

侵入式柔性神经电极的植入策略

贺雨欣, 张文光, 许李悦, 周旭晖
(上海交通大学机械与动力工程学院, 上海 200240)

摘要:侵入式神经电极将人类对神经科学的认识提升到微米与毫秒尺度。由于传统的刚性电极与柔软的脑组织间存在较大的机械不匹配性,柔性电极成为新一代神经电极的发展趋势。神经电极的柔性化更迭降低免疫反应的同时却失去植入刚度。分析神经电极的植入机制并总结目前研究中关于柔性电极的植入策略,旨在帮助解决柔性电极的植入能力丧失以及急性植入损伤问题;并基于各种植入策略的特点,提出柔性电极植入策略的发展展望。

关键词:侵入式神经电极;柔性电极;植入机制;植入损伤;植入策略

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2021.01.024

Implantation Strategies of Invasive Flexible Neural Electrode

HE Yuxin, ZHANG Wenguang, XU Liyue, ZHOU Xuhui

(School of Mechanical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: Invasive neural electrodes promote human understanding of neuroscience to the micrometer and millisecond scale. Due to the large mechanical mismatch between traditional rigid electrodes and soft brain tissues, flexible electrodes have become the new trend of neural electrodes. The flexibility of the neural electrode reduces the immune response while losing the implantation stiffness. The implantation mechanism of the neural electrode was reviewed and current researches on the implantation strategies of the flexible electrodes were summarized, so as to help solve the loss of implantation ability of flexible electrode and acute implantation injury. Based on the characteristics of various implantation strategies, the prospect of flexible electrode implantation strategies was proposed.

Key words: invasive neural electrodes; flexible electrodes; implantation mechanism; implantation injury; implantation strategy

侵入式神经电极将人类对神经科学的认识提升到微米与毫秒尺度,通过神经电极侵入到大脑内部,认识脑部运作的深层规律,同时提供改性神经元活动的手段。传统的刚性神经电极($E = 200 \text{ GPa}$)与柔软的脑组织($E = 0.4 \sim 15 \text{ kPa}$)间存在的机械不匹配性造成脑组织免疫反应^[1];神经电极发生胶质细胞包覆现象使其无法保证长期的功能

可靠性。以柔性聚合物材料为基底的柔性电极相比刚性电极能够自适应脑部微动,有利于电极与脑组织的融合,在减缓免疫反应同时延长电极的功效性寿命。在许多动物实验中,柔性电极的生物相容性和长期可靠性从电学性能和免疫学角度均得到验证,由此看出柔性电极具有无限的发展前景。

利用高精度的微加工技术制作出超柔性的线

收稿日期:2020-04-05;修回日期:2020-05-29

基金项目:国家自然科学基金项目(BC0200372)

通信作者:张文光,副教授,E-mail:zhwg@sjtu.edu.cn

丝状或网状基体结构的神经电极,在进一步促进神经电极柔性化发展的同时,使柔性电极的植入机制变得复杂化。由于柔性电极不具备植入刚度,植入过程中面临屈曲及破裂的风险,急需通过其他手段在电极植入过程中提供暂时性刚度。本文分析神经电极的植入机制,并总结目前研究中关于侵入式柔性神经电极的植入策略,旨在帮助解决柔性电极的植入能力丧失以及急性植入损伤问题。

1 神经电极的植入机制

神经电极的柔性改善有利于提高电极的长期可靠性,却面临植入能力的丧失。神经电极的植入机制包含力学机制与生物机制。关于力学机制,电极成功植入的必要条件是植入力大于屈曲力,其中植入力为电极侵入灰白质所需的最小力,屈曲力为电极发生屈曲失稳现象前可承受的最大压力。屈曲力可用欧拉公式定量描述:

$$F_{crit} = \frac{\pi^2 EI}{L_{eff}^2} \quad (1)$$

式中: F_{crit} 为屈曲力; E 为电极基底材料的弹性模量; I 为电极截面惯性矩; L_{eff} 为电极有效长度。

材料的柔性化和外形尺寸的纤细化均造成电极屈曲力的下降。植入力则通常采用实验的方式测定,范围为0.5~3 mN^[2]。植入力与电极植入端角度及植入创口面积有关,角度和创口面积越小,则植入力越小。相比增加屈曲力,减小植入力是优先考虑的改进措施^[3]。在屈曲失效模型中,第1个高峰点反映临界屈曲力[见图1(a)];在植入成功模型中,第1个高峰点反映植入力,第2个高峰点为组织压力和剪切力的综合表现[见图1(b)]。因此,电极的成功植入除保证植入力的大小,还需考

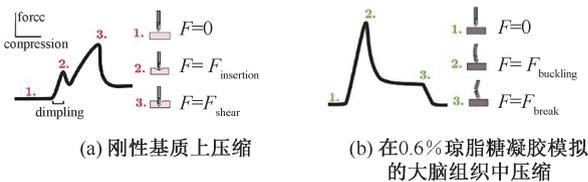


图1 神经电极的典型受力与脑组织压缩量曲线^[2]

Fig. 1 Representative force versus compression curve for a single neural electrode^[2] (a) Compressed on a hard substrate, (b) Compressed in 0.6% agarose gel mimicking brain tissues

虑植入过程中剪切力的影响。

关于生物机制,反映为植入方式、电极材料、药理作用对植入损伤的影响。其中,以尖锐植入端、较快植入速度及较短路径的植入方式造成的组织损伤较小^[4-5]。另外,在植入过程中利用医学影像技术,避开大脑表面和深处的主要血管,有利于减少组织损伤^[6]。选择生物相容性和防污性的电极基体材料,可有效减轻植入冲击带来的炎症现象,水凝胶等生物涂层具有类似效果;在植入过程中,通过涂层或微流道同时输送抗炎药物地塞米松等进行主动抗炎,可有效降低胶质细胞的激活速率^[7]。综上所述,电极植入除保证必要的力学条件,同时应尽量减小植入冲击带来进行急性组织损伤。

2 植入策略

2.1 体外辅助植入工具

由体外辅助植入工具引领柔性神经电极植入脑组织是一种最直接的方法。为了尽可能地减小植入创口面积,体外辅助植入工具通常选择弹性模量较大的材料,以减小辅助工具的尺寸。植入前将辅助工具和电极连接于一体,由辅助工具引领电极达到目标位置后,辅助工具再原路撤回于体外。应注意的是,在植入过程中要保证辅助工具和电极间的可靠连接,在撤回时则要使辅助工具与电极完全分离以减小撤回位移,故处理好两者的连接关系尤为重要。

电极与辅助工具的连接关系可通过静电作用在辅助工具表面沉积一层自组装单分子层,与电极表面建立连接关系^[8][见图2(a)];也可利用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)作为生物胶水与电极紧密黏结^[9][见图2(b)]。连接关系的取消则可通过滴加人工脑脊液与电极分离。为在较短的手术时间内植入大量高密度的电极位点,Zhao等^[10]提出阵列形辅助工具实现多柄电极的并行植入,包括线形阵列、三角阵列、矩形阵列[见图2(c)]。辅助工具外形除了常见的平面尖端形和针形,一种三维尖端型辅助工具具有更强的穿透力,该辅助工具能够引领电极直接穿透硬脑膜,维持完整的硬脑膜将减少术后水肿,提高电极植入深度的定位精度^[11][见图2(d)]。关于辅助植入工具的应用总结见表1。

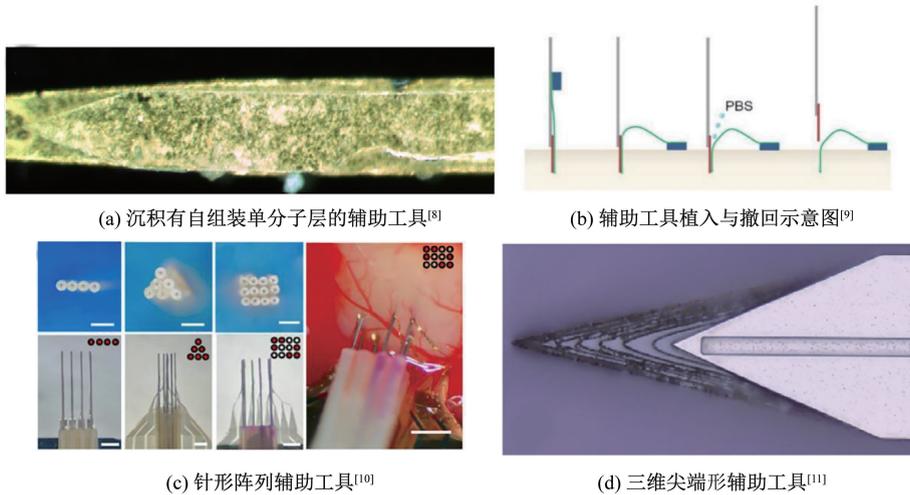


图2 以体外辅助植入工具为植入策略的柔性神经电极

Fig.2 Flexible neural electrodes were implanted by stiff shuttle (a) A SAM-coated insertion shuttle^[8], (b) Schematic of the shuttle insertion and extraction sequence^[9], (c) Various arrangements of microwires^[10], (d) 3D-sharpened silicon shuttle^[11]

表1 辅助植入工具应用总结

Tab.1 Summary for application of the stiff shuttle

参考文献	材料	外形	截面积特征尺寸/ μm	植入深度/mm	(植入/撤回速度)/ ($\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$)	连接方式	撤回位移误差%
[8]	硅	平面尖端形	400×15	8.8	1/1	静电作用	1.0±0.7
[9]	硅	平面尖端形	220×50	5	0.13~0.5/5	PEG 凹槽填充	0.56±0.18
[10]	钨丝	针形阵列	Φ 12~50	2	0.1/1	PEG 包裹涂敷	0.85±1.7
[11]	硅	立体尖端形	80×30	4	0.01/—	PEG 凹槽填充	—
[13]	钢	针形	Φ 120	1	6/—	PEG 液滴粘结	<2
[3]	碳纤维	针形	Φ 10	0.7	0.01/—	孔连接	—

辅助植入工具可引领电极实现深度植入(深度>5 mm),同时生物胶水的引入使辅助工具与电极间的连接关系变得可靠,撤回位移在可接受范围内。但是由于辅助工具增加了电极的植入创口面积,撤回过程的拉拽力和植入力相当^[12],可能会增加脑组织的植入损伤,故减小外形尺寸、锐化尖端角是辅助工具的设计原则。

2.2 刚性的生物可降解涂层

将刚性的生物可降解涂层封装于柔性电极表面以提供其暂时的植入刚度,当生物涂层接触到生理液环境后逐渐降解,最终使电极恢复至柔性状态。刚性的生物可降解涂层材料包括明胶、PEG、糖类、羧甲基纤维素(carboxymethyl cellulose, CMC)、聚乳酸-乙醇酸[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]等。生物涂层可以通过简单的浸涂法包裹电极表面,但该方法难以精确控制涂层的厚度及形

状,并可能导致电极植入端尖角钝化,进一步增加植入力。Xiang等^[14]改进了简单浸涂法,利用麦芽糖黏度随温度升高而减弱的特点,在电极尖端即将与液态麦芽糖分离的过程中逐渐升高温度,使得电极尖端与表面麦芽糖的黏结关系消失,收缩的麦芽糖桥末端凹陷并最终形成锋利的尖端[见图3(a)]。涂敷有麦芽糖涂层的柔性电极成功植入小鼠的脑组织内,几分钟后取出电极,电极涂层溶解并恢复柔性[见图3(b)]。

另一种基于硅模具的微成型方法被广泛用于控制生物涂层的外形,通常表现为带有锋利尖端的微针形^[15][见图3(c)]。电极既可以直接放置于模具内与生物涂层一同成形,也可通过热结合的方式与已成形的生物涂层集成。微成型法相比浸涂法提高了涂层加工的精确性与重复性。应注意的是,生物涂层的降解时间需要配合电极的植入时间,如

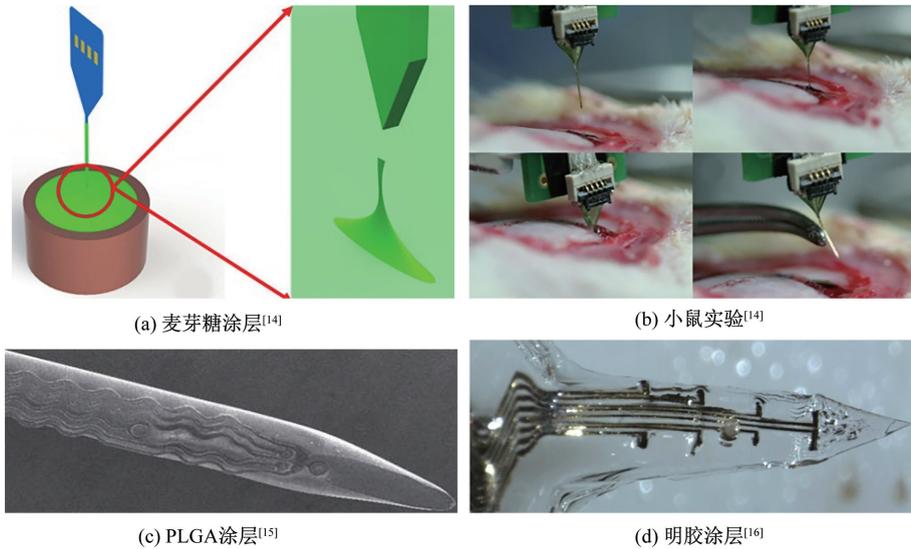


图3 生物可降解涂层与柔性电极的封装

Fig.3 Assembly of flexible electrodes with biodegradable coating (a) Maltose coating^[14], (b) Experiment in mouse brain^[14], (c) PLGA coating^[15], (d) Gelatin coating^[16]

PEG、明胶等聚合物由刚性至柔性的转换时间在数分钟甚至数秒内使电极的植入手术时间变得紧张,为此 Agorelius等^[16]在明胶涂层外浸涂一层阻水材料,以延缓明胶的降解速度[见图3(d)]。生物涂层除了能提供电极暂时刚度,还能作为载药层实现药物递送,在涂层内添加抗炎药物可减轻植入损伤^[15]。

生物涂层的弹性模量通常在1~5 GPa,为防止电极发生屈曲现象,厚度通常为80~180 μm ^[2],相比于辅助植入工具没有撤回过程的影响,但是植入创口面积扩大了2~3倍,同时由于电极位点被绝缘涂层所覆盖,电极植入过程中无法实时观察到神经元电信号以帮助判断病变位置。

2.3 刚度可变的机械自适应基体材料

当电极的基体材料采用特殊的机械自适应材料时,电极刚度可受温度、湿度、光等环境诱导因素而改变。在体外环境下电极具有可植入刚度,利用材料的刚性特征可减小电极尺寸以减小植入损伤;在体内环境下,电极刚度逐渐减小并恢复至与脑组织相容的柔性状态,短暂时间内电极刚度变化量可达到两个数量级以上。

Harris等^[17]通过在软聚合物基质聚乙酸乙烯酯中嵌入刚性的纳米纤维支架,复合成为一种刚度可变的机械自适应纳米复合材料。与纯净的聚合物材料相比,该复合材料中纳米纤维支架构成的刚

性网络成为承重元件,提高了材料的整体刚度。电极植入前弹性模量为3.411 GPa,植入30 min后减小为33 MPa[见图4(a)]。该电极在被植入小鼠脑组织8周后进行免疫学实验,电极-组织界面未发现过量的胶质瘢痕组织。由于未进行特定细胞的监控(如星形胶质细胞),电极的长期可靠性需要进一步证实[见图4(b)]。Ware等^[18]利用基于丙烯酸酯单体合成的热致型形状记忆聚合物作为电极基底材料,使电极具有足够的植入刚度($G \approx 700 \text{ MPa}$),在植入24 h内恢复至与脑组织相匹配的机械柔性($E \approx 10 \text{ kPa}$)。但是由于该材料在体内环境中发生体积溶胀现象,引起金属电极位点及导线产生较大应变,从而导致电极功能故障,溶胀的程度直接影响电极的电学性能,故电极的长期可靠性存在风险[见图4(c)]。相比上述形状记忆聚合物,硫醇-烯/丙烯酸酯则具有优异的体积稳定性,在盐水浸中泡4周后,材料的溶胀率小于3%。以该材料为绝缘基底的电极的弹性模量由1 GPa变化至18 MPa^[19][见图4(d)]。

将刚度可变的机械自适应材料应用于神经电极,可解决电极设计在植入中刚性与植入后柔性间的矛盾,但是基于该种材料的电极存在基底溶胀、金属分层等风险,其长期可靠性需要更多的动物实验来验证。另外,由于该种材料的刚度变化范围有

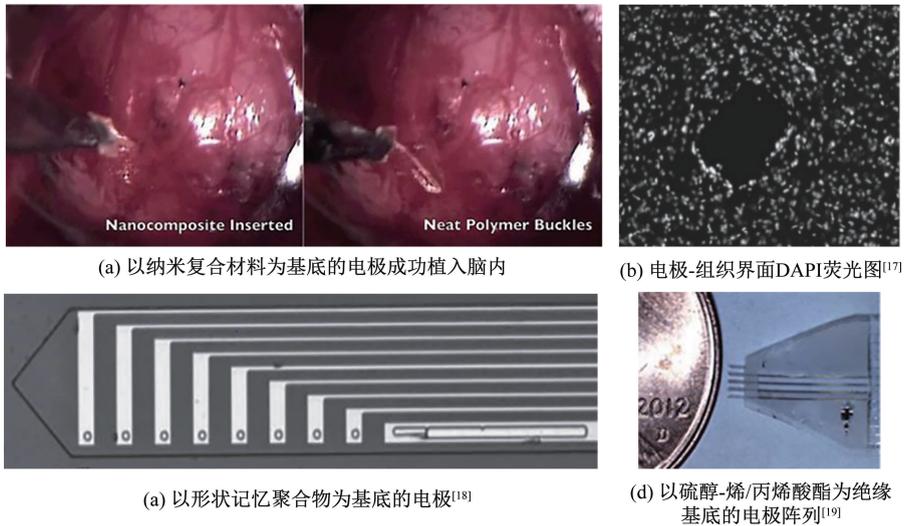


图4 以机械自适应材料为基底的神经电极

Fig.4 Neural electrodes based on mechanically-adaptive substrate (a) Nanocomposite electrode is implanted in the brain successfully, (b) DAPI fluorescence image of electrode-tissue interface^[17], (c) Flexible electronics on shape memory polymer substrates^[18], (d) Intracortical electrode array based on thiol-ene/acrylate substrates^[19]

限,为了保证植入刚度,电极的外形尺寸优化受限,最大弹性模量的状态也往往不满足深度植入的要求。

2.4 注射法

注射法原理类似注射器,将电极放置于毛细管结构内部并向管内注射液体,管道内液体对电极施加黏性拖拽力使得电极保持张力状态,并具备抵抗屈曲的能力,通过控制液体流量即可控制电极的运动方向及速度,最终使电极植入至目标位置。在传统植入策略中,植入载荷通常施加于电极尾部单点处,注射法则将载荷均匀施加于电极柄身,使电极的临界屈曲力大约增加3倍。临界屈曲力的增加是植入载荷分配的结果,与电极材料无关,故电极柔性的固有属性没有改变^[20]。由于管道的圆柱面特征,注射法通常适用于网状电极^[21]或线丝状电极^[20]。研究发现,利用普通注射器将浸于磷酸盐缓冲液中的网状电极吸入毛细玻璃管中,拉动注射器活塞将网状电极调整至管口位置,然后控制外界注射泵向管尾注入磷酸盐缓冲液以驱动电极的注入运动,在电极开始移动时以相同速率提升玻璃管,最终电极被完全并植入目标位置^[21-22] [见图5(a)、(b)]。注射法的局限之一就在于电极的注入运动可能出现卡顿现象;同时,伴随注入的大量溶液导

致脑部水肿。Vitale等^[20]则提出一种新型的液体微驱动器可显著减小注射液体量。在传送电极的注射通道两侧布置排水通道,使排水通道截面积远大于注射通道截面积,由于液体阻力与通道截面积3次方成反比,大部分注射液体由排水通道排出,仅3%液体随电极注入脑内[见图5(c)]。

注射法有利于超柔性神经电极在无任何辅助

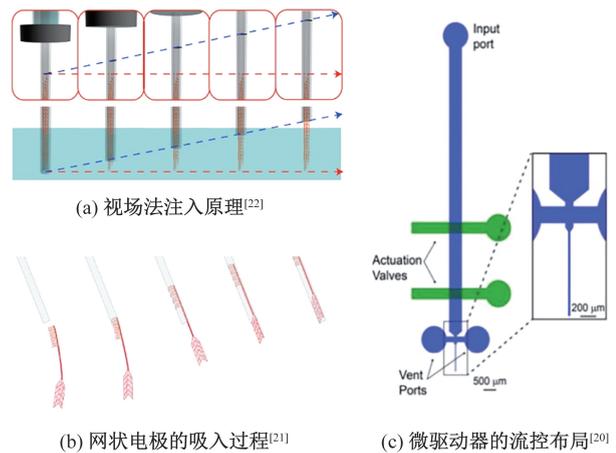


图5 柔性电极的射流注入过程

Fig.5 Fluidic injection for flexible electrodes (a) The controlled injection by the field of view method^[22], (b) The loading procedure for mesh electronics^[21], (c) Microfluidic layouts^[20]

的刚性支撑下以最小的植入创口面积植入脑内,最大程度减小植入过程造成的脑组织急性损伤。但注射法的固有局限性体现在电极植入后续的电缆连接操作繁琐,可能出现部分电极位点连接失败现象^[22]。

2.5 微流体结构

内嵌于柔性电极柄部的微流体结构除了可实现药物传送,还可作为电极刚度的动态控制通道,使电极的整体刚度随微流体内填充物机械性能的改变而改变。Rezaei等^[23]通过控制微流体内的液体压强,使电极的临界屈曲力在0.25~1.25 mN范围内变化,植入前120 kPa流道内液体压强使电极处于可植入的刚性状态,植入后抽取流道内液体使电极恢复固有柔性[见图6(a)]。由于电极的尺寸限制以及流道上下层黏附力的限制,流道内液体压强不能过大,从而造成电极的刚度变化范围有限。考虑将特殊液体作为填充物可扩大电极刚度的变化范围,Wen等^[24]将镓(Ga)作为填充物。由于镓的熔点为30℃,植入前在室温环境下电极具有足够的刚度($E_{\text{CaI}} = 10 \text{ GPa}$);植入中用冰生理盐水淋洗颅骨表面,使电极的植入环境温度保持在30℃以下;植入后恢复脑组织生理温度,镓熔化为极具流动性的液体,吸取流道内的液态镓后,流道收缩电极恢复柔性状态。因此,镓的引入使电极刚度植

入前后相差5个数量级[见图6(b)]。可降解的生物材料同样可用于填充微流道。Takeuchi等^[25]将PEG作为微流道内填充物,由生理液环境驱动电极刚度的变化,不同于将生物材料涂敷于电极外表面的方式,流道内的填充物PEG仅在流道出口处接触生理液,使其溶解速度显著减小[见图6(c)]。

柔性电极与微流体结构的集成实现对电极刚度的动态控制、药物传送、光学刺激等扩展功能为电极提供参与神经系统化学物质交流的途径,但是微流体结构造成复杂的制造工艺,同时膨胀变形的微流体存在着扩大植入创口的风险。

3 结论与展望

侵入式柔性神经电极植入策略的选择基于电极的固有属性并考虑制造工艺、植入深度、植入操作、植入损伤等众多因素,选择合适的植入策略有利于避免植入失效,减少植入损伤,降低免疫作用带来的长期影响。新一代神经电极以超柔性、多功能性为发展趋势,其中超柔性通常表现为线丝状电极,对于此类电极通常采用植入工具实现电极的定点深度植入。多功能性电极往往与生物涂层或微流体结合,故分别适用于生物涂层及微流体结构上的植入策略。当植入深度、定位精度、主动抗炎等植入要求提高时,组合式植入策略成为研究新方向。例如,将植入工具插于微流体结构中,实现深度植入的同时减小了植入工具撤回力的影响^[26]。本文基于电极的植入机制总结不同植入策略的特点,并提出植入策略的发展展望,有利于植入策略的选择与设计,同时促进电极的柔性及可靠性发展。

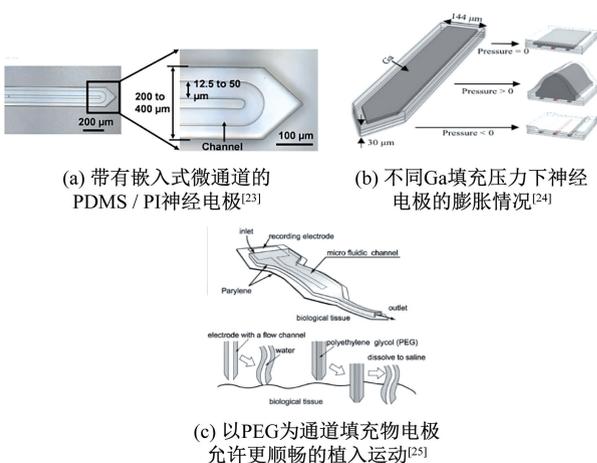


图6 柔性神经电极内嵌微流体通道

Fig.6 Flexible neural electrodes integrated with microfluidic channels (a) PDMS/PI neural electrode with embedded microchannel^[23], (b) Swelling of the neural electrode shank under different Ga filling pressures^[24], (c) The channel filled with PEG allows smoother insertion^[25]

参考文献:

- [1] 赵玮, 阮世捷, 李海岩. 脑组织本构模型及其生物力学特性分析[J]. 医用生物力学, 2014, 29(1): 85-92.
ZHAO W, RUAN SJ, LI HY. Analysis on constitutive models and biomechanical properties of brain [J]. J Med Biomech, 2014, 29(1): 85-92.
- [2] LECOMTE A, DESCAMPS E, BERGAUD C. A review on mechanical considerations for chronically-implanted neural probes [J]. J Neural Eng, 2018, 15131: 031001.
- [3] LUAN L, WEI X, ZHAO Z, et al. Ultraflexible nanoelectronic probes form reliable, glial scar-free neural integration [J]. Sci Adv, 2017, 3(2): e1601966.
- [4] 马亚坤, 张文光, 杨鹏. 基于 ANSYS/LS-DYNA 的神经电极

- 植入脑组织过程数值仿真[J]. 医用生物力学, 2015, 30(6): 510-514.
- MA YK, ZHANG WG, YANG P. Numerical simulation of neural probe inserting into brain tissues based on ANSYS/LS-DYNA [J]. *J Med Biomech*, 2015, 30(6): 510-514.
- [5] 唐嘉琪, 张文光, 尹雪乐. 神经电极的水凝胶涂层及楔形角对组织损伤的影响[J]. 医用生物力学, 2018, 33(4): 332-336.
- TANG JQ, ZHANG WG, YIN XL. Effects of PVA-H coating thickness and tip angle on tissue injury [J]. *J Med Biomech*, 2018, 33(4): 332-336
- [6] KOZAI TDY, JAQUINS-GERSTL AS, VAZQUEZ AL, *et al.* Brain tissue responses to neural implants impact signal sensitivity and intervention strategies [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2015, 6(1): 48-67.
- [7] RENZ AF, REICHMUTH AM, STAUFFER F, *et al.* A guide towards long-term functional electrodes interfacing neuronal tissue [J]. *J Neural Eng*, 2018, 15: 061001.
- [8] KOZAI TDY, KIPKE DR. Insertion shuttle with carboxyl terminated self-assembled monolayer coatings for implanting flexible polymer neural probes in the brain [J]. *J Neurosci Methods*, 2009, 184(2): 199-205.
- [9] FELIX SH, SHAH KG, TOLOSA VM, *et al.* Insertion of flexible neural probes using rigid stiffeners attached with biodissolvable adhesive [J]. *J Vis Exp*, 2013, 79: e50609.
- [10] ZHAO ZT, LI X, HE F, *et al.* Parallel, minimally-invasive implantation of ultra-flexible neural electrode arrays [J]. *J Neural Eng*, 2019, 16(3): 035001.
- [11] JOO HR, FAN JL, CHEN SP, *et al.* A microfabricated, 3D-sharpened silicon shuttle for insertion of flexible electrode arrays through dura mater into brain [J]. *J Neural Eng*, 2019, 16: 066021.
- [12] ANDREI A, WELKENHUYSEN M, NUTTIN B, *et al.* A response surface model predicting the *in vivo* insertion behavior of micromachined neural implants [J]. *J Neural Eng*, 2012, 9(1): 016005.
- [13] ZHANG S, WANG C, GAO H, *et al.* A removable insertion shuttle for ultraflexible neural probe implantation with stable chronic brain electrophysiological recording [J]. *Adv Mater Interfaces*, 2020, 7(6): 1901775.
- [14] XIANG ZL, YEN SC, XUE N, *et al.* Ultra-thin flexible polyimide neural probe embedded in a dissolvable maltose-coated microneedle [J]. *J Micromech Microeng*, 2014, doi: 10.1088/0960-1317/24/6/065015.
- [15] KHILWANI R, GILGUNN PJ, KOZAI TDY, *et al.* Ultra-miniature ultra-compliant neural probes with dissolvable delivery needles: Design, fabrication and characterization [J]. *Biomed Microdevices*, 2016, 18(6): 97.
- [16] AGORELIUS J, TSANAKALIS F, FRIBERG A, *et al.* An array of highly flexible electrodes with a tailored configuration locked by gelatin during implantation-initial evaluation in cortex cerebri of awake rats [J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 331.
- [17] HARRIS JP, HESS AE, ROWAN SJ, *et al.* *In vivo* deployment of mechanically adaptive nanocomposites for intracortical microelectrodes [J]. *J Neural Eng*, 2011, 8(4): 046010.
- [18] WARE T, SIMON D, ARREAGA-SALAS DE, *et al.* Fabrication of responsive, softening neural interfaces [J]. *Adv Funct Mater*, 2012, 22(16): 3470-3479.
- [19] WARE T, SIMON D, LIU C, *et al.* Thiol-ene/acrylate substrates for softening intracortical electrodes [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2014, 102(1): 1-11.
- [20] VITALE F, VERCOSA DG, RODRIGUEZ AV, *et al.* Fluidic microactuation of flexible electrodes for neural recording [J]. *Nano Lett*, 2018, 18(1): 326-335.
- [21] SCHUHMANN TG, ZHOU T, HONG GS, *et al.* Syringe-injectable mesh electronics for stable chronic rodent electrophysiology [J]. *J Vis Exp*, 2018, 137: 58003.
- [22] HONG GS, FU TM, ZHOU T, *et al.* Syringe injectable electronics: Precise targeted delivery with quantitative input/output connectivity [J]. *Nano Lett*, 2015, 15(10): 6979-6984.
- [23] REZAEI S, XU Y, PANG SW. Control of neural probe shank flexibility by fluidic pressure in embedded microchannel using PDMS/PI hybrid substrate [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0220258.
- [24] WEN XM, WANG B, HUANG S, *et al.* Flexible, multifunctional neural probe with liquid metal enabled, ultra-large tunable stiffness for deep-brain chemical sensing and agent delivery [J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 131: 37-45.
- [25] TAKEUCHI S, ZIEGLER D, YOSHIDA Y, *et al.* Parylene flexible neural probes integrated with microfluidic channels [J]. *Lab Chip*, 2005, 5(5): 519-523.
- [26] ZHAO ZG, KIM E, LUO H, *et al.* Flexible deep brain neural probes based on a parylene tube structure [J]. *J Micromech Microeng*, 2018, 28: 015012.