

生物电子学领域中的生物材料与生物相容性研究

吕晓迎

(东南大学 生物电子学国家重点实验室, 江苏 南京 210096)

摘 要: 生物电子学是一门涉及生物学、电子学、化学、物理、材料及信息技术等许多学科的交叉学科, 生物电子学发展中的一些科学问题直接与生物材料及其生物相容性研究有关。从生物电子学的概念出发, 从微电子植入器件、植入器件相关电极制造技术及表面改性、体外神经芯片表面修饰与改性 3 个方面, 结合本实验室的相关研究工作, 讨论了生物电子学领域中的生物材料与生物相容性研究进展, 指出了生物材料和生物电子学的交叉是未来科学发展的必然趋势。

关键词: 生物电子学; 生物材料; 生物相容性

中图分类号: R318.08; Q64 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2010)12-0027-08

Research of Biomaterials and Biocompatibility in Bioelectronics Field

LÜ Xiaoying

(State Key Laboratory of Bioelectronics, Southeast University, Nanjing 210096, China)

Abstract: Bioelectronics is a cross subject involving biology, electronics, chemistry, physics, materials, information technology and so on. Several scientific problems in the development of bioelectronics are related to biomaterials and biocompatibility. Starting from the concept of bioelectronics and combining laboratory research work, the author discussed the progress of biomaterials and biocompatibility in bioelectronics fields from three aspects: microelectronic devices, manufacturing technology and surface modification of implantable device-related microelectrode, surface modification of in vitro neurochip. It was pointed out that the crossing of biomaterials and bioelectronics is the inevitable trend of science development in the future.

Key words: bioelectronics, biomaterials, biocompatibility

1 前 言

生命科学、信息科学、材料科学是 21 世纪发展最快、最热门的 3 大领域, 它们集结了当今世界最强势的研究力量。

生物材料学处于生命科学和材料科学这 2 大学科的交叉点上, 其主要研究内容包括: 生物材料生物相容性; 材料表面修饰和改性; 具有特种生理功能的生物医学材料的合成、改性、加工成型、材料的特种生理功能与其结构关系以及临床应用^[1]等等。

生物电子学是以生物学和电子学为代表但又涉及化学、物理、材料及信息技术等许多学科和高新技术相结

合的一门交叉学科, 具有“多学科高度交叉、发展十分迅速、领域不断拓宽、地位非常重要”的特点^[2]。生物电子学综合应用电子学相关工程技术的理论和方法, 从工程科学的角度研究生物、人体的结构和功能, 以及功能与结构之间的相互关系。作为交叉学科, 生物电子学的介入是双向的: 一方面将电子学用于生物和医学领域, 使这些领域的研究方式更加精确和科学; 另一方面生命过程中揭示出的许多规律, 特别是经过亿万年进化而形成的生物信息处理的优异特性将会给电子学科以重要的启示, 这不仅会推动电子学的发展, 还将会使信息科学发生革命性的变革^[3]。

生物电子学的研究范围涉及生命体相关的各种电磁现象及其机制的研究, 生物医学信息获取和处理方法, 各种生物电子器件、生物医学系统的建模和分析, 神经科学和工程, 以及各种生物电相关的应用。生物电子学自 20 世纪 50 年代以来, 特别是自集成电路发明以来, 始终保持着高速发展的势头。近几十年来, 生物电子学

收稿日期: 2010-03-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(90307013, 90707005, 61076118);

江苏省自然科学基金创新学者攀登项目(BK2008032)

通信作者: 吕晓迎, 女, 1956 年生, 教授, 博士生导师

的研究领域不断拓宽，已经展示出更加广阔的应用前景。

由于生物电子学研究涉及多学科的交叉，如电气工程、生物学、化学、物理学和材料学等。因此在 2008 年 11 月，来自工业界、政府、学术界，包括 IBM 公司、Intel 公司、德州仪器、东京电子有限公司、飞思卡尔半导体公司、雅培公司等的代表，以及美国国家标准与技术研究院、美国国家卫生研究院和其他一些学术研究机构的代表一起召开了圆桌会议，探讨了生物电子学中面临的挑战和机遇^[4]。在该圆桌会议上提出了生物电子学中的科学问题包括以下几个方面：①了解分子/细胞与电子器件界面的作用；②了解细胞应答及其对各种刺激(如电子刺激、机械刺激、化学刺激、热刺激等)的可变性；③提升收集、分析生物分子与细胞层面上基本信息(化学方面、生理方面、结构方面、功能方面)

的能力；④提升实时监测单细胞或细胞群的生化性质的能力(这需要对分子间相互作用充分了解)；⑤提高实时给予恰当治疗药物和刺激的能力；⑥提高同时检测、识别和量化数千不同生物标记物的能力。

以上 6 个问题中“分子/细胞与电子器件界面的作用”问题直接与生物材料及其生物相容性研究有关。

2009 年 2 月，Walker 等人在美国国家标准与技术研究院半导体电子部(隶属美国商务部)的资助下发表了“生物电子学发明和创新框架”(A Framework for Bioelectronics Discovery and Innovation)一文^[3]，文中把生物电子学的研究内容分为“驱动、测量与分析、器件和技术”4 大类。这 4 大分类中与生物材料相关的研究内容有：修复术(包括组织、神经植入器件，如视觉、听觉植入器件等)、蛋白质和 DNA 芯片、生物单分子检测、DNA 测序、加工(电极、器件)和薄膜技术(图 1)。

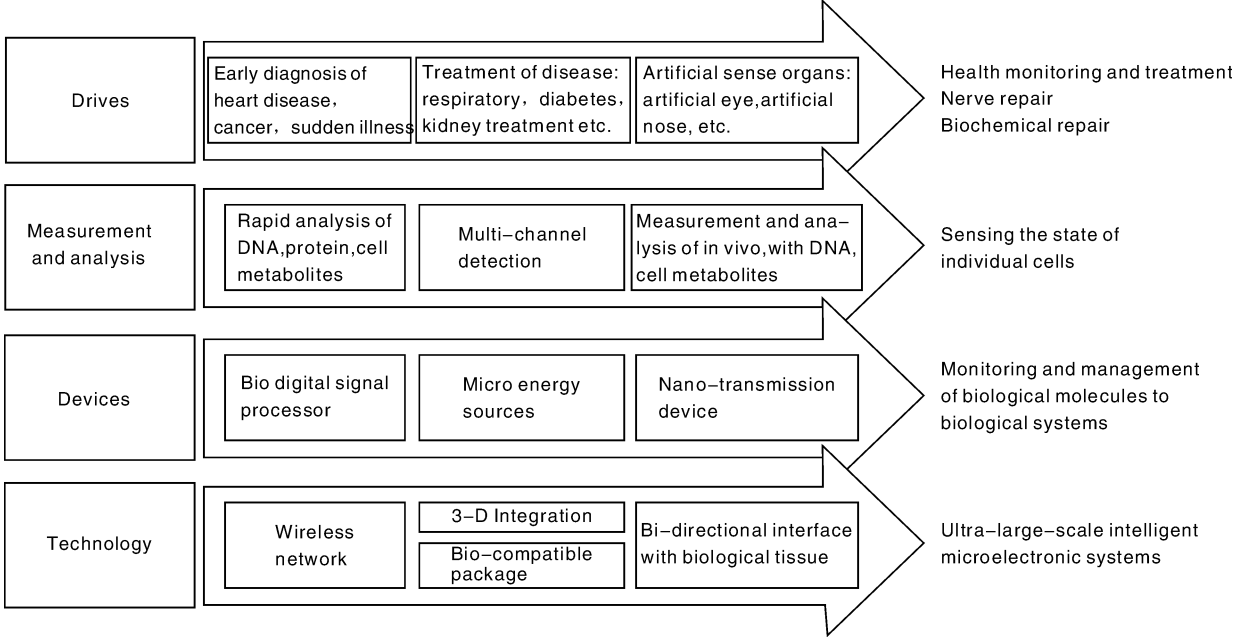


图 1 生物电子学的研究框架

Fig. 1 A framework for bioelectronics research

此外，文中还对这 4 大分类中所列出的重要研究内容按照“最优先的研究挑战”(Highest Priority Research Challenges)的不同级别进行了排行(表 1)，把“1”定为最高优先级。其中植入式器件的优先级为 0.91，在所有研究内容中优先级最高。而且植入器件与生物材料和生物相容性研究最为相关，所以下面重点介绍微电子植入器件的相关研究。

2 微电子植入器件

植入式电子器件是指埋置在生物体或人体内的电子器件，主要用来测量生物体内的生理、生化参数的长期

变化，诊断和治疗某些疾病，实现生命体无拘束自然状态下体内的直接测量和控制功能，也可用来代替功能业已丧失的器官^[5]。对植入式电子器件研究已有比较长的历史。各类植入式器件的功能和作用部位均不相同，有的作用于神经，有的作用于肌肉，有的起到药物缓释的作用等等。随着微电子技术的发展，已有越来越多的植入式电子器件被用来代替或辅助人体器官，其中主要包括各类植入式测量系统、植入式刺激器、植入式药疗(控制)装置、植入式人工器官及辅助装置、植入式神经功能恢复微电子治疗器件等(图 2)^[6]。

植入式器件主要具有如下优点：①可保证生物体在

处于自然的生理状态条件下对各种生理、生化参数进行连续的实时测量与控制；②采用植入式测量装置后，体内的各种信息不需经皮肤测量，可大大减少各种干扰因素，因此可得到更加精确的数据；③便于对器官和组织的直接调控，能获得理想的刺激和控制响应，有利于损

伤功能的恢复和病情的控制；④可以用来治疗某些疾病，比如癫痫和瘫痪等；⑤用来代替某些器官的功能，比如肾脏、四肢、耳蜗和视网膜等。因此植入式电子设备的发展是 21 世纪生物电子学发展的一个重要的方向^[5]。

表 1 生物电子学领域各种机遇和挑战排行榜
Table 1 A wide range of opportunities and challenges for the field

Category	Highest Priority Research Challenges(Priority, where 1.0 = max.)
Drivers	<ul style="list-style-type: none">• Prosthetics, including tissue and neural implants, i. e. vision, hearing, etc. [0.91]• Disease Prevention, including neural degeneration, cancer, etc. [0.82]• Disease Detection, including neural degeneration, cancer, etc. [0.82]
Devices	<ul style="list-style-type: none">• Lab on a chip [0.64]• Protein and DNA chips [0.64]• Imaging, including cellular [0.64]• Telemonitoring [0.55]
Measurements and Analyses	<ul style="list-style-type: none">• Noninvasive physical sensing, e. g. vital functions [0.73]• Concentration of analyte and metabolites, etc. [0.73]• Real-time & time dependent measurements [0.64]• Single bio-molecule detection, e. g. in Lab-on-Chip environment (including mass, size, chemical, optical, etc.) [0.64]
Technologies	<ul style="list-style-type: none">• Molecular recognition [0.73]• Signal processing algorithms [0.73]• DNA sequencing [0.64]• Fabrication (electrodes, devices), including patterning [0.64]• Thin film technology [0.64]

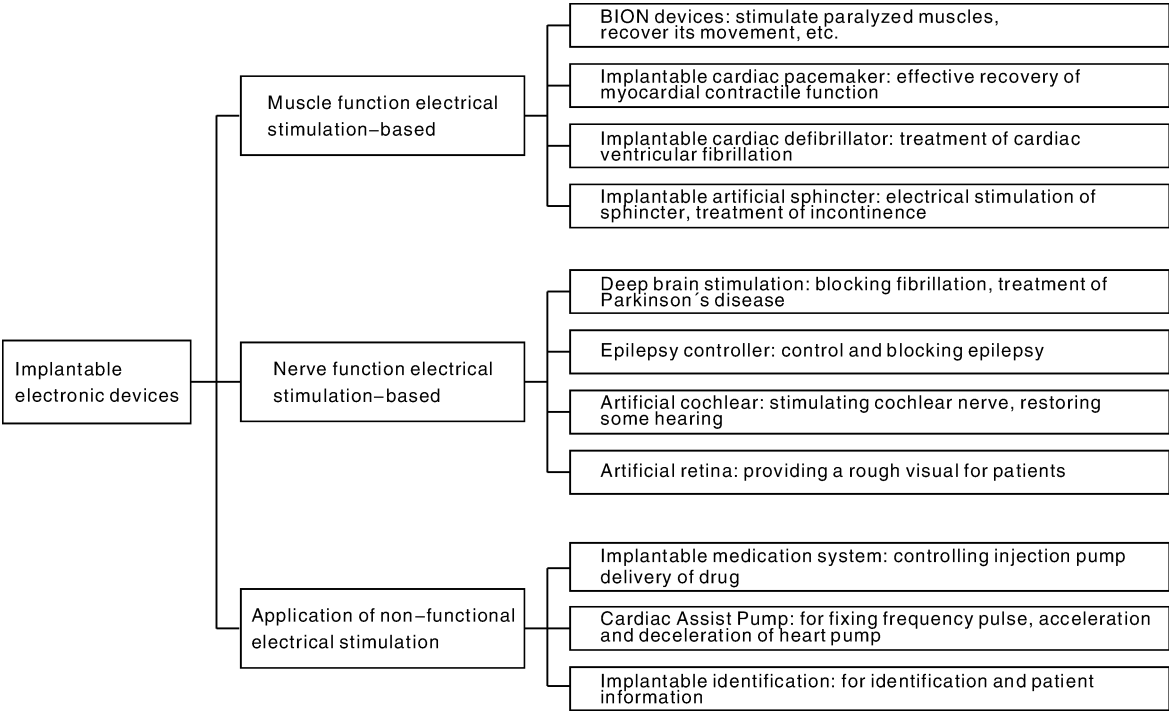


图 2 已有的植入式电子器件的分类

Fig. 2 Classification of implantable electronic devices

由于植入式电子器件在生物医学中突出的作用，因而其研发受到各国学者的高度重视，各种新颖的植入式

器件相继出现。但是相对于实验室研究来说，真正成熟的植入式微电子器件产品尚为数不多。因此，立足植入

式器件科学前沿,以研发新一代植入式器件为重点,进一步完善、提升植入式器件的性能和竞争力,并以此引导传统植入式器件产业的技术更新和产品换代,是推动我国植入式器件产业的发展,满足人民健康需求和提高医疗质量的迫切需求,并且能培育国民经济的新增长点,所以这方面的研究具有极为重要的战略地位。

植入式电子器件一般包括传感器(电极阵列)、植入式芯片、无线供能系统几个部分。研究内容包括植入器件集成电路芯片的设计与制造、植入器件相关电极制造技术及表面改性、植入器件供能、植入器件的表面改性及生物相容性、信号分析与处理等多个方面。其中植入式器件表面修饰、改性及其生物相容性被认为是植入式微电子系统研究中的关键科学问题之一。

对长期需要植入人体的各种材料和装置来说,其生物安全性和生物相容性已成为亟待解决的问题。生物医用领域的植入式电子器件,因为要长期植入人体,故对材料表面有较高的要求,它必须具有良好的生物相容性和抗凝血性等。因此生物电子器件需经过表面修饰、改性或生物材料封装,符合生物相容性要求才可以在临床应用。

植入式器件的基础材料包括硅及其化合物,如氧化硅、氮化硅等。它们一般具有良好的生物惰性,但单纯的生物惰性并不能满足器件的长期植入需要,因此对硅及其化合物作适当的化学修饰以制备出具有类似于生物体的表面结构并能够避免被自体系统识别为异物的表面,以防止阻碍生理环境与植入器件信息交换的纤维覆层的形成具有十分重要的临床意义。另一方面,在生理环境中植入式器件的电路必须与电解质的生理环境相互隔离,集成电路与电极间的连接材料(银丝,铜丝,铝丝,不锈钢丝等)也必须与生理环境隔离,以保证器件在体内长期使用的可靠性和安全性。传统的体外集成电路密封封装材料(铜、塑料封装、陶瓷封装)要么具有细胞毒性,要么体积过大且具有过大刚性因此不适用于体内植入应用的需要。实验室研究中广泛使用的玻璃密封,由于仅依靠与基底间的静电引力附着,因此显然不能适应体内长期植入的需要;曾在心脏起搏器中使用的钛金属盒,虽然具有良好的生物相容性,但加工困难、代价高昂且过高的刚性和锐利的边缘使得这种方法明显不能适应长期体内植入的大规模需求。对于修复用植入式器件,微型化是一个必然的趋势,这也要求密封封装材料必须适应这一趋势的要求,因此有必要发展既薄又有良好的生物相容性且电绝缘性好的新型密封封装材料。

3 植入器件相关电极制造技术及表面改性

2004 年在悉尼举行的第 7 届国际生物材料大会上,

澳大利亚 Graeme Clark 教授的“多通道耳蜗植入:外部世界与内部神经系统和人感觉之间的有效界面”的报告^[7]被选为 3 个大会报告之一,可见微电子植入器件的研究已经受到了生物材料领域研究者的关注和重视。

电极是生物体中电信号的检测器和激励器,是植入式电子器件中十分重要的组件,是生物信息系统和电子信息系统的接口,在生命科学研究和神经功能重建临床应用方面具有重要的科学意义和广泛应用价值。为解决传统电极体积大、柔韧性差、限制病人自由;易造成组织损伤、感染,影响美观;导线的绝缘处理比较困难,使用时易发生剥落和破裂;难以集成为电极阵列,各电极的间距难以控制等缺陷^[4],对植入式电子器件中的电极设计提出了更高的要求。适合长期、连续和实时的测量,可量产、低成本、易于电极集成,与集成电路工艺兼容、可以进一步集成为神经功能重建模块,电极间距可精确控制、信噪比高,无感染风险、美观、便携的电极的制造技术将是未来的研究重点。

植入式微电极的特点和优势是:病人处于无拘束的自然状态,适合长期、连续和实时的测量;微电极使用光刻工艺,可以量产,成本低,并易于与微电子电路实现集成;减少了由导线环节引发的问题;电极间距可精确控制;微电极与后继信号处理电路结合,可提高信噪比并实现神经电激励的模式选择^[8-10]。

神经微电极的发展有 2 条主线,一是电极材料及制作工艺的发展,二是电极结构的发展。其目标都是获得更高输入信噪比的神经信号和更小的刺激电流阈值,并且达到更高的集成度。神经微电极与神经纤维的耦合模型的研究也依这 2 条主线发展。其具体研究内容包括:混杂信号(肌动信号和附加信号)的平抑处理方法;多路电极的信号综合;神经激励信号的模式和参数的确定;多路电极神经电激励的模式选择;微电极的植入安全性问题;长期植入的性能稳定性问题等等^[8]。

在大多数情况下神经微电极既可以用作神经信号探测,也可以用作神经激励。微电极设计的共性要求包括:电极金属和封装材料生物相容性良好;封装结构外形流线化、质地柔韧;易于手术操作,具有临床可行性和可靠性;考虑应用在微流体学原理作用下电刺激信号改变附近体液流动对电极稳定性的影响^[8]。

植入式器件中的电极材料种类较多,有金属导电材料(铂、金、钨、铱、不锈钢)、半导体材料(硅、氮化硅)、柔性聚合物(聚酰亚胺)等^[11]。由于导电材料的表面比较光滑不利于与组织的结合,金属电极还会释放离子引起组织反应^[12],因此研究和设计新型电极或对电极材料进行表面改性以促进电极-组织的联系、减少阻

抗、优化记录和激励电极的选择性来增加电荷转移量、减少组织与电极表面应变失配、减少炎症反应等具有重要意义。所以,无感染风险的电极设计、表面修饰和改性研究和植入器件相关材料的表面改性是提高其生物相容性的重要方面。

目前常用的电极包括以硅及硅化合物、柔性聚合物材料为衬底的电极和生物活性微电极等。电极结构包括卡肤型、书本型、板状、螺旋型、线状、筛状、探针状、梳状等二维和三维电极阵列等。目前对植入式微电极主要从电学、力学、化学和生物学等 4 个方面对其性能进行评价。其中微电极的生物学术性能指标主要涉及电极材料的生物相容性和工作过程中电极的电磁作用、电化学反应、机械作用所引起的生物机体的反应^[13]。为满足电极的不同使用要求,通常采用绝缘、抗压、生化性质稳定的电极材料或对电极进行表面修饰和改性或在电极表面包覆具有很好生物相容性的薄膜材料以减少植入式微电极的生物毒性、神经毒性、免疫毒性和对细胞的伤害,这些已成为电极制造中的重要研究内容。如果器件直接与脑组织和脑脊液接触,还需要研究器件对脑组织的影响、诱导癫痫发作的倾向、或对脉络丛功能机制的影响和对蛛网膜绒毛分泌和吸收脑脊液的影响等。此外开发在功能上能实现精确定位、微创、具有高选择性和高灵敏度、电极数目和高度可以随精细程度和接触区域的需要而能单独调整的具有自主性和灵活性的电极阵列;以及能探索神经元和神经元集群更微观的结构和信息传递原理的微电极阵列也是电极制造中的研究重点。

目前已经商品化的微电极阵列主要有:美国犹他大学开发的针形硅电极阵列,美国密歇根大学开发的剑状硅电极阵列,德国弗朗霍夫生物医学研究所开发的卡肤(Cuff)电极等。这些电极以及与之配套的多通道记录设备的发展,极大地推动了大脑中枢神经系统工作机制的研究和神经康复治疗脑机接口的实现。

武汉大学化学与分子科学学院神经电极研究室采用水凝胶材料(如聚乙烯醇/聚丙烯酸等)对铂-钽合金电极进行表面修饰,并对其进行红外光谱、吸水率、体积离子电导率测定和体内植入电极的阻抗测定、蛋白质吸附、细胞实验和动物实验。修饰后的电极阻抗明显降低,水凝胶涂层能减少蛋白质吸附和促进 PC12 细胞的生长,并能减少电极在中枢神经系统中的组织反应^[14-15]。

东南大学生物电子学国家重点实验室和东南大学射频与光电集成电路研究所和南通大学合作,在国家自然科学基金重点项目的资助下,开展了生物体植入式神经

微电子器件的研究,在电极研究方面以针灸针作为电极进行神经植入电极阵列的专利设计,采用环氧树脂和聚酰亚胺复合物对针体进行绝缘,通过电化学方法对不锈钢针灸针的针尖进行镀金及聚吡咯修饰,并进行了表面形貌表征、绝缘性能、吸水率和溶出率测试、电化学阻抗谱分析和蛋白质吸附性能研究^[16]。该针体绝缘、针尖金属裸露的针灸针电极阵列能满足电子器件对绝缘材料的性能要求,并成功应用于动物实验。该电极在信号探测时具有高灵敏度、用于神经功能电激励时具有高选择性和低阈值以及形成电极阵列的自主性和灵活性等优点。该电极阵列为脊髓病人手术时进行微电子神经桥接提供了可行方案。

相对于金属制作的硬性电极来说,柔性神经电极多用于视网膜修复、脊椎神经信号记录与电刺激以及大脑皮质层电信号记录^[17-25]。目前,国内研究柔性神经电极的主要单位有上海交通大学微纳科学技术研究院微米/纳米加工技术国家重点实验室、薄膜与微细技术教育部重点实验室、上海交大学生命科学技术学院、中国科学院上海微系统与信息技术研究所生物芯片实验室。他们所研究的柔性神经电极主要用于视网膜修复,针对传统的神经电极的缺点,他们设计了双面柔性电极、塔形柔性电极和丘形柔性电极等改进型电极^[17-19]。

目前柔性电极的基质材料主要有 3 种:聚酰亚胺(Polyimide)、聚二甲基硅氧(Polydimethylsiloxane)和聚对二甲苯(Parylene)^[26],国内外文献报道较多的是用聚酰亚胺和聚对二甲苯作为柔性电极的基质材料^[25]。文献报道的柔性电极通常采用生物 MEMS 制备工艺进行加工制备^[20]。

4 体外神经芯片表面修饰与改性

神经芯片技术是在微电极阵列(Microelectrode Array, MEA)技术的基础上发展起来的一种新型体外细胞测量技术,其实质就是在 MEA 或场效应管(Field Effect Transistor, FET)阵列传感器芯片表面培养神经元,使神经元通过一层薄的电解液同芯片的电极或栅极相耦合,构成可以实现控制电路和神经系统双向通讯的芯片,从而对细胞的电生理特性进行传感测量。该技术具有可对多个细胞同时进行长期、无损检测的特点,因此适用于神经系统在体研究,并在脑的高级功能、神经修复以及人工器官等研究领域展示出了诱人的前景^[27]。

神经芯片的发展经历了微电极阵列(MEA)、场效应管(FET)和基于 CMOS 技术的神经芯片 3 个阶段。国内浙江大学研发了光寻址电位传感器神经芯片,并用于生物嗅觉传感机理、味觉传导机理和单细胞电生理的研

究^[27-31],克服了MEA和FET阵列芯片固定检测位点的限制。此外,还开发了基于CMOS技术的神经芯片可用于细胞膜电位的测定^[32-33]。中科院半导体所也进行了基于MEA技术的神经芯片的研制^[34]。东南大学采用CMOS技术设计了用于神经元集群间电信号传递特性探测的神经芯片^[35-36]。国外文献还报道了使用半导体芯片或线性晶体管阵列来探测神经元之间的联系^[37-39]。

在神经芯片研究中,神经细胞能否在基底材料表面粘附和生长是必需要解决的关键问题之一。构建神经元细胞与基底材料之间长期稳定的生物相容性界面不仅是测量神经细胞膜电位的需要,而且可以更好地测量生物神经网络在外加激励时的响应规律。相关领域的学者已经采用了各种物理、化学和生物学方法对体外神经芯片的相关材料进行了表面修饰和改性研究。

国内清华大学材料科学与工程系采用等离子注入的方法将氢氧根离子注入硅表面,提高了神经细胞在硅片上的粘附^[40]。首都医科大学北京神经科学研究所采用增加表面粗糙度的方法提高神经芯片硅材料的细胞黏附性能^[41]。东南大学生物电子学国家重点实验室采用壳聚糖、胶原/壳聚糖复合物、静电层层自组装等方法对集成电路的基础材料硅和氮化硅进行表面改性,改性后的表面能降低蛋白质吸附,明显抑制神经胶质细胞的过度生长,能显著增加海马神经元的黏附和生长,并能形成神经网络,为采用硅集成电路芯片探索神经元集群电信号传递特性的研究打下了基础^[42-43]。

综上所述,生物电子学领域中与人体接触的植入式电子器件所涉及的各种材料、体外神经芯片以及各种用于生物医学研究的生物电子学器件的生物相容性表面制备都属于生物材料研究范畴。

生物材料和生物电子学的交叉是未来科学发展的必然趋势,在未来的发展中,生物材料与生物电子学的发展必将密切相关,相互推动和促进。相信会有越来越多的研究生物材料的学者在生物电子学的相关研究中找到自己的用武之地,为这2个重要学科的交叉发展做出自己应有的贡献。

参考文献 References

- [1] Gu Hanqing(顾汉卿), Xu Guofeng(徐国风). *Biomedical Materials* (生物医学材料学) [M]. Tianjin: Tianjin Science & Technology Translation & Publishing Corporation, 1993.
- [2] Cui Dafu(崔大付), Zhang Zhaotian(张兆田), Xiong Xiaoyun(熊小芸), et al. 生物电子学的研究与发展[J]. *Science Foundation in China* (中国科学基金), 2004, 18(4): 205 - 210.
- [3] Wei Yu(韦钰). 生物电子学—充满活力的前沿交叉学科[J]. *Electronic Technology Review* (电子科技导报), 1998 (11): 1 - 4.
- [4] Walker G M, Ramsey J M, Cavin R K, et al. *A Framework for Bioelectronics Discovery and Innovation* [EB/OL]. 2009. <http://www.nist.gov/pml/semiconductor/bioelectronics-report.cfm>.
- [5] Xie Xiang(谢翔), Zhang Chun(张春), Wang Zhihua(王志华). 生物医学中的植入式电子系统的现状与发展[J]. *Acta Electronica Sinica* (电子学报), 2004, 32(3): 462 - 467.
- [6] Li Guiyang(李贵阳). *Design of Power Supply Module for in-vivo Neural Channel Bridging SOC* (植入式微电子神经信道桥接SOC体内供电模块设计) [D]. Nanjing: Southeast University, 2009.
- [7] Clark G, Lum M, Leary S O, et al. *Polymers, Proteins, and Prostheses: Advances in Neuroscience and Nanotechnology* [C]. Sydney: 7th World Biomaterials Congress, 2004: 117.
- [8] Wang Yufeng(王余峰), Wang Zhigong(王志功), Lü Xiaoying(吕晓迎). 神经信号检测和功能激励微电极[J]. *Biomedical Engineering Foreign Medical Science* (国外医学生物医学工程分册), 2005, 28(3): 129 - 133.
- [9] Wang Baohua(王保华), Luo Limin(罗立民). *Advanced Course of Biomedical Devices* (生物医学电子学高级教程) [M]. Nanjing: Southeast University Press, 2001: 10 - 15.
- [10] Meyer J U, Schuttler M, Thielecke H, et al. *Biomedical Microdevices for Neural Interfaces* [C]. Palais: First Annual International France Congress Microtechnologies in Medical and Biology, 2000: 447 - 453.
- [11] Polikov V S, Tresco P A, Reichert W M. Response of Brain Tissue to Chronically Implanted Neural Electrodes [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2005, 148(1): 1 - 18.
- [12] Green R A, Lovell N H, Wallace G G, et al. Conducting Polymers for Neural Interfaces: Challenges in Developing an Effective Long-term Implant [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(24/25): 3 393 - 3 399.
- [13] Zhou Hongbo(周洪波), Li Gang(李刚), Jin Qinghui(金庆辉), et al. 神经工程系统中的微电极技术[J]. *MEMS Device and Technology* (微纳电子与技术), 2006, 11: 535 - 540.
- [14] Lu Y, Wang D F, Li T, et al. Poly(vinyl alcohol)/Poly(Acrylic Acid) Hydrogel Coatings for Improving Electrode - Neural Tissue Interface [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(25): 4 143 - 4 151.
- [15] Xiao Wenjie(肖文杰), Wang Dingfang(王定芳), Lu Yi(鲁艺), et al. 涂覆聚氨酯材料植入神经电极的细胞相容性评价[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* (中国组织工程研究与临床康复), 2009, 13(12): 2 278 - 2 282.
- [16] Lu J Y, Lü X Y, Wang Z G, et al. *Surface Modification of Implantable Needle-Type Neural Microelectrodes* [C]//The China-Germany Bilateral Symposium on Bioelectronics and Biomaterials

- (*CGBSBB'* 2009). Nanjing: Southeast University, 2009: 126 – 128.
- [17] Zhou Hongbo(周洪波), Li Gang(李 刚), Jin Qinghui(金庆辉), *et al.* 植入式双面柔性神经微电极制作方法的研究[J]. *Microfabrication Technology* (微细加工技术), 2007(3): 54 – 61.
- [18] Sun Xiaona(孙晓娜), Zhou Hongbo(周洪波), Li Gang(李刚), *et al.* 三维柔性神经微电极阵列的制作[J]. *Optics and Precision Engineering* (光学精密工程), 2008, 16(8): 1 396 – 1 403.
- [19] Sun Xiaona(孙晓娜), Li Gang(李 刚), Zhu Zhuanghui(朱壮晖), *et al.* 丘形柔性神经微刺激电极阵列[J]. *Optics and Precision Engineering* (光学精密工程), 2009, 17(9): 2 176 – 2 185.
- [20] Wu Yibo(吴义伯), Xing Yumei(邢玉梅), Ni Henan(倪鹤南), *et al.* 柔性神经微电极阵列设计及微加工工艺研究[J]. *Microfabrication Technology* (微细加工技术), 2008(2): 43 – 49.
- [21] Xing Yumei(邢玉梅), Hui Chun(惠 春), Xu Ailan(徐爱兰), *et al.* 多通道柔性神经微电极加工工艺[J]. *Optics and Precision Engineering* (光学精密工程), 2009, 17(10): 2 465 – 2 474.
- [22] Wang Yajun(王亚军), Yang Chunsheng(杨春生), Liu Jingquan(刘景全), *et al.* 用于视觉假体的柔性生物微电极阵列的设计和制作[J]. *Journal of Transduction Technology* (传感技术学报), 2009, 22(1): 15 – 19.
- [23] Lin C M, Lee Y T, Yeh S R, *et al.* Flexible Carbon Nanotubes Electrode for Neural Recording[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2009, 24(9): 2 791 – 2 797.
- [24] Mercanzini A, Cheung K, Buhl D L, *et al.* Demonstration of Cortical Recording Using Novel Flexible Polymer Neural Probes[J]. *Sensors and Actuators A*, 2008, 143(1): 90 – 96.
- [25] Rodger D C, Fong A J, Li W, *et al.* Flexible Parylene-Based Multielectrode Array Technology for High – Density Neural Stimulation and Recording[J]. *Sensors and Actuators B*, 2008, 132(2): 449 – 460.
- [26] Hui Chun(惠 春), Li Bo(李 博), Xu Ailan(徐爱兰), *et al.* 柔性衬底微电极在视网膜修复上的应用[J]. *Journal of Biomedical Engineering* (生物医学工程学杂志), 2008, 25(4): 938 – 942.
- [27] Liu Qingjun(刘清君). *Neurochip and Its Research for Sensory Mechanisms of Biological Olfaction* (神经芯片及其在生物嗅觉传感机理中的研究)[D]. Zhejiang: Zhejiang University, 2006.
- [28] Liu Q J, Cai H, Xu Y, *et al.* Olfactory Cell – Based Biosensor: A First Dtep Towards a Neurochip of Bioelectronic Nose[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2006, 22(2): 318 – 322.
- [29] Li Yan(李 燕). *Taste Cell Chip and Its Application in Taste Transduction Mechanism* (味觉细胞芯片及其在味觉传导机理中的研究)[D]. Zhejiang: Zhejiang University, 2006.
- [30] Xu Gaixia(许改霞), Xu Ying(徐 莹), Liu Qingjun(刘清君), *et al.* 光寻址单细胞传感器的设计及药物检测的研究[J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering* (中国生物医学工程学报), 2006, 25(4): 465 – 473.
- [31] Xu Ying(徐 莹). *Research on Novel Cell Based Biosensor of MEMS and Its Application in Cellular Electrophysiology* (基于 MEMS 技术的新型细胞传感器及其在细胞电生理中应用的研究)[D]. Zhejiang: Zhejiang University, 2007.
- [32] Shi Zhaoxia(施朝霞). *CMOS Integrated Sensing Chip for pH Value and Cell Membrane Potential* (CMOS 细胞膜电位和 pH 值传感芯片的设计与研究)[D]. Zhejiang: Zhejiang University, 2008.
- [33] Zhu Ting(朱 婷). *Researches on the CMOS Biosensor Array for Recording in Vitro Electrophysiological Activities of Cells* (阵列式 CMOS 生物电信号传感芯片研究)[D]. Zhejiang: Zhejiang University, 2006.
- [34] Chen Haifeng(陈海峰). *Research on the Multi-Electrode Array System for Bioinformation Detection* (用于生物信息检测的微电极阵列系统研究)[D]. Beijing: Institute of Semiconductors, Chinese Academy of Science, 2009.
- [35] Pan Haixian(潘海仙), Lü Xiaoying(吕晓迎), Wang Zhigong(王志功), *et al.* 神经元集群电信号探测用微电极阵列[J]. *Journal of Southeast University: Natural Science Edition* (东南大学学报: 自然科学版), 2009, 39(3): 468 – 472.
- [36] Pan H X, Lü X Y, Wang Z G. *CMOS Microelectrode Array for Signal Recording and Stimulating of Neurons Assemble. The 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering* [C]. Piscataway: IEEE Computer Society, 2009: 1 – 4.
- [37] Zeck G, Fromherz P. Noninvasive Neuroelectronic Interfacing with Dynaptically Connected Snail Neurons Immobilized on a Semiconductor Chip[J]. *PNAS*, 2001, 98(18): 10 457 – 10 462.
- [38] Besl B, Fromherz P. Transistor Array with an Organotypic Brain Slice Field Potential Records and Synaptic Current[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2002, 15(6): 999 – 1 005.
- [39] Vu X T, GhoshMoulick R, Eschermann J F, *et al.* Fabrication and Application of Silicon Nanowire Transistor Arrays for Biomolecular Detection [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2010, 144(2): 354 – 360.
- [40] Fan Y W, Cui F Z, Chen L N, *et al.* Improvement of Neural Cell Adherence to Silicon Surface by Hydroxyl Ion Implantation [J]. *Surface and Coatings Technology*, 2000, 131(1 – 3): 355 – 359.
- [41] Hou Shaoping(侯少平), Ji Man(姬 曼), Fan Yiwei(范昱玮), *et al.* 增加表面粗糙度提高神经芯片硅材料的细胞黏附性能[J]. *Chinese Journal of Neuroscience* (中国神经科学杂志), 2003, 19(1): 9 – 12.
- [42] Zhao Y, Lü X Y, Wang Z G, *et al.* Study of the Adhesion Im-

provement in Hippocampal Cells on Collagen/Chitosan Modified Silicon Surfaces [J]. *Biomedical Material*, 2009(4): 065 004 - 065 009.

[43] Zhao Y, Lü X Y, Jiang Z L, *et al.* Silicon Nitride Surface Modification and Cell Adhesion [J]. *Materials Science Forum*, 2009, 610 - 613: 1 022 - 1 025.



专栏特约编辑杨柯

杨柯: 男, 1961 年生, 工学博士、博导; 1982 年毕业于原大连工学院, 1985 年和 1989 年在中科院金属所分别获硕士和博士学位, 1991 ~ 1993 年在英国牛津大学工作, 1993 年在中科院金属所破格晋升为研究员; 现任中科院金属所研究员, 专用材料与器件研究部主任, 兼任中国生物材料委员会委员; 长期从事生物医用材料与器件、先进钢铁结构材料、贮氢合金等领域研发工作; 主持完成多项 973、863、自然科学基金以及工业和地方科研课题, 取得一系列研究成果; 曾获中科院科技进步一等奖、中科院自然科学二等奖、辽宁省科技进步一等奖和二等奖(2 次)等多项奖励, 以及国务院政府特别津贴、中科院院长奖学金、中科院青年科学家奖等多项荣誉奖励; 发表论文 260 余篇, 申报专利 60 余项(已授权 30 余项), 出版和翻译专著 3 部。

崔福斋: 男, 1945



特约撰稿人崔福斋

年生, 教授, 博导; 现为清华大学材料系再生医学与仿生材料研究所所长, 《Biomedical materials》杂志主编; 主要研究方向为骨移植材料、神经组织工程、生物矿化; 现负责国家自然科学基金, 国家 973 等多项生物材料课题研究; 2003 年获国际材料研究联合会 Somiya 奖, 2008 年奖国家技术发明二等奖; 当选为 2007 年美国医学生物工程学会 FELLOW, 2008 年国际生物材料与工程学会 FELLOW。

奚廷斐: 男, 1948 年生, 博导; 北京大学前沿交叉学科研究院生物医用材料与组织工程中心主任、北京大学深圳研究院生物医学工程中心主任、研究员; 1975 年西北大学毕业, 1982 年北京大学医学中心获医学硕士, 1983 ~ 2008 年中国药品生物制品检定所医疗器械检验中心主任, 其中 1991 ~ 1993 年在日本国立医药品食品卫生研究所任客座研究员, 1995 年在澳



特约撰稿人奚廷斐

大利亚卫生部治疗品管理局工作(国际访问学者); 主要兼任国家科学技术奖励委员会药械组成员, 国家自然科学基金委第 8、9 届学科评审组成员, 国家计生委第 7 届科技专家委员会委员, 国家发改委生物医学工程专项专家, 国家食品药品监督管理局新药评审专家, 国家食品药品监督管理局医疗器械评审专家, 北京市人民政府专家顾问团专家, 科技部 863 干细胞与组织工程重大项目总体专家组专家, 中国生物医学工程学会副理事长等; 从事生物医用材料、人工器官和组织工程的评价和标准研究; 获省科技进步二等奖、北京市科技进步二等奖等多项奖励, 1994 年被授予“卫生部有突出贡献的中青年专家”, 享受国务院政府特殊津贴; 正在或完成 15 项国家和部级课题, 发表 180 多篇论文, 主编或参与编写 15 本著作, 主持或参与起草 16 个国家或行业标准。



特约撰稿人吕晓迎

吕晓迎: 女, 1956 年生, 教授, 博导; 1980 年毕业于上海第二医科大学, 1986 年获医学硕士, 同年到德国深造, 1996 年获德国牙科医学博士, 后在 Albert - Ludwig 大学医学院做博士后, 1997 年回国到东南大学生物医学工程系吴健雄实验室工作; 现任东南大学生物电子学国家重点实验室副主任, 东南大学生物医学材料生物相容性研究所所长, 先后担任中华口腔医学会口腔材料专业委员会常委、中国生物医学工程学会生物材料委员会常委、中国生物医学工程学会高级会员, 国家自然科学基金、科技部国际科技合作项目、863 计划项目评审专家等职; 主要研究领域为生物材料生物学评价新技术新方法、生物(纳米)材料生物相容性机理、天然生物材料研制、神经芯片和神经 - 电子接口等; 发表论文 150 余篇, SCI、EI、ISTP 收录 60 多篇次, 申请专利 14 项, 授



特约撰稿人于振涛

权专利 6 项。

于振涛: 男, 1964 年生, 博士、教授级高工; 现为西北有色金属研究院生物材料研究所所长, 兼任中国医疗器械生物学评价标准化技术委员会委员、中国材料研究学会生物材料分会委员、中国生物医学工程学会生物材料分会委员、中国生物医学工程学会介入医学工程分会委员、陕西省医疗器械协会常务理事等; 主要从事新型生物医用金属材料(钛合金、镁合金等)材料及其加工技术研究; 曾先后主持和参与了 50 余项国家及省市级等各类科研项目; 2001 年荣获陕西省首届“五四青年奖章”。2004 年入选省“三三人才”第二层次和陕西省、西安市科技项目评审专家, 2006 年入选国家 863 项目网评专家, 2010 年入选国家自然科学基金项目网评专家; 曾获省部级科技进步一、二等奖 7 项; 申报专利 36 项(已授权 25 项), 发表论文 100 余篇。