa	~300 Ω	[65]
	Polypyrrole	~1 GPa	~100 Ω	[66, 67]
Plastics	Polyimide (PI)	> 2 GPa		[68]
	Parylene	> 2 GPa		[69]
Elastomers ^a	PU	1–1000 MPa		[70, 71]
	SEBS	1–20 MPa		[72–74]
	PDMS	0.1–3 MPa		[75, 76]
Hydrogels	Pure	~100 kPa	~10 MΩ	[77, 78]
	Conducting polymer fillers	~32 kPa	~15 kΩ	[79, 80]

^aThe effective Young's modulus of elastomers varies significantly depending on the degree of crosslinking and processing conditions. ^bThe impedance values vary depending on electrode sizes.

(图9(b)), 开发了一种生物黏附的超软BCI. 该器件能牢固地黏附于脑组织表面, 准确记录脑电信号, 最大限度减少异物反应, 并可在使用后无损拆除(图9(c)). 作者使用dPEDOT-CA-PDA-PAM水凝胶集成的BCI, 成功记录了大鼠ECoG(图9(d))以及稳态视觉诱发电位信号(SSVEP)(图9(e)), 证明了水凝胶材料构筑生物界面的巨大潜力.

类似的, 以导电聚合物聚PEDOT:PSS作为填料的导电水凝胶因其高电导率、柔软性和电化学稳定性而受到广泛研究. 然而, 这类基于传统水凝胶网络的电子设备的长期稳定性有待改善, 尤其是在湿润环境中易因界面水渗透而从基材上剥离, 导致这些设备的短期运行受到限制, 最终会导致设备失效, 限制了水凝胶材料在长期检测方面的应用潜力. 研究者尝试了多种方法来解决水凝胶材料从基底上剥离的问题. 例如, 南方科技大学的Li和中国科学院深圳先进技术研究院的Lu等^[87]将功能性长链聚合物(聚(苯乙烯磺酸-4-乙烯吡啶)(Poly(SS-4VP)))化学枝接到金属基底上, 随后通过电化学沉积PEDOT:PSS和化学交联, 形成PEDOT:Poly(SS-4VP)聚合物网络. 该涂层能够与刚性电极高度贴合, 具备抗机械振动干扰的能力, 表现出高电导率和长期电化学稳定性, 能够长时间且高效地记录电生理信号. 作者将PEDOT:Poly(SS-4VP)涂层生物电极植入大鼠的背侧海马区(dHPC), 并进行了连续四周的监测. 结果显示, 即使长时间施加1 kHz的电

信号刺激, 96%的电极阻抗值始终低于250 kΩ(图9(h)), 且记录到的局部场电位信号没有显著变化(图9(i)), 验证了导电水凝胶涂层在长期监测中的潜力. 除了与其他材料共混, 通过改变加工条件亦可改善导电水凝胶的稳定性. 近期, Ko和Kim等^[90]报道了一种激光加工工艺, 可以将纯PEDOT:PSS水凝胶稳定地黏附于聚合物基底上. 所得样品在湿润的生理环境中具有高导电性和稳定性. 通过532 nm激光扫描透明衬底, 激光在微米厚的PEDOT界面处被吸收, 诱导PEDOT:PSS发生部分相分离, 并在界面上形成微尺度和纳米尺度的互联结构. 接着, 作者将PEDOT:PSS浸泡在相分离溶剂乙二醇中, 增强PEDOT富集区域之间的连接. 最后, 将结构浸入水中, 使得粘接的PEDOT:PSS转变为含有大量水分(超过80%含水量)的导电水凝胶, 适用于可植入和可穿戴电子设备. 实验表明, 经该激光方法重构后的PEDOT:PSS水凝胶电导率高达101.4 S·cm⁻¹, 且即使经过1 h的超声处理(超声功率100 W), 其阻抗和电荷储存容量仍能保持不变, 表明其具有优异的机械稳定性和电学稳定性. 作者利用该水凝胶微电极阵列成功实现了大鼠大脑中的神经信号记录, 并且记录效果在3周内保持稳定.

3.2 半导体水凝胶材料

尽管目前已经实现了多种导电水凝胶, 但是由于缺乏半导体特性, 使得水凝胶在电子器件中的应用受到很大限制, 进而影响了其在BCI中的

实际应用. 为解决这一问题, 近期, 本课题组^[88]通过将水溶性n型半导体聚合物(P(PyV))用抗离子交联, 实现了具有优异生物相容性和黏附性的半导体水凝胶(图9(j)). 基于此, 作者首次实现了具有开关特性的半导体水凝胶器件, 开关比达到 10^7 , 电子迁移率达到 $0.25 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, 并实现了原位生物电信号放大功能(图9(k)). 作者将基于半导体水凝胶(P(PyV)-H)制备的放大器电路贴附于小鼠的脑硬膜上, 成功记录了小鼠在清醒和麻醉状态下的ECoG信号. 与Ag/AgCl电极进行对比, 基于P(PyV)-H和p型材料的放大器输出信号强度是面积为 0.79 mm^2 的Ag/AgCl电极的25倍以上. 小鼠清醒状态下水凝胶放大器获得的ECoG信号及其时频分析图如图9(l)所示.

半导体水凝胶材料将半导体的逻辑运算功能与水凝胶材料卓越的生物相容性相结合, 实现了兼具信号处理功能和长期稳定性的神经界面器件. 我们相信这一技术有望在BCI及其他生物电子器件领域带来广泛影响.

4 总结与展望

BCI作为一种允许大脑与外部计算系统直接通信的技术设备, 在消费电子、神经科学和医疗器械等多个领域展现出广阔的应用前景. 共轭高分子材料凭借其柔性、化学结构可调性、生物相容性以及离子-电子混合传输能力, 成为构建神经界面材料的理想选择. 本文综述了以导电聚合物为代表的共轭高分子材料在BCI领域的应用和研究进展, 包括作为无源器件中的电极材料和有源器件中的OECT沟道材料. 展望未来, 新一代的脑机接口需要实现高时空分辨率, 原位信号处理功能, 和长期稳定监测功能.

为了实现高时空分辨率, 需要开发高密度阵列器件. 电极阵列受到表面电容的限制, 高密度的电极阵列需要用到表面修饰层来降低界面阻抗. OECT受接触电阻的影响较小, 理论上可以实现更高的器件密度和空间分辨率. 然而, 有机材料的微纳加工技术仍不成熟, 特别是缺乏高精度图案化技术. 由于有机材料与光刻胶具有相似的溶解特性, 传统的图案化方法难以适用, 而其他方法如光交联、牺牲层和氟代物保护等技术又因工艺复杂、图案化效率较低而受限. 因此, 亟需开发新型材料和方法, 以实现聚合物材料的高

效、高精度图案化, 进一步推动大面积阵列器件的实现.

基于共轭高分子的OECT及逻辑电路, 因良好的生物相容性, 有望代替传统硅基电路, 在BCI的原位信号放大和处理中发挥重要作用. 然而, 由于该领域的研究仍处于初步阶段, 面向实际应用时仍面临诸多挑战. p型与n型材料性能的不匹配, 以及双极性材料的缺乏, 限制了互补逻辑电路的构建. 因此, 需要开发具备高性能和高稳定性的n型和双极型材料. 目前, 对于OECT的工作机制尚缺乏充分的理解, n型和双极型材料的设计策略及稳定性提升机制不完善. 因此, 未来需深入理解OECT的工作机制, 建立高性能和高稳定性材料的设计规律. 其次, 在器件设计与集成方面, 相比硅基电路, 基于柔性聚合物材料的OECT互补逻辑电路在结构上具有更大的创新空间. 垂直器件和纤维状聚合物材料有望突破传统架构, 不仅简化加工流程, 还可以提供更多的应用场景. 目前基于共轭高分子的OECT电路结构相对简单、集成度低, 难以满足高性能和多功能化的需求, 未来需通过器件结构设计, 进一步提升功能多样性, 并开展与后端设备集成的研究, 为实际应用奠定基础.

要实现长期稳定监测需要构筑稳定的生物界面, 传统材料由于机械性能的不匹配, 植入式电极与组织之间的相互作用可能导致神经细胞死亡和胶质细胞富集, 从而阻碍BCI对单个神经细胞的长期监测. 水凝胶因其与生物组织相似的结构和力学特性而显现出明显优势, 将成为调控生物界面的理想材料. 水凝胶的机械性能和生物黏附性高度可调, 能适应多种生物应用场景. 与共轭高分子的结合, 使水凝胶具备电子导电性和半导体特性, 进一步提升其在生物电子学的应用潜力. 半导体水凝胶的出现为设计具有信号处理功能的水凝胶界面器件铺平了道路. 然而, 目前构筑半导体水凝胶材料的策略有限, 对材料的溶解性有特殊的要求, 不具有普适性, 这导致半导体水凝胶材料种类少, 无法有效地构筑互补逻辑电路以实现多功能化. 未来需要发展更多半导体水凝胶材料构筑策略, 实现更丰富的电学和生物学特性, 以满足各种应用需求. 另一方面, 目前水凝胶材料已展现出导体、半导体和绝缘体等各种电学性质, 这使得构筑生物相容性更好的全水凝

胶生物电子器件成为可能, 这要求我们发展与之相关的加工和集成技术, 调节各种水凝胶的机械

性能和不同水凝胶之间的物化性质匹配性, 构筑超柔软、高生物相容的新型生物电子器件.



作者简介: 张志, 女, 1991年生, 现任北京大学材料科学与工程学院特聘副研究员. 2014年青岛大学获学士学位, 2020年获东华大学博士学位, 从事纤维电子及可穿戴电子研究. 2021~2023年于北京大学材料科学与工程学院雷霆团队开展博士后研究. 主要从事有机半导体纤维及传感器件的设计、开发与应用研究.



作者简介: 雷霆, 男, 1987年生, 现任北京大学材料科学与工程学院长聘副教授, 博士生导师, 2024年获国家杰出青年基金资助. 2008、2013年在北京大学化学与分子工程学院分别获学士和博士学位; 2013~2018年在斯坦福大学化工系从事博士后研究. 2018年3月加入北京大学开展独立研究. 主要从事有机高分子半导体材料及其在柔性电子和生物电子领域中的应用研究.

REFERENCES

- 1 Thakor, N. V. Translating the brain-machine interface. *Sci. Transl. Med.*, **2013**, 5(210), 210ps17.
- 2 Stanley, G. B. Reading and writing the neural code. *Nat. Neurosci.*, **2013**, 16(3), 259–263.
- 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. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature*, **2006**, 442(7099), 164–171.
- 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.; Donoghue, J. P. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature*, **2012**, 485(7398), 372–375.
- 5 Collinger, J. L.; Wodlinger, B.; Downey, J. E.; Wang, W.; Tyler-Kabara, E. C.; Weber, D. J.; McMorland, A. J. C.; Velliste, M.; Boninger, M. L.; Schwartz, A. B. High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet*, **2013**, 381(9866), 557–564.
- 6 Dobkin, B. H. Brain-computer interface technology as a tool to augment plasticity and outcomes for neurological rehabilitation. *J. Physiol.*, **2007**, 579(Pt 3), 637–642.
- 7 Mak, J. N.; Wolpaw, J. R. Clinical applications of brain-computer interfaces: current state and future prospects. *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, **2009**, 2, 187–199.
- 8 Sellers, E. W.; Ryan, D. B.; Hauser, C. K. Noninvasive brain-computer interface enables communication after brainstem stroke. *Sci. Transl. Med.*, **2014**, 6(257), 257re7.
- 9 Peksa, J.; Mamchur, D. State-of-the-art on brain-computer interface technology. *Sensors*, **2023**, 23(13), 6001.
- 10 Alivisatos, A. P.; Andrews, A. M.; Boyden, E. S.; Chun, M.; Church, G. M.; Deisseroth, K.; Donoghue, J. P.; Fraser, S. E.; Lippincott-Schwartz, J.; Looger, L. L.; Masmanidis, S.; McEuen, P. L.; Nurmikko, A. V.; Park, H.; Peterka, D. S.; Reid, C.; Roukes, M. L.; Scherer, A.; Schnitzer, M.; Sejnowski, T. J.; Shepard, K. L.; Tsao, D.; Turrigiano, G.; Weiss, P. S.; Xu, C.; Yuste, R.; Zhuang, X. W. Nanotools for neuroscience and brain activity mapping. *ACS Nano*, **2013**, 7(3), 1850–1866.
- 11 Sun, Y. K.; Chen, X. G.; Liu, B. C.; Liang, L. Y.; Wang, Y. J.; Gao, S. K.; Gao, X. R. Signal acquisition of brain-computer interfaces: a medical-engineering crossover perspective review. *Fundam. Res.*, **2024**, Doi: 10.1016/j.fmre.2024.04.011.
- 12 Wise, K. D.; Angell, J. B.; Starr, A. An integrated-circuit approach to extracellular microelectrodes. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **1970**, BME-17(3), 238–247.
- 13 Schwartz, A. B. Cortical neural prosthetics. *Annu. Rev. Neurosci.*, **2004**, 27, 487–507.

- 14 Jun, J. J.; Steinmetz, N. A.; Siegle, J. H.; Denman, D. J.; Bauza, M.; Barbarits, B.; Lee, A. K.; Anastassiou, C. A.; Andrei, A.; Aydın, Ç.; Barbic, M.; Blanche, T. J.; Bonin, V.; Couto, J.; Dutta, B.; Gratiy, S. L.; Gutnisky, D. A.; Häusser, M.; Karsh, B.; Ledochowitsch, P.; Lopez, C. M.; Mitelut, C.; Musa, S.; Okun, M.; Pachitariu, M.; Putzeys, J.; Rich, P. D.; Rossant, C.; Sun, W. L.; Svoboda, K.; Carandini, M.; Harris, K. D.; Koch, C.; O'Keefe, J.; Harris, T. D. Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. *Nature*, **2017**, 551(7679), 232–236.
- 15 Steinmetz, N. A.; Aydın, C.; Lebedeva, A.; Okun, M.; Pachitariu, M.; Bauza, M.; Beau, M.; Bhagat, J.; Böhm, C.; Broux, M.; Chen, S. S.; Colonell, J.; Gardner, R. J.; Karsh, B.; Kloosterman, F.; Kostadinov, D.; Mora-Lopez, C.; O'Callaghan, J.; Park, J.; Putzeys, J.; Sauerbrei, B.; van Daal, R. J. J.; Vollan, A. Z.; Wang, S. W.; Welkenhuysen, M.; Ye, Z. W.; Dudman, J. T.; Dutta, B.; Hantman, A. W.; Harris, K. D.; Lee, A. K.; Moser, E. I.; O'Keefe, J.; Renart, A.; Svoboda, K.; Häusser, M.; Haesler, S.; Carandini, M.; Harris, T. D. Neuropixels 2.0: a miniaturized high-density probe for stable, long-term brain recordings. *Science*, **2021**, 372(6539), eabf4588.
- 16 Paulk, A. C.; Kfir, Y.; Khanna, A. R.; Moustroph, M. L.; Trautmann, E. M.; Soper, D. J.; Stavisky, S. D.; Welkenhuysen, M.; Dutta, B.; Shenoy, K. V.; Hochberg, L. R.; Richardson, R. M.; Williams, Z. M.; Cash, S. S. Large-scale neural recordings with single neuron resolution using neuropixels probes in human cortex. *Nat. Neurosci.*, **2022**, 25(2), 252–263.
- 17 Obaid, A.; Hanna, M. E.; Wu, Y. W.; Kollo, M.; Racz, R.; Angle, M. R.; Müller, J.; Brackbill, N.; Wray, W.; Franke, F.; Chichilnisky, E. J.; Hierlemann, A.; Ding, J. B.; Schaefer, A. T.; Melosh, N. A. Massively parallel microwire arrays integrated with CMOS chips for neural recording. *Sci. Adv.*, **2020**, 6(12), eaay2789.
- 18 HajjHassan, M.; Chodavarapu, V.; Musallam, S. NeuroMEMS: neural probe microtechnologies. *Sensors*, **2008**, 8(10), 6704–6726.
- 19 Paulsen, B. D.; Tybrandt, K.; Stavrinidou, E.; Rivnay, J. Organic mixed ionic-electronic conductors. *Nat. Mater.*, **2020**, 19(1), 13–26.
- 20 Liu, Y. X.; Li, J. X.; Song, S.; Kang, J.; Tsao, Y.; Chen, S. C.; Mottini, V.; McConnell, K.; Xu, W. H.; Zheng, Y. Q.; Tok, J. B. H.; George, P. M.; Bao, Z. N. Morphing electronics enable neuromodulation in growing tissue. *Nat. Biotechnol.*, **2020**, 38(9), 1031–1036.
- 21 Feig, V. R.; Tran, H.; Bao, Z. N. Biodegradable polymeric materials in degradable electronic devices. *ACS Cent. Sci.*, **2018**, 4(3), 337–348.
- 22 Robinson, D. A. The electrical properties of metal microelectrodes. *Proc. IEEE*, **1968**, 56(6), 1065–1071.
- 23 Green, R. A.; Lovell, N. H.; Wallace, G. G.; Poole-Warren, L. A. Conducting polymers for neural interfaces: challenges in developing an effective long-term implant. *Biomaterials*, **2008**, 29(24-25), 3393–3399.
- 24 Cui, X. Y.; Hetke, J. F.; Wiler, J. A.; Anderson, D. J.; Martin, D. C. Electrochemical deposition and characterization of conducting polymer polypyrrole/PSS on multichannel neural probes. *Sens. Actuat. A Phys.*, **2001**, 93(1), 8–18.
- 25 Ludwig, K. A.; Uram, J. D.; Yang, J. Y.; Martin, D. C.; Kipke, D. R. Chronic neural recordings using silicon microelectrode arrays electrochemically deposited with a poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) film. *J. Neural Eng.*, **2006**, 3(1), 59–70.
- 26 Qi, D. P.; Liu, Z. Y.; Liu, Y.; Jiang, Y.; Leow, W. R.; Pal, M.; Pan, S. W.; Yang, H.; Wang, Y.; Zhang, X. Q.; Yu, J. C.; Li, B.; Yu, Z.; Wang, W.; Chen, X. D. Highly stretchable, compliant, polymeric microelectrode arrays for *in vivo* electrophysiological interfacing. *Adv. Mater.*, **2017**, 29(40), 1702800.
- 27 Cui, X. Y.; Lee, V. A.; Raphael, Y.; Wiler, J. A.; Hetke, J. F.; Anderson, D. J.; Martin, D. C. Surface modification of neural recording electrodes with conducting polymer/biomolecule blends. *J. Biomed. Mater. Res.*, **2001**, 56(2), 261–272.
- 28 Beck, F.; Braun, P.; Oberst, M. Organic electrochemistry in the solid state-overoxidation of polypyrrole. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **1987**, 91(9), 967–974.
- 29 Cui, X. Y.; Martin, D. C. Electrochemical deposition and characterization of poly(3,4-ethylenedioxythiophene) on neural microelectrode arrays. *Sens. Actuat. B Chem.*, **2003**, 89(1-2), 92–102.
- 30 Filho, G.; Júnior, C.; Spinelli, B.; Damasceno, I.; Fiuza, F.; Morya, E. All-polymeric electrode based on PEDOT:PSS for *in vivo* neural recording. *Biosensors*, **2022**, 12(10), 853.
- 31 Kozai, T. D.; Langhals, N. B.; Patel, P. R.; Deng, X. P.; Zhang, H. N.; Smith, K. L.; Lahann, J.; Kotov, N. A.; Kipke, D. R. Ultrasmall implantable composite microelectrodes with bioactive surfaces for chronic neural interfaces. *Nat. Mater.*, **2012**, 11(12), 1065–1073.
- 32 Khodagholy, D.; Gelinias, J. N.; Thesen, T.; Doyle, W.; Devinsky, O.; Malliaras, G. G.; Buzsáki, G. NeuroGrid: recording action potentials from the surface of the brain. *Nat. Neurosci.*, **2015**, 18(2), 310–315.

- 33 Yang, M.; Yang, T. T.; Deng, H. J.; Wang, J. J.; Ning, S.; Li, X.; Ren, X. N.; Su, Y. M.; Zang, J. F.; Li, X. J.; Luo, Z. Q. Poly(5-nitroindole) thin film as conductive and adhesive interfacial layer for robust neural interface. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31(49), 2105857.
- 34 Felix, S. H.; Shah, K. G.; Tolosa, V. M.; Sheth, H. J.; Tooker, A. C.; Delima, T. L.; Jadhav, S. P.; Frank, L. M.; Pannu, S. S. Insertion of flexible neural probes using rigid stiffeners attached with biodissolvable adhesive. *J. Vis. Exp.*, **2013**(79), e50609.
- 35 Chung, J. E.; Joo, H. R.; Fan, J. L.; Liu, D. F.; Barnett, A. H.; Chen, S. P.; Geaghan-Breiner, C.; Karlsson, M. P.; Karlsson, M.; Lee, K. Y.; Liang, H. X.; Magland, J. F.; Pebbles, J. A.; Tooker, A. C.; Greengard, L. F.; Tolosa, V. M.; Frank, L. M. High-density, long-lasting, and multi-region electrophysiological recordings using polymer electrode arrays. *Neuron*, **2019**, 101(1), 21–31.e5.
- 36 Liu, J.; Fu, T. M.; Cheng, Z. G.; Hong, G. S.; Zhou, T.; Jin, L. H.; Duvvuri, M.; Jiang, Z.; Kruskal, P.; Xie, C.; Suo, Z. G.; Fang, Y.; Lieber, C. M. Syringe-injectable electronics. *Nat. Nanotechnol.*, **2015**, 10(7), 629–636.
- 37 Fu, T. M.; Hong, G. S.; Zhou, T.; Schuhmann, T. G.; Viveros, R. D.; Lieber, C. M. Stable long-term chronic brain mapping at the single-neuron level. *Nat. Methods*, **2016**, 13(10), 875–882.
- 38 Wang, Y. Z.; Wustoni, S.; Surgailis, J.; Zhong, Y. Z.; Koklu, A.; Inal, S. Designing organic mixed conductors for electrochemical transistor applications. *Nat. Rev. Mater.*, **2024**, 9, 249–265.
- 39 Leleux, P.; Rivnay, J.; Lonjaret, T.; Badier, J. M.; Bénar, C.; Hervé, T.; Chauvel, P.; Malliaras, G. G. Organic electrochemical transistors for clinical applications. *Adv. Healthc. Mater.*, **2015**, 4(1), 142–147.
- 40 Bernards, D. A.; Malliaras, G. G. Steady-state and transient behavior of organic electrochemical transistors. *Adv. Funct. Mater.*, **2007**, 17(17), 3538–3544.
- 41 Rivnay, J.; Inal, S.; Salleo, A.; Owens, R. M.; Berggren, M.; Malliaras, G. G. Organic electrochemical transistors. *Nat. Rev. Mater.*, **2018**, 3(2), 17086.
- 42 Khodagholy, D.; Rivnay, J.; Sessolo, M.; Gurfinkel, M.; Leleux, P.; Jimison, L. H.; Stavrinidou, E.; Herve, T.; Sanaur, S.; Owens, R. M.; Malliaras, G. G. High transconductance organic electrochemical transistors. *Nat. Commun.*, **2013**, 4, 2133.
- 43 Pitsalidis, C.; Ferro, M. P.; Iandolo, D.; Tzounis, L.; Inal, S.; Owens, R. M. Transistor in a tube: a route to three-dimensional bioelectronics. *Sci. Adv.*, **2018**, 4(10), eaat4253.
- 44 Yang, A. N.; Li, Y. Z.; Yang, C. X.; Fu, Y.; Wang, N. X.; Li, L.; Yan, F. Fabric organic electrochemical transistors for biosensors. *Adv. Mater.*, **2018**, 30(23), 1800051.
- 45 Zhang, Z.; Li, P. Y.; Xiong, M.; Zhang, L.; Chen, J. P.; Lei, X.; Pan, X. R.; Wang, X.; Deng, X. Y.; Shen, W. Y.; Mei, Z.; Liu, K. K.; Liu, G. C.; Huang, Z.; Lv, S. X.; Shao, Y. L.; Lei, T. Continuous production of ultratough semiconducting polymer fibers with high electronic performance. *Sci. Adv.*, **2024**, 10(14), eadk0647.
- 46 Khodagholy, D.; Doublet, T.; Quilichini, P.; Gurfinkel, M.; Leleux, P.; Ghestem, A.; Ismailova, E.; Hervé, T.; Sanaur, S.; Bernard, C.; Malliaras, G. G. *In vivo* recordings of brain activity using organic transistors. *Nat. Commun.*, **2013**, 4, 1575.
- 47 Venkatraman, V.; Friedlein, J. T.; Giovannitti, A.; Maria, I. P.; McCulloch, I.; McLeod, R. R.; Rivnay, J. Subthreshold operation of organic electrochemical transistors for biosignal amplification. *Adv. Sci.*, **2018**, 5(8), 1800453.
- 48 Spyropoulos, G. D.; Gelinas, J. N.; Khodagholy, D. Internal ion-gated organic electrochemical transistor: a building block for integrated bioelectronics. *Sci. Adv.*, **2019**, 5(2), eaau7378.
- 49 Rivnay, J.; Leleux, P.; Sessolo, M.; Khodagholy, D.; Hervé, T.; Fiocchi, M.; Malliaras, G. G. Organic electrochemical transistors with maximum transconductance at zero gate bias. *Adv. Mater.*, **2013**, 25(48), 7010–7014.
- 50 Seese, T. M.; Harasaki, H.; Saidel, G. M.; Davies, C. R. Characterization of tissue morphology, angiogenesis, and temperature in the adaptive response of muscle tissue to chronic heating. *Lab. Invest.*, **1998**, 78(12), 1553–1562.
- 51 Giustolisi, G.; Palumbo, G.; Criscione, M.; Cutri, F. A low-voltage low-power voltage reference based on subthreshold MOSFETs. *IEEE J. Solid State Circuits*, **2003**, 38(1), 151–154.
- 52 Ferreira, L. H. C.; Pimenta, T. C.; Moreno, R. L. An ultra-low-voltage ultra-low-power CMOS miller OTA with rail-to-rail input/output swing. *IEEE Trans. Circuits Syst. II*, **2007**, 54(10), 843–847.
- 53 Cea, C.; Spyropoulos, G. D.; Jastrzebska-Perfect, P.; Ferrero, J. J.; Gelinas, J. N.; Khodagholy, D. Enhancement-mode ion-based transistor as a comprehensive interface and real-time processing unit for *in vivo* electrophysiology. *Nat. Mater.*, **2020**, 19(6), 679–686.
- 54 Cea, C.; Zhao, Z. F.; Wisniewski, D. J.; Spyropoulos, G. D.; Polyravas, A.; Gelinas, J. N.; Khodagholy, D. Integrated internal ion-gated organic electrochemical transistors for stand-alone conformable bioelectronics. *Nat. Mater.*, **2023**, 22(10), 1227–1235.

- 55 Uguz, I.; Ohayon, D.; Yilmaz, S.; Griggs, S.; Sheelamantula, R.; Fabbri, J. D.; McCulloch, I.; Inal, S.; Shepard, K. L. Complementary integration of organic electrochemical transistors for front-end amplifier circuits of flexible neural implants. *Sci. Adv.*, **2024**, 10(12), eadi9710.
- 56 Zhou, F. C.; Chai, Y. Near-sensor and in-sensor computing. *Nat. Electron.*, **2020**, 3, 664–671.
- 57 Berényi, A.; Somogyvári, Z.; Nagy, A. J.; Roux, L.; Long, J. D.; Fujisawa, S.; Stark, E.; Leonardo, A.; Harris, T. D.; Buzsáki, G. Large-scale, high-density (up to 512 channels) recording of local circuits in behaving animals. *J. Neurophysiol.*, **2014**, 111(5), 1132–1149.
- 58 Griggs, S.; Marks, A.; Bristow, H.; McCulloch, I. *N*-type organic semiconducting polymers: stability limitations, design considerations and applications. *J. Mater. Chem. C*, **2021**, 9(26), 8099–8128.
- 59 Li, P. Y.; Shi, J. W.; Lei, Y. Q.; Huang, Z.; Lei, T. Switching p-type to high-performance n-type organic electrochemical transistors via doped state engineering. *Nat. Commun.*, **2022**, 13(1), 5970.
- 60 Huang, W.; Chen, J. H.; Yao, Y.; Zheng, D.; Ji, X. D.; Feng, L. W.; Moore, D.; Glavin, N. R.; Xie, M.; Chen, Y.; Pankow, R. M.; Surendran, A.; Wang, Z.; Xia, Y.; Bai, L. B.; Rivnay, J.; Ping, J. F.; Guo, X. G.; Cheng, Y. H.; Marks, T. J.; Facchetti, A. Vertical organic electrochemical transistors for complementary circuits. *Nature*, **2023**, 613(7944), 496–502.
- 61 Khang, D. Y.; Jiang, H. Q.; Huang, Y.; Rogers, J. A. A stretchable form of single-crystal silicon for high-performance electronics on rubber substrates. *Science*, **2006**, 311(5758), 208–212.
- 62 Wu, B.; Heidelberg, A.; Boland, J. J. Mechanical properties of ultrahigh-strength gold nanowires. *Nat. Mater.*, **2005**, 4(7), 525–529.
- 63 Decataldo, F.; Cramer, T.; Martelli, D.; Gualandi, I.; Korim, W. S.; Yao, S. T.; Tessarolo, M.; Murgia, M.; Scavetta, E.; Amici, R.; Fraboni, B. Stretchable low impedance electrodes for bioelectronic recording from small peripheral nerves. *Sci. Rep.*, **2019**, 9(1), 10598.
- 64 Chapman, C. A. R.; Aristovich, K.; Donega, M.; Fjordbakk, C. T.; Stathopoulou, T. R.; Viscasillas, J.; Avery, J.; Perkins, J. D.; Holder, D. Electrode fabrication and interface optimization for imaging of evoked peripheral nervous system activity with electrical impedance tomography (EIT). *J. Neural Eng.*, **2019**, 16(1), 016001.
- 65 Jiang, Y. W.; Zhang, Z. T.; Wang, Y. X.; Li, D. L.; Coen, C. T.; Hwaun, E.; Chen, G.; Wu, H. C.; Zhong, D. L.; Niu, S. M.; Wang, W. C.; Saberi, A.; Lai, J. C.; Wu, Y. L.; Wang, Y.; Trotsyuk, A. A.; Loh, K. Y.; Shih, C. C.; Xu, W. H.; Liang, K.; Zhang, K. L.; Bai, Y. H.; Gurusankar, G.; Hu, W. P.; Jia, W.; Cheng, Z.; Dauskardt, R. H.; Gurtner, G. C.; Tok, J. B. H.; Deisseroth, K.; Soltesz, I.; Bao, Z. N. Topological supramolecular network enabled high-conductivity, stretchable organic bioelectronics. *Science*, **2022**, 375(6587), 1411–1417.
- 66 Alegret, N.; Dominguez-Alfaro, A.; González-Domínguez, J. M.; Arnaiz, B.; Cossío, U.; Bosi, S.; Vázquez, E.; Ramos-Cabrer, P.; Mecerreyes, D.; Prato, M. Three-dimensional conductive scaffolds as neural prostheses based on carbon nanotubes and polypyrrole. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2018**, 10(50), 43904–43914.
- 67 Foroughi, J.; Ghorbani, S. R.; Peleckis, G.; Spinks, G. M.; Wallace, G. G.; Wang, X. L.; Dou, S. X. The mechanical and the electrical properties of conducting polypyrrole fibers. *J. Appl. Phys.*, **2010**, 107(10), 103712.
- 68 Xu, Z.; Croft, Z. L.; Guo, D.; Cao, K.; Liu, G. L. Recent development of polyimides: synthesis, processing, and application in gas separation. *J. Polym. Sci.*, **2021**, 59(11), 943–962.
- 69 Golda-Cepa, M.; Engvall, K.; Hakkarainen, M.; Kotarba, A. Recent progress on parylene C polymer for biomedical applications: a review. *Prog. Org. Coat.*, **2020**, 140, 105493.
- 70 Kong, D. S.; Pfattner, R.; Chortos, A.; Lu, C. E.; Hinckley, A. C.; Wang, C.; Lee, W. Y.; Chung, J. W.; Bao, Z. N. Capacitance characterization of elastomeric dielectrics for applications in intrinsically stretchable thin film transistors. *Adv. Funct. Mater.*, **2016**, 26(26), 4680–4686.
- 71 Akindoyo, J. O.; Beg, M. D. H.; Ghazali, S.; Islam, M. R.; Jeyaratnam, N.; Yuvaraj, A. R. Polyurethane types, synthesis and applications—a review. *RSC Adv.*, **2016**, 6(115), 114453–114482.
- 72 Jiao, H. X.; Zhang, M.; Du, C. H.; Zhang, Z. W.; Huang, W. H.; Huang, Q. Y. Intrinsically stretchable all-carbon-nanotube transistors with styrene-ethylene-butylene-styrene as gate dielectrics integrated by photolithography-based process. *RSC Adv.*, **2020**, 10(14), 8080–8086.
- 73 Grigorescu, R. M.; Ciuprina, F.; Ghioca, P.; Ghiurea, M.; Iancu, L.; Spurcaci, B.; Panaitescu, D. M. Mechanical and dielectric properties of SEBS modified by graphite inclusion and composite interface. *J. Phys. Chem. Solids*, **2016**, 89, 97–106.
- 74 Murthe, S. S.; Sreekantan, S.; Mydin, R. B. S. M. N. Study on the physical, thermal and mechanical properties of SEBS/PP (styrene-ethylene-butylene-styrene/polypropylene) blend as a medical fluid bag. *Polymers*, **2022**, 14(16), 3267.

- 75 Jin, H.; Jung, S.; Kim, J.; Heo, S.; Lim, J.; Park, W.; Chu, H. Y.; Bien, F.; Park, K. Stretchable dual-capacitor multi-sensor for touch-curvature-pressure-strain sensing. *Sci. Rep.*, **2017**, 7(1), 10854.
- 76 Sales, F. C. P.; Ariati, R. M.; Noronha, V. T.; Ribeiro, J. E. Mechanical characterization of PDMS with different mixing ratios. *Procedia Struct. Integr.*, **2022**, 37, 383–388.
- 77 Rivnay, J.; Wang, H. L.; Fenno, L.; Deisseroth, K.; Malliaras, G. G. Next-generation probes, particles, and proteins for neural interfacing. *Sci. Adv.*, **2017**, 3(6), e1601649.
- 78 Yuk, H.; Lu, B.; Zhao, X. Hydrogel bioelectronics. *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 48(6), 1642–1667.
- 79 Liu, Y. X.; Liu, J.; Chen, S. C.; Lei, T.; Kim, Y.; Niu, S. M.; Wang, H. L.; Wang, X.; Foudeh, A. M.; Tok, J. B. H.; Bao, Z. N. Soft and elastic hydrogel-based microelectronics for localized low-voltage neuromodulation. *Nat. Biomed. Eng.*, **2019**, 3(1), 58–68.
- 80 Kleber, C.; Bruns, M.; Lienkamp, K.; R uhe, J.; Asplund, M. An interpenetrating, microstructurable and covalently attached conducting polymer hydrogel for neural interfaces. *Acta Biomater.*, **2017**, 58, 365–375.
- 81 Park, H.; Robinson, J. R. Mechanisms of mucoadhesion of poly(acrylic acid) hydrogels. *Pharm. Res.*, **1987**, 4(6), 457–464.
- 82 Wang, H. H.; Li, X. N.; Li, M. C.; Wang, S. Q.; Zuo, A. L.; Guo, J. P. Bioadhesion design of hydrogels: adhesion strategies and evaluation methods for biological interfaces. *J. Adhes. Sci. Technol.*, **2023**, 37(3), 335–369.
- 83 Awaja, F.; Gilbert, M.; Kelly, G.; Fox, B.; Pigram, P. Adhesion of polymers. *Prog. Polym. Sci.*, **2009**, 34, 948–968.
- 84 Ye, M. M.; Jiang, R.; Zhao, J.; Zhang, J. T.; Yuan, X. B.; Yuan, X. Y. *In situ* formation of adhesive hydrogels based on PL with laterally grafted catechol groups and their bonding efficacy to wet organic substrates. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **2015**, 26(12), 273.
- 85 Cheng, S. M.; Zhu, R. Q.; Xu, X. M. Hydrogels for next generation neural interfaces. *Commun. Mater.*, **2024**, 5, 99.
- 86 Wang, X.; Sun, X. T.; Gan, D. L.; Soubrier, M.; Chiang, H. Y.; Yan, L. W.; Li, Y. Q.; Li, J. J.; Yu, S.; Xia, Y.; Wang, K. F.; Qin, Q. Z.; Jiang, X. X.; Han, L.; Pan, T. S.; Xie, C. M.; Lu, X. Bioadhesive and conductive hydrogel-integrated brain-machine interfaces for conformal and immune-evasive contact with brain tissue. *Matter*, **2022**, 5(4), 1204–1223.
- 87 Zhang, J. J.; Wang, L. L.; Xue, Y.; Lei, I. M.; Chen, X. M.; Zhang, P.; Cai, C. C.; Liang, X. Y.; Lu, Y.; Liu, J. Engineering electrodes with robust conducting hydrogel coating for neural recording and modulation. *Adv. Mater.*, **2023**, 35(3), 2209324.
- 88 Li, P. Y.; Sun, W. X.; Li, J. L.; Chen, J. P.; Wang, X. Y.; Mei, Z.; Jin, G. Y.; Lei, Y. Q.; Xin, R. Y.; Yang, M.; Xu, J. C.; Pan, X. R.; Song, C.; Deng, X. Y.; Lei, X.; Liu, K.; Wang, X.; Zheng, Y. T.; Zhu, J.; Lv, S. X.; Zhang, Z.; Dai, X. C.; Lei, T. N-type semiconducting hydrogel. *Science*, **2024**, 384(6695), 557–563.
- 89 Zhao, Z. F.; Spyropoulos, G. D.; Cea, C.; Gelinas, J. N.; Khodagholy, D. Ionic communication for implantable bioelectronics. *Sci. Adv.*, **2022**, 8(14), eabm7851.
- 90 Won, D.; Kim, H.; Kim, J.; Kim, H.; Kim, M. W.; Ahn, J.; Min, K.; Lee, Y.; Hong, S.; Choi, J.; Kim, C. Y.; Kim, T. S.; Ko, S. H. Laser-induced wet stability and adhesion of pure conducting polymer hydrogels. *Nat. Electron.*, **2024**, 7, 475–486.

Review

Application and Prospects of Conjugated Polymers in Brain-Computer Interfaces

Xi-ran Pan, Zhi Zhang*, Ting Lei*

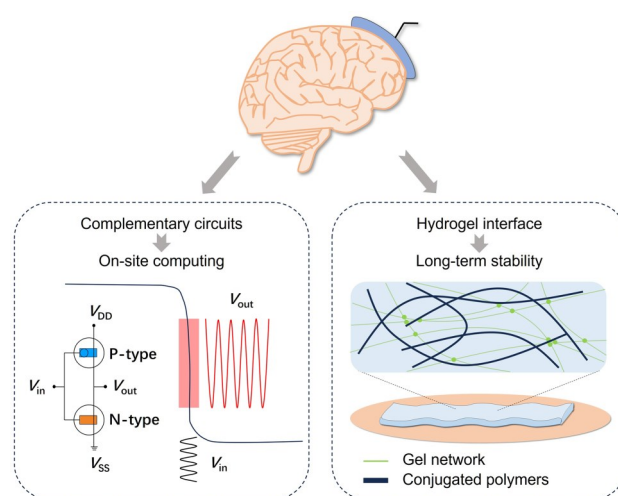
(Key Laboratory of Polymer Chemistry and Physics of Ministry of Education,
School of Materials Science and Engineering, Peking University, Beijing 100871)

Abstract Conjugated polymers, with their flexibility, biocompatibility, and excellent electrical properties, demonstrate significant potential in flexible brain-computer interfaces (BCIs), offering prospects for more efficient, stable, and

* Corresponding authors: Zhi Zhang, E-mail: zhizhang@pku.edu.cn

Ting Lei, E-mail: tinglei@pku.edu.cn

long-term neural signal acquisition and transmission. This review summarizes recent advances in applying conjugated polymers in BCIs, first introducing the use of conductive conjugated polymer electrodes for electrical signal acquisition, highlighting the the unique advantages of organic electrochemical transistor (OECT) devices based on semiconducting conjugated polymers in signal amplification and improving signal-to-noise ratio. In addition, the review explores the potential and current development of hydrogel materials derived from conjugated polymers, summarizing the trends and major challenges in this field. The review indicates that conjugated polymers hold significant potential for advancing BCI multifunctionality and ensuring long-term stable monitoring. We think future research should focus on the development of high-performance conjugated polymer-based hydrogels, device architecture optimization, and system-level integration to further advance flexible BCI technologies.



Keywords Conjugated polymers, Brain-computer interfaces, Neural electrodes, Organic electrochemical transistors, Hydrogel