

中国激光

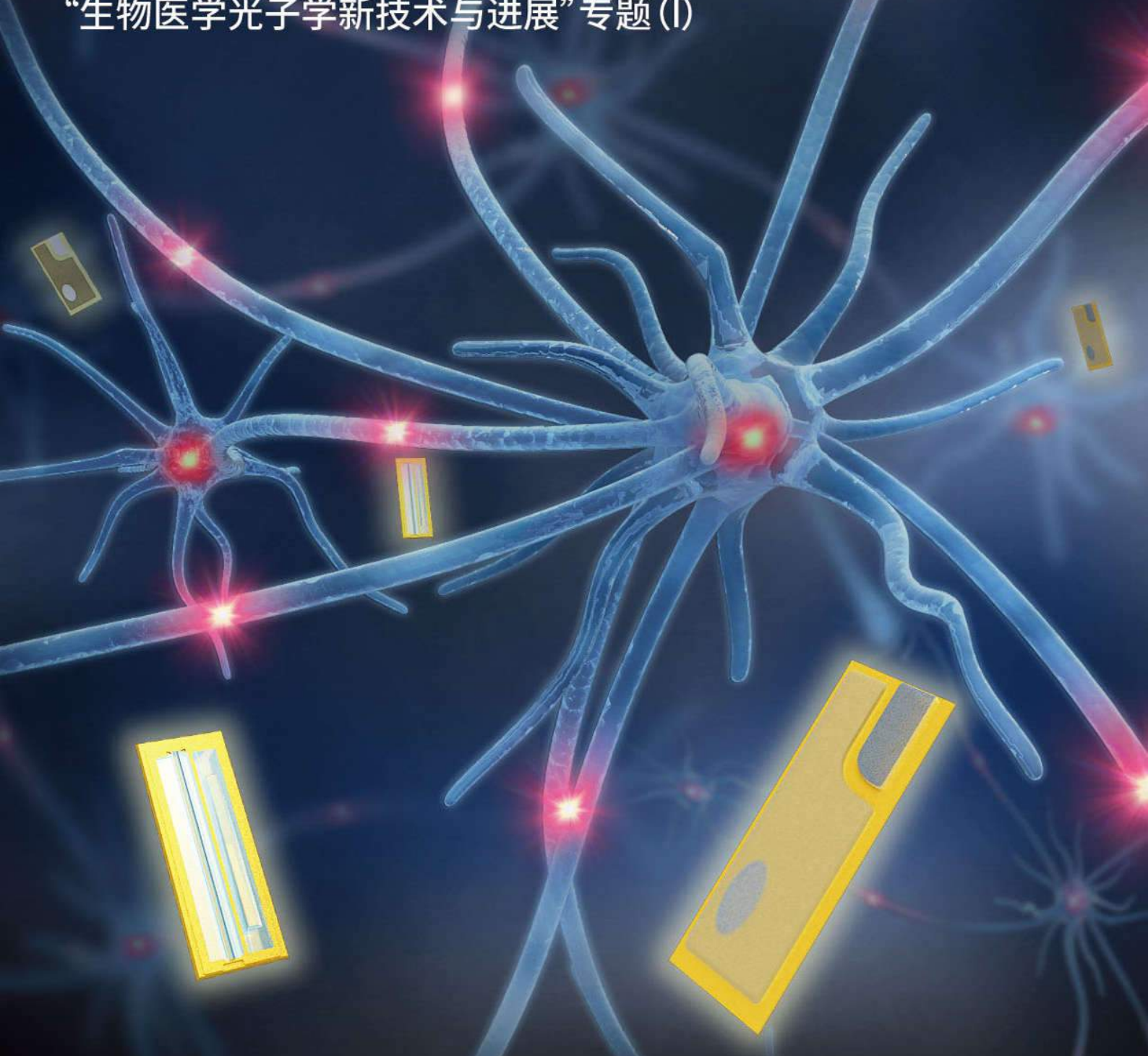
CHINESE JOURNAL OF LASERS [总第494期]

“生物医学光子学新技术与进展”专题(I)



第45卷 | 第2期
Vol. 45 | No. 2

2018.2



中国科学院上海光学精密机械研究所 主办
中国光学学会

植入式生物医疗光电子器件与系统

史钊¹, 李丽珠¹, 赵钰¹, 付汝兴², 盛兴¹

¹清华大学电子工程系, 北京 100084;

²清华大学材料学院, 北京 100084

摘要 植入式电子信息设备已成为生物科学研究及医疗临床应用不可缺少的工具。以植入式光电子器件与系统为主题,介绍了面向生物医疗的各种植入式无源器件和有源器件的材料制备、工艺集成和可植入化策略,分类介绍了植入式光电子器件的能量信息传输方式;并从生物医学的研究和应用入手,介绍了具有代表性的植入式光电子系统。较为全面地阐述了现有的方法和技术,并结合实际应用和生物相容等需求,分析总结了各种技术方案的特点及其未来的发展趋势和面临的挑战。

关键词 医用光学; 光电子学; 半导体器件; 植入式光电子器件; 光遗传学; 荧光探测

中图分类号 TN29

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0207001

Implantable Optoelectronic Devices and Systems for Biomedical Application

Shi Zhao¹, Li Lizhu¹, Zhao Yu¹, Fu Ruxing², Sheng Xing¹

¹Department of Electronic Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

²School of Materials Science and Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract Implantable electronic devices have become indispensable tools for biological science research and medical clinical applications. Focusing on the implantable optoelectronic devices and systems, we introduce the material fabrication, technique integration and implantable strategies of various implantable passive and active devices for biomedical applications. The energy and information transmissions in implantable optoelectronic devices are classified. In addition, the examples of typical implantable electronic systems are showcased from the perspective of biomedical research and applications. Current methods and technologies are discussed comprehensively. In addition, the characteristics, future development trend and challenges of various technique schemes are analyzed and summarized when the requirements of practical applications and biocompatibility are considered.

Key words medical optics; optoelectronics; semiconductor devices; implantable optoelectronic devices; optogenetics; fluorescence detection

OCIS codes 170.3890;230.0250; 160.1435

1 引 言

生命科学前沿问题的探索,以及先进医学诊断和治疗技术的开发,都离不开各种生物医疗工具的帮助。在当今飞速发展的信息微电子和光电子技术的推动下,可植入式的电子设备已经成为生物医疗工具的重要组成部分。从 1958 年第一部植入式人工心脏起搏器问世以来,植入式电子设备在生物医

疗领域中发挥着越来越重要的作用,并向着功能更多、性能更优、体积更小、生物相容性更好的方向发展。已有大量植入式电子设备应用到临床治疗中,其中植入最多的设备有心脏起搏器、血糖测量仪、人工耳蜗等^[1]。植入式电子设备因具有体积小且可植入等特点,可用于构建生物体与外部设备的接口,从而对植入点及周围部位实施声、电、光、化学等刺激,或是采集相应部位生物体产生的温度、应变、电位、

收稿日期: 2017-09-12; 收到修改稿日期: 2017-10-24

基金项目: 国家自然科学基金(51602172)、中组部青年千人计划(20151710895)

作者简介: 史钊(1995—),男,博士研究生,主要从事光电子材料与器件方面的研究。E-mail: shizhaohust@163.com

导师简介: 盛兴(1986—),男,博士,副教授,博士生导师,主要从事生物集成光电子器件方面的研究。

E-mail: xingsheng@tsinghua.edu.cn(通信联系人)

荧光、血压、含氧量、化学组成等信息。

植入式电子设备基于各种不同的原理方法,其中光学方法对生物组织的副作用小,与电离辐射等方法相比,仪器成本相对较低^[2]。使用光信号可以进行高灵敏度的测量,并且测得的输出信号强度与所测生理信号强度成比例。另外,生物医疗研究的核心目标之一是根据细胞活动过程来解释有机生命体的行为^[3],而使用光信号可以对细胞或细胞群体进行特异性的定位和刺激,同时探索其时间动力学^[4],从而揭示细胞的生理过程。早期的光学方法使用大型的光源和光检测设备,如激光器或大面积光源、光电倍增管或大体积电荷耦合器件(CCD)^[5]。这些大型设备虽然精密且灵敏,但无法进行长期的连续的研究和应用。另一方面,为了实现实时诊断、感测及向深层组织的长期光传输^[1],光学电子设备越来越多地被设计为可植入的形式,由此带来的挑战便是要消除柔软、曲线、不断发展的生物体组织与刚性、平面、物理静态的现代电子设备之间的严重的不匹配性^[6],以及解决生物相容性的问题。近年来,新材料(如二维材料),微型化制造方法如微机电系统(MEMS)技术,以及生物封装技术等的发展使这些问题逐渐得到解决,植入式光电子设备被设计为各种体积小、集成度高、生物相容性好的创新结构。同时,基础生物医疗方法的进步也推动着植入式光电子设备的发展,如生物荧光技术、光遗传学技术。

2 概 述

植入式光电子设备可由各种无源器件或有源器件构成,无源器件包括光波导等,可用于深处生物组织或其他植入设备与外部设备之间的光传输;有源器件包括发光二极管(LED)、激光二极管(LD)、光电探测器(PD)等,可用于生物组织深处直接的光激发和光检测。本文将介绍无源器件和有源器件的制造和集成方法,及其构成的植入式光电子设备在生物医疗研究中的各种应用。首先,从制造材料入手,介绍了由传统无机材料、柔性高分子材料、水凝胶材料及生物可降解材料制成的可植入光波导的制造方法及其在生物医疗中的应用。然后,以制造工艺的流程顺序为线索,介绍了构成植入式光电子设备的微型光电子器件的薄膜化工艺、分离集成工艺、柔性互联工艺及生物封装工艺。接下来,以分类的方式介绍了植入式光电子设备的能量传输方式,包括借助光纤或电缆的有线传输方式和自带电源供应或外场能量供应的无线传输方式。最后,介绍了学者们

在生理信号检测、生物荧光探测与成像、光遗传学应用这三类具有巨大前景的研究中开发的植入式光电子设备。图1概括了本文的内容,其中光纤作为植入式设备可以传输能量和信息^[7],微型LED(μ -LED)^[8]和微型PD^[9]可以搭配有线^[10]或无线^[11]传输方式制成植入式设备,人体图引自参考文献^[12]。

3 植入式光波导器件

以光纤为代表的光波导器件,长期以来应用于通信、传感等领域,近年来在生物医学中的应用也不断得到拓展。考虑到实际生物应用和植入式器件对生物体的影响,学者们开发了新型柔性可拉伸、生物相容性和可降解的光波导器件,一方面实现了器件的灵活性,另一方面尽可能减轻了器件植入对生物体产生的副作用。此外,将导电、药物传送等功能与植入式光纤相结合,开发多功能光纤,为生命科学研究提供了更多选择。

3.1 传统光纤在生物医学中的应用

传统光纤一般由熔融石英或有机玻璃拉制而成,随着工艺不断完善,传统光纤的功率损耗不断减小(用于通信的石英光纤为0.2 dB/km左右)^[18]。生物组织的折射率 n 一般在1.33~1.46之间,同时对光有很强的吸收和散射作用,以脑组织为例,它的散射系数为 48.0 mm^{-1} ^[19]。传统光纤一般具有折射率梯度,即纤芯的折射率高于包层的,保证了全反射发生在光纤内部,其在生物体内具有优越的导光性能。传统光纤材料在生物组织中的性质较为稳定,具有一定的生物相容性。目前,传统光纤是生物医学应用和研究的主要选择。

传统光纤已经成为光遗传学研究的重要工具之一。光遗传学是近年来出现的一项生物技术,它利用特定波长的光与光敏蛋白相互作用,实现动物神经细胞快速、靶向性的控制,进而控制动物行为^[20]。利用波长为473 nm的蓝光激发通道视紫红质(ChR2)蛋白,可使神经元处于兴奋状态;利用波长为590 nm的黄光刺激盐细菌视紫红质(NpHR)蛋白,可使神经元处于抑制状态。光遗传学技术为帕金森症等与神经离子通道相关的疾病提供了新的诊疗手段^[20-21]。如图2(a)^[22]、(b)^[23]所示,将石英光纤与外接激光器耦合,光纤另一端植入大脑特定区域,对自由活动的小鼠进行光学刺激。此外,学者们通过设计光纤结构,形成特定的光学窗口,对多个位点进行光学刺激^[24]。随着遗传编码荧光蛋白研究的发展,利用生物荧光对动物神经活动进行记录和

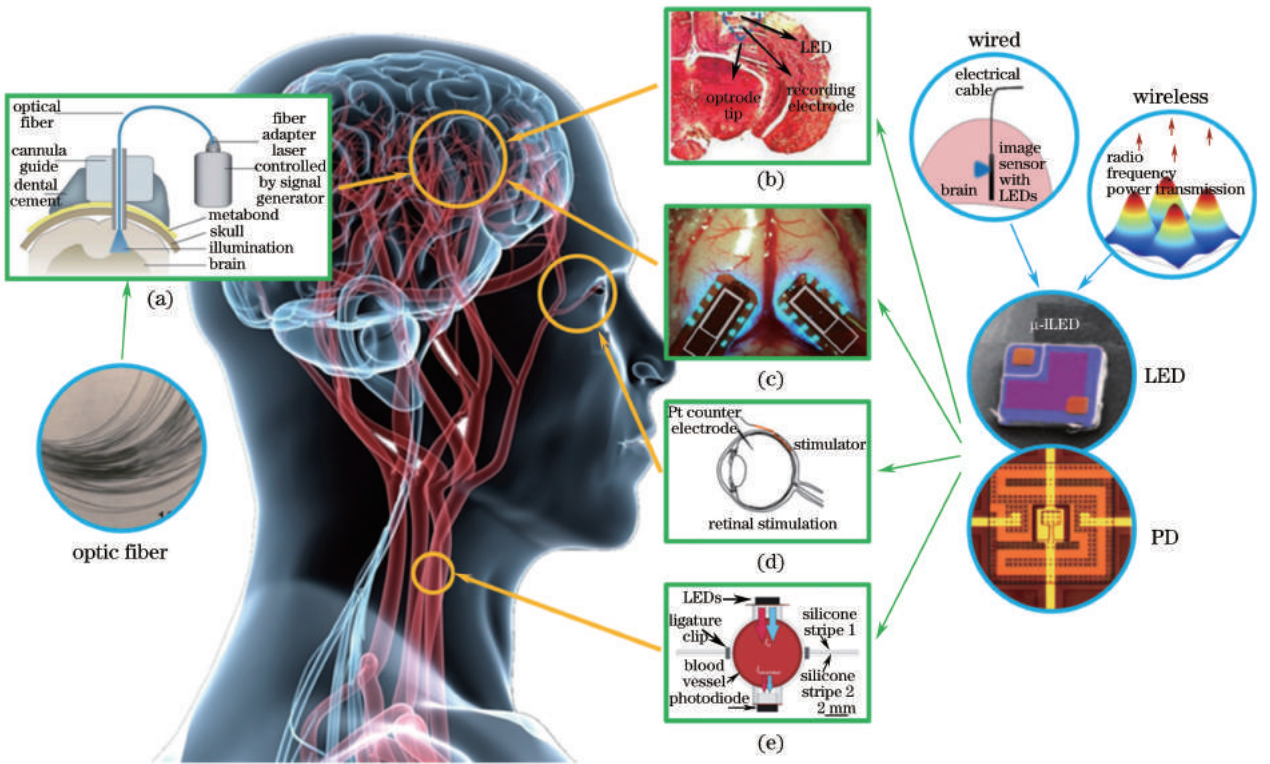


图 1 植入式光电子设备的应用示意图。(a) 光纤光遗传学^[13]；(b) 光遗传学探针^[14]；
(c) 颅内荧光成像装置^[15]；(d) 视网膜假体刺激器^[16]；(e) 血管外血氧监测仪^[17]

Fig. 1 Application schematic of implantable optoelectronic devices (a) Optogenetics with optical fiber^[13]；(b) optogenetics probe^[14]；
(c) intracranial fluorescence imaging device^[15]；(d) retinal prosthesis stimulator^[16]；(e) extravascular oxygen monitor^[17]

监测,为神经科学的研究提供了新的手段。钙离子作为第二信使,其浓度变化可以反映神经活动^[25]。如图 2(c)所示^[26],利用钙离子指示蛋白(GCaMP)产生荧光,将石英光纤植入荧光区域,荧光信号的变化反映钙离子信号强度的变化。荧光的激发和荧光信号的接收可以通过同一条光纤完成,图 2(d)展示了基于光纤的生物荧光记录系统,由于激发光(473 nm)与生物荧光(510 nm)的波长差异,系统中的二向色镜起到分光的作用,绿色荧光蛋白(GFP)滤片保证系统能记录到 510 nm 的绿色荧光,排除入射激发光的干扰。学者们将直径为 400 μm 的石英光纤植入到小鼠大脑的特定区域,对神经元的活动进行监测,以此对动物大脑的功能进行研究,了解动物社会行为等活动的生理机制^[26]。

3.2 柔性高分子基多功能光纤

虽然石英光纤在动物实验中已经得到应用,但是由于它的刚度(直径 220 μm 时刚度约为 2.4×10^5 N/m)很大且可以在生物体内长期稳定存在,因此石英光纤会对生物组织——尤其是脑组织造成损伤^[27-29]。高分子材料往往较为柔软,一些高分子材料具有优良的透明度,适合作为植入式光纤材料。

此外,多样化的高分子加工工艺为光纤的结构设计和功能复合提供了很好的条件。

美国麻省理工学院的 Canales 等^[30]利用高分子制备植入式光纤,通过加入导电高分子并引入中空通道,将电学刺激和药物传送功能集成到光纤上,实现了对脊髓和脑部的光遗传学刺激和电生理信号采集^[7,30-32]。同时,利用这种多功能光纤进行了“一步”光遗传学^[7]等研究。相较于传统的光遗传学和电生理实验器件——石英光纤和金属电极,高分子材料的优势是生物相容性好,力学性质与组织的相近,对组织的损伤小,恢复速度快等。

这些研究工作的基础是利用热拉伸法制备的多功能光纤^[30]。热拉伸法要求共同拉伸的材料具有相似的力学和热学性质,同时光纤的内外层材料需要有很好的光透过率,并且有折射率的差别。研究人员选择聚碳酸酯(PC)和环烯烃共聚物(COC)分别作为纤芯和包层材料,聚碳酸酯的弹性模量为 2.38 GPa,玻璃化转变温度为 145 °C,折射率为 1.58;环烯烃聚合物对应的三项数值分别为 3.0 GPa,158 °C 和 1.52,满足热拉伸法制备光纤的要求。图 2(e)展示了光纤预制棒的制备过程,学者

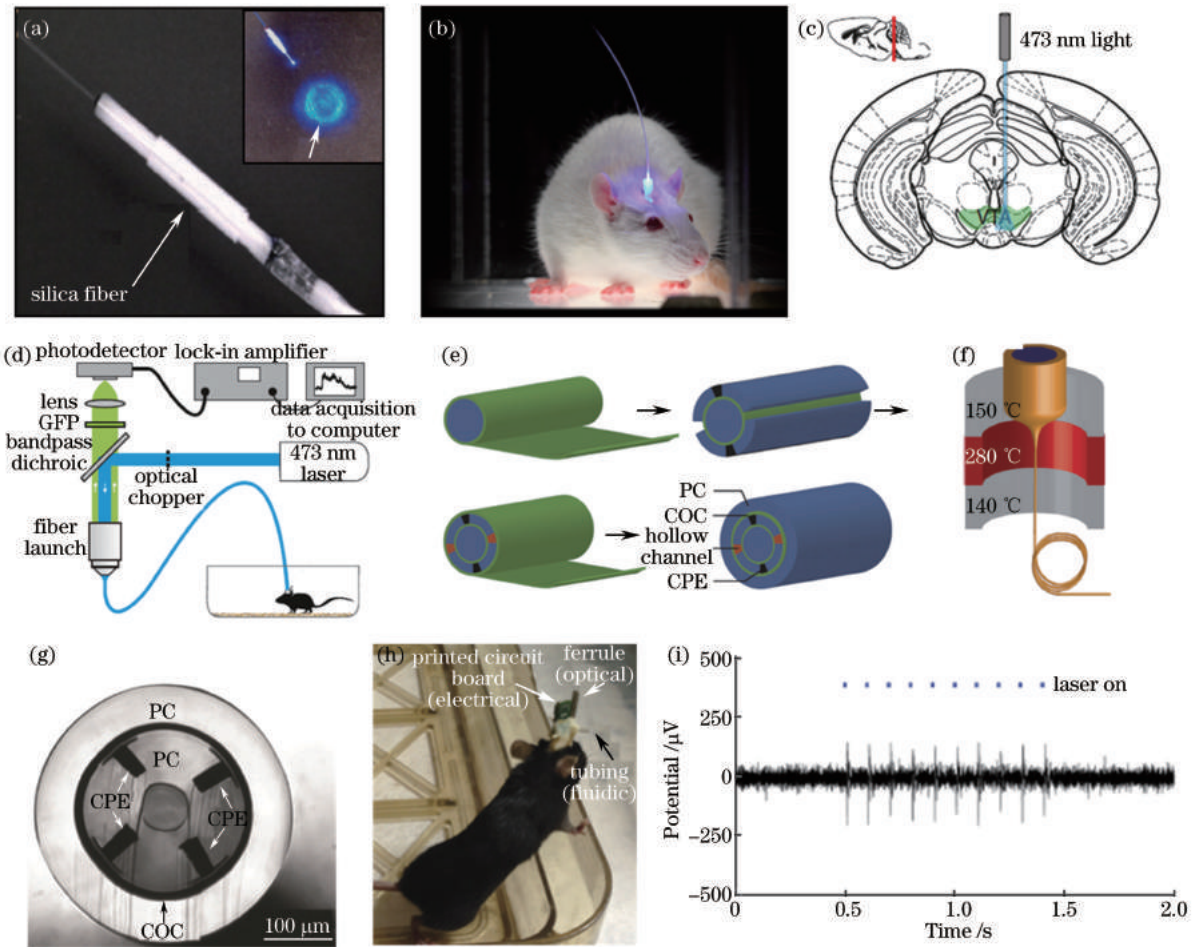


图 2 石英光纤在生物医学中的应用与柔性高分子基多功能光纤。(a)用于光遗传学实验的石英光纤^[22];(b)石英光纤植入小鼠脑部^[23];(c)光纤植入特定脑区进行生物荧光记录的示意图^[26];(d)生物荧光信号采集系统^[26];(e)制备预制品^[30];(f)热拉伸工艺^[32];(g)光纤截面^[30];(h)光纤探针植入小鼠脑部^[30];(i)光刺激引发的神经电位记录^[7]

Fig. 2 Biomedical applications of silica fibers and multifunctional flexible polymer fibers. (a) Silica fibers for optogenetics experiments^[22]; (b) mouse brain implanted with silica fibers^[23]; (c) schematic of fiber implanted in specific brain sections for biological fluorescence photometry^[26]; (d) biological fluorescence photometry system^[26]; (e) fabrication of preforms^[30]; (f) thermal drawing process^[32]; (g) cross section of fiber^[30]; (h) fiber probe implanted into mouse brain^[30]; (i) electrophysiological recordings during optical stimulation^[7]

们将它设计成 PC-COC 五层结构,将导电聚乙烯 (CPE)和中空管道卷入 PC 层,同时在外侧再次包裹 COC 和 PC 层,保证热拉伸时光纤结构的稳定(后期处理中可以用二氯甲烷清洗掉保护层)。如图 2(f)所示,仿照传统石英光纤的制备方法,学者们采用热拉伸法制备了多层光纤结构。通过控制拉伸速率,最终得到图 2(g)所示的光纤,直径大约为 400 μm。此外,学者们还尝试将透明银纳米线 (AgNWs)引入光纤结构中,利用浸涂法将银纳米线涂覆在光纤外层,实现光纤的电学性能^[32]。为满足药物释放的需求,学者们在设计多功能光纤结构时,专门在光纤中留下中空管道,以用来传输流体。

图 2(h)展示了将多功能光纤器件植入小鼠大脑的情况,该器件相对较小,降低了对小鼠的影响。这种多功能光纤在脊髓和脑部的遗传学刺激和电生理记录方面都可以发挥作用,尤其是结合了光、电和药物释放功能的光纤,可以进行“一步”光遗传学实验。光遗传学实验的生物学基础是光敏蛋白,通常可以采用转基因或病毒注入的方式在生物细胞中引入这种特殊的蛋白。多功能光纤可以实现病毒注射和光刺激两种功能,将两步结合,降低了外部干预对动物的伤害。如图 2(i)所示,利用光纤的导电部分可以监测神经元膜电位的变化,对光遗传学刺激的效果进行检测和评估,同时记录电位信号这一电

生理研究的重要指标。此外,学者们还利用生物学方法,评估了石英和 高分子光纤对生物组织的损伤情况,发现相较于传统光遗传学实验使用的石英光纤,高分子光纤因其较为柔软,对生物组织造成的损伤较小。

3.3 基于水凝胶材料的植入式光波导

水凝胶材料已经广泛用于组织工程中,作为一

导器件的材料。

在光波导方面,学者们利用聚乙二醇二丙烯酸(PEGDA)水凝胶开发得到的器件,可以实现生物毒性检测和光遗传学刺激等功能^[33]。图 3(a)所示为这种光波导的基本结构,光波导的主体部分可以容纳特定细胞,发挥传感或治疗作用,且通过外接光纤跳线导入激发光并进行荧光信号采集。学者们首

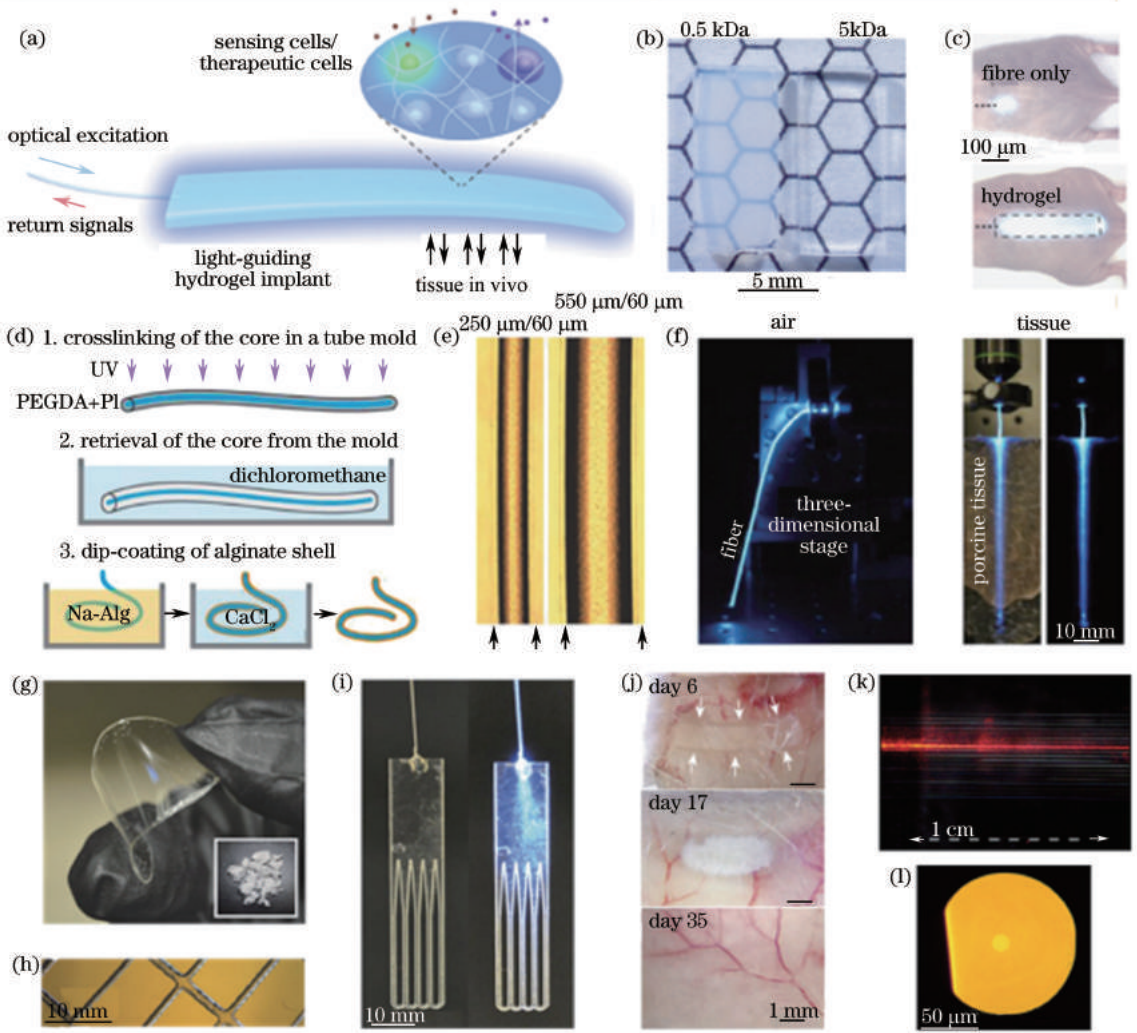


图 3 水凝胶光波导与基于可降解生物材料的光学器件。(a)容纳细胞的导光水凝胶^[33];(b)通过调控分子量优化光波导^[33];(c)水凝胶植入(下)与未植入(上)小鼠背部的光散射情况对比示意图^[33];(d)水凝胶光纤制备流程^[34];(e)不同芯径的水凝胶光纤^[34];(f)水凝胶光纤在空气(左)和猪肉切片(右)中的导光情况^[34];(g)聚乳酸透明薄膜^[35];(h)激光切割后的薄膜^[35];(i)可降解聚乳酸光波导^[35];(j)聚乳酸乙醇酸共聚物在生物组织中的降解^[35];(k)蚕丝光波导^[36];(l)磷酸钙生物玻璃光纤截面^[37]

Fig. 3 Hydrogel optical waveguides and biodegradable optical devices. (a) Light-guiding hydrogel of encapsulating cells^[33]; (b) optimizing waveguides by adjusting molar weights^[33]; (c) schematic of comparing between light-scattering profiles at mouse back with (top) and without (bottom) hydrogel implant^[33]; (d) fabrication steps of hydrogel fibers^[34]; (e) hydrogel fibers with different core sizes^[34]; (f) light guidance of hydrogel fiber in air (left) and porcine slices (right)^[34]; (g) transparent films of poly(-L-lactic acid)^[35]; (h) films after laser-cutting^[35]; (i) degradable poly(-L-lactic acid) waveguides^[35]; (j) *in vivo* degradation of poly(D, L-lactide-co-glycolide)^[35]; (k) natural silk waveguides^[36]; (l) cross section of fiber made of phosphate-calcium bio-glass^[37]

先对不同浓度、不同分子量的 PEGDA 水凝胶进行光学表征,得到了光学、力学综合性性质最优的水凝胶材料,如图 3(b)所示,分子量为 5 kDa(1 Da=1 u)的水凝胶在蓝绿波段(450~550 nm)的平均光学损耗为 0.23 dB/cm。采用模具和紫外交联的方法制备光波导,其形状为简单的长方体条,通过环氧树脂胶与石英光纤进行连接,实现与外部光源的耦合。与此同时,水凝胶材料由有机小分子交联得到,含有大量孔洞,可以包裹细胞。在实验中,转基因的海拉细胞被包裹在水凝胶中,利用绿色荧光蛋白的发光情况,可以检测细胞存活率,进而对其中量子点的生物毒性进行检测。此外,学者们将控制血糖的细胞包裹进光波导中,通过导入 455 nm 的蓝光,实现了利用光刺激降低血糖浓度的目的。图 3(c)展示了光波导植入小鼠背部与无波导的情况下,光在生物组织中的分布情况。采用光波导可以将光导入体内,但由于条状波导的结构非常简单,因此导光效率比较低。水凝胶光波导可以实现毒性测试、光遗传学刺激等功能,但还没有实现真正的生物医学应用。

在光纤方面,学者们利用聚乙二醇(PEG)水凝胶和海藻酸钠水凝胶折射率的差别,已制备出阶跃式植入式光纤^[34]。PEG 水凝胶作为纤芯材料,其折射率为 1.46 左右;而海藻酸钠水凝胶的浓度很低,其折射率与水的接近(约 1.34),因此将其作为光纤的包层,为光的传播提供全反射层。图 3(d)所示为光纤的制备过程。对于纤芯,利用硅胶管作为模具,将水凝胶前驱体溶液灌入其中,利用紫外线照射进行交联;随后将模具溶解,用浸涂的方法包裹海藻酸钠水溶液,利用钙离子使海藻酸交联成海藻酸钙水凝胶,并根据浸涂次数调节光纤的直径。图 3(e)所示为两种不同纤芯直径的水凝胶光纤,可以看出该种光纤具有良好的导光性能,其可见波段的光损耗系数可以低至 0.30 dB/cm。图 3(f)展示了水凝胶光纤在空气和生物组织中的导光情况,折射率梯度的存在使光纤在组织中的损耗系数仅为 0.49 dB/cm。学者们利用这种光纤实现了生物体内血氧含量的监控。然而,水凝胶光纤的力学性质较差——材料的模量很低,含水量很高且容易失水,这就使得水凝胶光纤在植入、保存时均会出现困难。因此,提高水凝胶光纤的力学性质和稳定性成为研究的方向。

此外,Guo 等^[38-39]还开发了可拉伸的水凝胶光纤、用于检测葡萄糖浓度的水凝胶光纤等基于水凝胶材料体系的柔性光纤。

3.4 生物可降解的光波导器件

近年来,生物可降解材料与器件不断发展。以药物传递、生物支架为代表的可降解结构性器件发展迅速^[40-41],还出现了以硅基半导体为主的可降解植入式功能器件^[42-43]。种类多样的可降解材料——包括合成高分子、天然生物材料、无机材料等,为可降解光波导器件的制备和发展提供了多样化的选择。

聚乳酸(PLA)、聚乳酸乙醇酸共聚物(PLGA)等合成高分子材料,可以被用来制备光波导器件^[35]。如图 3(g)、(h)所示,学者们通过熔融急冷的方式,使高分子材料转变为透明薄膜,然后利用激光切割的办法,得到预先设计的各种形状。如图 3(i)所示,这种方式制得的平面光波导可通过连接石英光纤与外部光源耦合,将光导入生物组织中,为深层组织的光治疗提供了选择。由于处理得到的 PLA、PLGA 材料的吸光度很低、折射率(1.47 左右)大于生物组织的,这种光波导在生物组织中具有良好的导光性能,同时通过设计器件的表面结构,可以简单调节入射光在生物体内的发散情况。PLA、PLGA 高分子材料的降解速度可调,其取决于聚合物中单体的比例和分子量等。在图 3(j)中,以基于 PLGA50/50(乳酸和乙醇酸单体的物质的量比为 50:50)制备的光波导为例,这种光波导在体内测试中可以保持一周左右的透明度,随后逐步变得不透明,直至五周时实现全部生物降解和吸收。

以天然蚕丝、纤维素为代表的天然生物材料,也是制备植入式光学器件的重要选择。通过注射成型的方法,可以制备图 3(k)所示的蚕丝光波导^[36]。波导表面非常光滑,极大降低了散射引起的光学损耗,这种蚕丝波导在空气中测得的传输损耗可以低至 0.25 dB/cm。蚕丝的折射率为 1.54,同样大于生物组织的。蚕丝还可以用于制备植入式微棱镜结构。将蚕丝蛋白溶液浇铸在模具表面,冷却干燥后得到特定的微棱镜结构^[44]。将这种微棱镜植入动物组织中,可增大生物组织对光的反射率,在生物成像和传感方面发挥着重要作用。纤维素是一种水溶性的天然生物材料。学者们采用中空丁酸纤维素管道(折射率为 1.475)作为纤芯和外保护层,羟丙基纤维素(折射率为 1.377)作为光纤包层,在纤维素的玻璃化转变温度以上进行热拉伸,制得直径为 450 μm 的生物可降解光纤^[45]。这种光纤的传输损耗在 1~2 dB/cm 之间,同时纤芯和外保护层之间形成的多孔结构为微流、生物传感和药物缓释提供了可能,纤芯内部的管道也可以作为药物传递的通道。这种光

纤结合了光学、生物传感和药物释放的功能,为可降解多功能光纤提供了设计思路。

基于无机材料的生物可降解光纤,以磷酸钙作为主要成分,先利用熔融冷却法形成吸光度很低的玻璃态,再利用热拉伸法制备得到光纤^[37]。图 3(1)所示为生物玻璃光纤的切面图,光纤总直径为 120 μm ,而纤芯直径仅为 12 μm ,在红外波段可作为单模光纤。这种生物玻璃光纤的传输损耗可以低至 1.86 dB/m(波长 1300 nm)。利用体外模拟生物环境进行降解测试,观察到光纤的直径逐渐变小,证明这种光纤具有生物降解的能力。

3.5 小 结

第三节主要介绍了植入式光波导器件的开发和潜在应用。利用生物材料制备功能更加多样化(集成光学、电学和药物传输功能,生物相容性更好和可降解)的植入型光学器件,引起了光电子、材料和生物医学等众多领域的关注。随着光学技术在生物医疗中的应用不断拓展,新型植入式光波导器件将会迎来更加广阔的发展空间。

4 植入式有源光电器件

第三节较为完整地介绍了植入式无源光波导器件的制造与应用,而对于有源的半导体光电子器件,可通过薄膜化的制造方式及柔性化的集成方式来实现植入式电子设备。薄膜材料具有厚度薄、弯曲刚度低、界面应力小等优点,容易实现组装、堆叠等块状材料不能实现的异质集成。因此,半导体薄膜材料为柔性可拉伸设备的发展奠定了基础。光电器件常用的材料包括硅、三五族半导体材料氮化镓、砷化镓等。不同材料的薄膜工艺不尽相同。

半导体材料硅常用的剥离方法是使用氢氟酸溶液腐蚀商用绝缘体硅片(SOI)基底的中间二氧化硅薄层^[46],如图 4(a)所示,以电子束蒸发得到的图案化铝与金作为掩模,刻蚀单晶硅薄层使得中间的二氧化硅层暴露,然后将其浸泡在氢氟酸溶液中,将中间的二氧化硅薄层全部腐蚀而剥离出特定形状的硅薄膜。但是 SOI 衬底的制备价格昂贵,且在硅薄膜剥离后,底层材料被全部浪费,对于大面积制备的薄膜材料而言成本太高。为此,Ko 等^[47]提出直接在硅片上剥离硅薄膜的方法,该方法利用硅在氢氧化钾腐蚀液中(110)面的刻蚀速率比(111)面的快 100 倍的特性,批量制备高质量、尺寸均匀的单晶硅薄膜。如图 4(b)所示,以二氧化硅作为掩模,利用电感耦合等离子反应方法将(111)硅晶片刻蚀出垂直

沟道,在这个过程中,通过适当控制气体流量、电极功率、腔室压力和蚀刻周期时间等参数,使垂直沟道的侧壁上呈现纹波结构,露出硅的(110)面。接着,用电子束蒸发方法沉积金属铬与金,在蒸发时使硅晶片倾斜放置,在硅晶片的外表面和侧壁纹波结构的下表面区域形成铬与金。将其作为物理刻蚀掩模,用氢氧化钾刻蚀液各向异性地刻蚀硅晶片,由于硅的(110)面的刻蚀速度远远大于(111)面的,侧壁沟槽处暴露出来的(110)面被快速腐蚀,沟槽沿平行硅表面的方向完全贯通,从而释放多层硅条带,得到高质量的硅薄膜。这种方法虽然复杂,但是提高了硅的利用率,在批量制备柔性硅薄膜材料的领域具有广阔的应用前景。

三五族氮化镓材料是制备高效蓝光 LED 的常用材料,其常规衬底是蓝宝石,因此制备成本很高。另外,为了得到能与柔性衬底结合的氮化镓薄膜材料,常采用激光剥离技术使中间的 GaN 牺牲层在高温下分解^[48]。图 4(c)所示为制备过程,首先利用晶圆键合方法将蓝宝石上的 GaN 外延层键合到 Si 等热导性好的导电衬底上,由于蓝宝石衬底透明,脉冲激光穿过蓝宝石到达蓝宝石/GaN 的界面,GaN 吸收激光能量以后,发生高温分解反应,生成金属镓和氮气,使 GaN 材料与蓝宝石衬底分离,得到 GaN 薄膜。激光剥离技术再一次增加了制备成本,而且产率较低。为此,学者们提出了在硅上生长氮化镓材料的方法,该方法可以直接利用硅自身的各向异性进行选择刻蚀,不仅剥离操作简单,而且大大降低了制备成本和剥离成本^[49]。如图 4(d)所示,(111)方向的硅晶片在氢氧化钾各向异性腐蚀液中,沿垂直方向几乎没有腐蚀,而(110)晶面沿台面方向迅速地被除去,从而得到具有支撑结构的氮化镓薄膜。但是硅和氮化镓之间的晶格不匹配,制备的氮化镓质量有待提高^[50]。

像砷化镓这样的化合物半导体具有直接的带隙结构,且其电子流动速率高^[51],在许多应用上比硅材料更有优势。选用砷化铝为牺牲层,以氢氟酸溶液选择性腐蚀牺牲层^[52],即可得到砷化镓薄膜。图 4(e)中显示了利用化学气相沉积方法形成的砷化镓和砷化铝间隔堆叠的 14 层外延结构,将材料以设计的图案分块,垂直刻蚀整个堆栈,即可暴露出每层的侧壁。利用氢氟酸刻蚀液选择性刻蚀砷化铝夹层的方法,可大量生产高质量的砷化镓半导体薄膜,并且提高了晶片的利用率,为后续大规模集成器件的制备提供了便利。

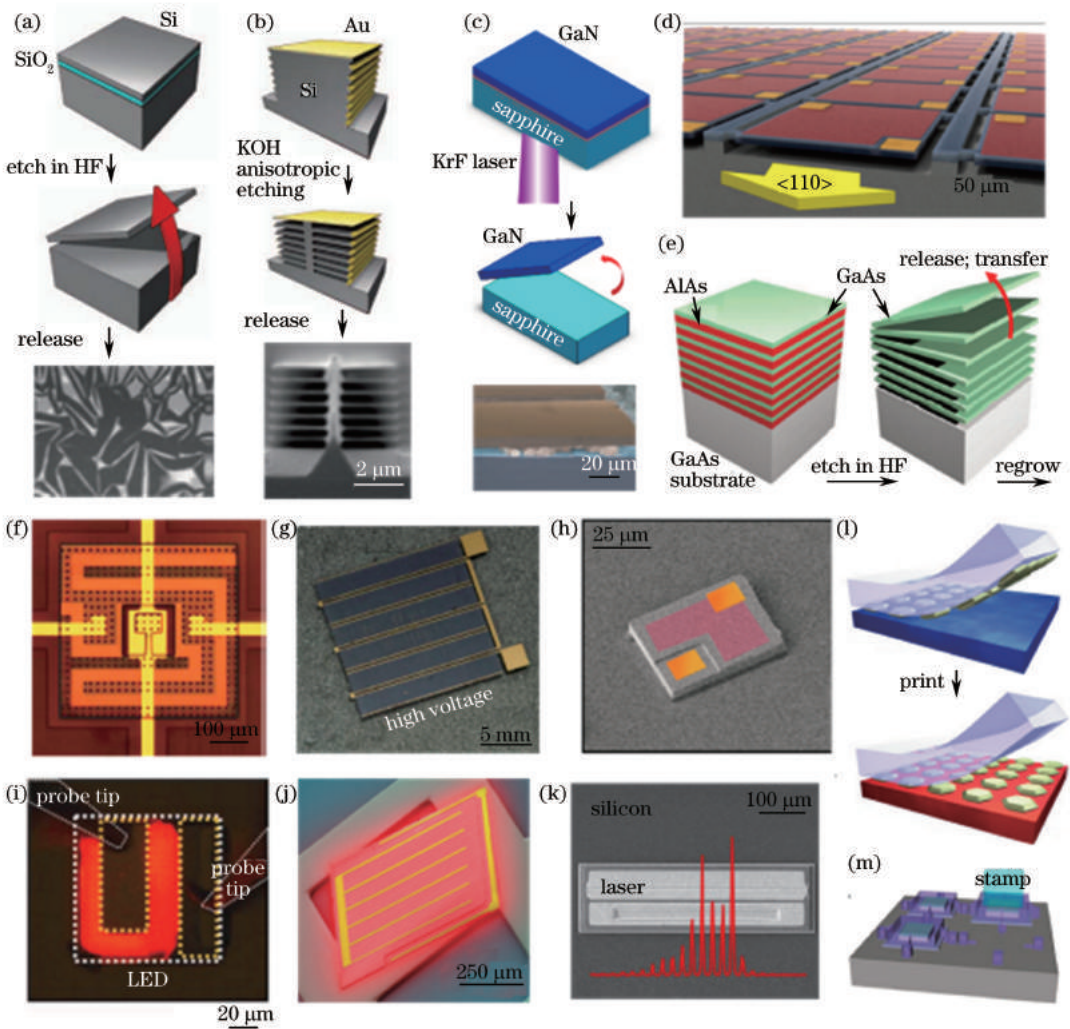


图 4 光电子器件薄膜材料的制备。(a)用 SOI 方法剥离得到的硅薄膜^[46]；(b)将多层堆叠的(111)硅晶片选择性刻蚀出大量硅微带结构的步骤示意图^[47]；(c)从蓝宝石上制得氮化镓薄膜材料的激光剥离方法示意图^[48]；(d)各向异性刻蚀硅材料制备氮化镓薄膜材料^[49]；(e)以砷化铝材料为牺牲层制备砷化镓薄膜材料的方法示意图^[52]；(f)硅类探测器^[9]；(g)硅类太阳能电池^[55]；(h)基于氮化镓的蓝光 LED^[8]；(i)红光薄膜 LED^[56]；(j)砷化镓太阳能电池^[57]；(k)硅上制备得到的砷化镓激光器^[58]；(l)转印技术示意图^[59]；(m)剥离器件时的保护锚结构^[60]

Fig. 4 Fabrication of thin films for optoelectronic devices. (a) Silicon thin film obtained by method of SOI stripping^[46] ; (b) schematic of steps for selective fabricating bulk quantities of silicon micro-nanoribbons in multilayer stacked Si(111) wafer^[47] ; (c) schematic of laser lifting off of GaN thin films from sapphire^[48] ; (d) anisotropic etching of silicon to fabricate GaN thin film^[49] ; (e) schematic of method for preparing gallium arsenide by using aluminum arsenide as sacrificial layer^[52] ; (f) silicon detector^[9] ; (g) silicon solar cell^[55] ; (h) blue LED based on GaN^[8] ; (i) thin film red LED^[56] ; (j) GaAs solar cell^[57] ; (k) GaAs laser on silicon substrate^[58] ; (l) schematic of transfer printing technology^[59] ; (m) protection anchor structure during device stripping^[60]

以上分别介绍了硅、氮化镓和砷化镓三种常用半导体材料的薄膜工艺,这些工艺为柔性电子的发展奠定了基础。利用这些薄膜材料,可制备多种光电薄膜器件,例如 LED、光电探测器、激光器等。

硅的应用最广泛,利用 SOI 基底或者各向异性刻蚀技术得到的硅薄膜或硅条带不仅可以用于制备高性能可拉伸的逻辑门电路^[53]、互补金属氧化物半

导体(CMOS)电路^[54],也可以制备图 4(f)所示的可见光波段探测器^[9]。另外,硅也是制备太阳能电池常用的材料,由于该领域的研究注重提高非晶硅的转换效率、减少输出单位功率时的材料用量,因此选择各向异性刻蚀技术制备超薄太阳能电池^[55],如图 4(g)所示。它不仅输出电压高,而且制备成本低,广泛适用于可穿戴领域。

利用氮化镓材料可以在蓝宝石衬底或硅衬底上制备微型薄膜蓝光 LED^[48-49], 由于其足够小而薄, 并且保持了良好的光电性能, 可以将其作为光刺激器完全植入到生物大脑中^[8], 如图 4(h)所示, 它为神经领域的光遗传学研究提供了强有力的研究工具。

基于砷化镓材料的半导体器件也有很多不同的应用, 例如砷化镓基金属半导体场效应晶体管 and 逻辑门、近红外成像器件^[52]、红光 LED、硅基激光器及光伏电池等, 图 4(i)所示为点亮时的薄膜红光 LED^[56], 可以看出该 LED 具有均匀的发光特性。图 4(j)所示为具有超高光电转化效率的多结砷化镓薄膜太阳能电池^[57], 与传统的设备相比, 这种多结电池结构提高了太阳光能量的转换效率, 并且当转移到低折射率的衬底上时, 砷化镓器件的光子可循环利用, 从而提高了开路电压。图 4(k)所示为硅基砷化镓薄膜激光器^[58], 外延释放的薄膜微型砷化镓激光器被转移到硅晶片上。为了提高性能, 在激光器和硅之间用铟银合金作为热传导键合界面。在电抽运下, 这种激光器在红外波段能发出连续的激光, 性能与在原始衬底上的器件相当。

微型超薄的光电子器件为柔性系统奠定了基础, 而系统的科学集成需要可靠的技术把薄膜材料和器件集成到可测试的结构和设备中, 这也是工程应用的需要。Langumir-Blodgett 技术可以通过控制薄膜的沉底将其集成为一层或者多层结构^[61]。这种方法可以通过图案化功能性表面、控制流体流动、网孔大小和形状的匹配等形式来控制薄膜材料的位置, 以制备集成电路。然而这些引导自组装本质上的随机性限制了产率和放置精度。相比之下, 具有可控制接口的纳米薄膜可以单纯地用确定性的技术操纵, 在位置、方向、布局上具有极高的精确度, 这种能力是集成柔性电子等应用所必不可少的。目前, 最先进的方式是利用柔软的弹性图章来操作薄膜的转印技术^[59], 其利用弹性图章的“快取慢放”原则实现了常温下的异构集成。如图 4(l)所示, 将转移图章向下与被转移器件接触, 在橡胶的粘弹性下, 以足够快的速度用图章将被转移器件从供体衬底上剥离下来, 然后用三维方向可精细控制的平台, 在显微镜视野下, 将被转移的器件与接收衬底以极高的精度对齐, 并轻轻接触, 然后以足够慢的速度将图章移开, 完成转移过程。这种转印技术可以在常温下将大面积的薄膜阵列从源衬底转移到任意的空间布局上, 并利用三维

可操作的平台, 实现对转移物体的精确控制, 为柔性电子的发展提供了强大的工具。

设计中增加的另外一个重要功能是保护锚策略, 如图 4(m)所示, 在器件的四个角处制备光刻胶保护锚结构, 在锚的固定下, 将晶片浸泡在腐蚀液中刻蚀中间的牺牲层, 中间牺牲层全部腐蚀后, 得到被保护锚固定在初始位置的薄膜结构^[60]。结合转印技术, 用图章正面粘贴在薄膜表面, 形成范德瓦耳斯吸引力后, 快速掀起图章使四角的保护锚结构断裂, 将薄膜结构从源衬底上剥离下来。这种方法适用于任何利用牺牲层制备的薄膜结构, 将薄膜结构转印到各种衬底上可制备出不同性能的器件。

半导体材料的薄膜工艺将传统器件从坚硬衬底上剥离, 转印技术将剥离的薄膜电子器件转移到柔性衬底上, 这两种技术为柔性电子系统的实现奠定了基础。而实现衬底上器件的柔性互联、保证器件的柔韧性和延展性也非常重要, 例如电子皮肤通过柔性互联能在与人体贴合变形时仍保持足够高的稳定性等, 凸显了柔性可拉伸互联的重要性。

柔性可拉伸的互联方式多种多样, Khang 等^[62]将硅薄膜转移到预拉伸的聚二甲基硅氧烷(PDMS)衬底上, 释放后, 硅在 PDMS 表面形成波浪形状, 如图 5(a)左图所示。这种“波浪状”硅可以承受一定程度的拉伸力和压缩力, 而不损伤硅薄膜, 并且与弹性基底保持了良好的共形接触。

波浪形柔性系统的提出, 衍生出更多优化的能承受更多变形的结构设计, 其中一种设计是将一维波浪结构优化为二维波浪结构, 形成人字图形^[63]。如图 5(a)右图所示, 将硅薄膜转移到在 x 、 y 轴方向同时施加预拉伸力的弹性基底后, 松开拉伸的弹性基底即可得到人字图形, 这种结构可以同时承受来自两个方向的拉伸和压缩力, 使硅薄膜可以承担 10%~20% 的应变。但是这种结构的缺陷也很明显, 在外加负载较大时, 半导体材料的电子学性能会受到显著的影响。

为了减小施加载荷对半导体材料性能的影响, 学者们提出了柔性“桥式结构”^[64], 如图 5(b)所示, 将器件放置在预拉伸的 PDMS 上, 中间用金属线连接, 放松 PDMS 后, 金属线变为拱形。外加载荷时拱形线结构承载了几乎全部的力, 而节点处几乎不发生形变, 从而减小了对电子器件的性能影响。这种“桥式结构”不仅可以承受较大的拉伸、弯曲和扭转力, 还可以集成在各种曲面结构上。但是 PDMS 的预拉伸程度限制了柔性器件的承载能力。

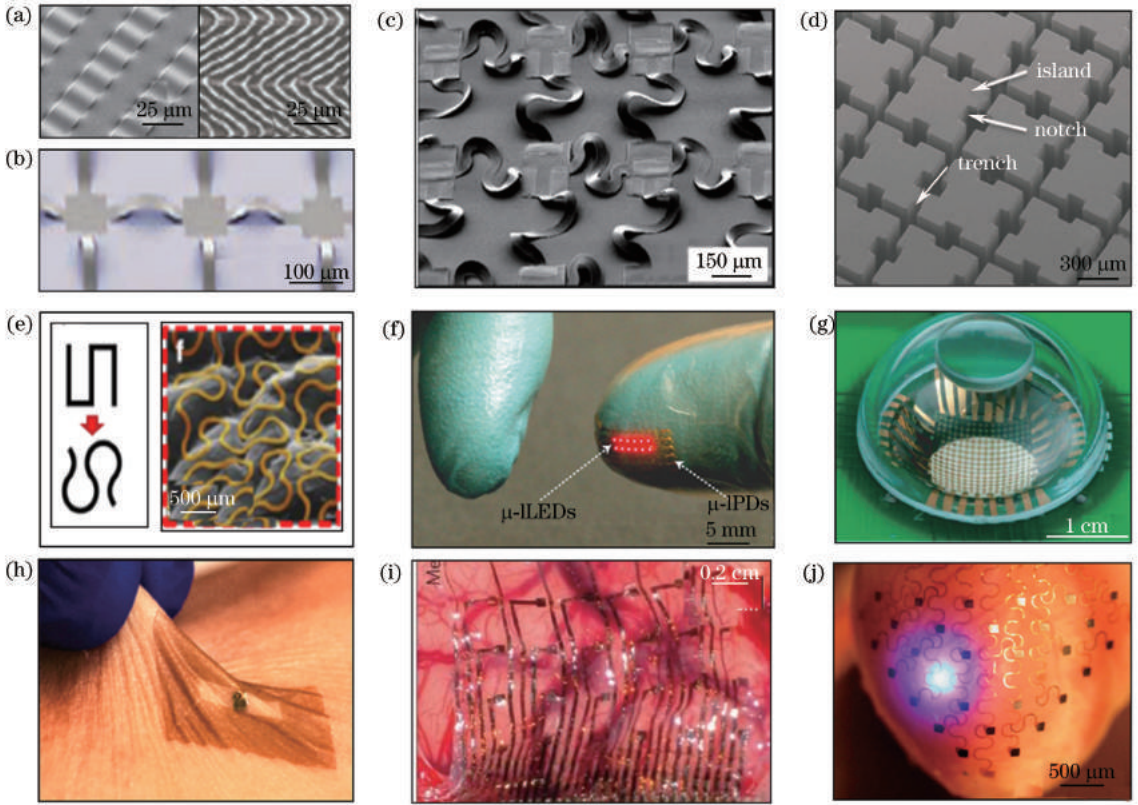


图 5 柔性互联及其在生物领域的应用。(a)一维(左图)^[62]和二维(右图)^[63]“波浪状”的硅薄膜结构;(b)“桥式结构”的柔性电子结构^[64];(c)蛇形互联结构^[65];(d)弹性基板上阵列排布的凸起小岛^[66-67];(e)马蹄状蛇形曲线的二维分形布局^[68];(f)转印到乙烯基手套指尖区域的蛇形金属互联的红光 LED 阵列^[69];(g)半球形的基于单晶硅光电探测器的电子眼摄像头^[9];(h)具有近场通讯能力的设备柔软地贴合在皮肤表面^[70];(i)安装在猫大脑的电极阵列图像^[71];(j)典型的三维多功能皮肤膜图像集成在离体灌流的兔心^[72]

Fig. 5 Flexible interconnect and its applications in biology. (a) One-dimensional (left)^[62] and two-dimensional (right)^[63] "wave-shaped" silicon thin films; (b) flexible electronic structure with "bridge structure"^[64]; (c) serpentine interconnect structure^[65]; (d) raised islands arranged on elastic substrate^[66-67]; (e) two-dimensional fractal layout of U-shaped serpentine curves^[68]; (f) red LED array with serpentine metal bridges transfer printed on fingertip region of vinyl glove^[69]; (g) hemispherical electronic eye camera based on single-crystalline silicon photodetectors^[9]; (h) device with near field communication functionality softly fitted on skin surface^[70]; (i) image of electrode array on feline brain^[71]; (j) representative three-dimensional multifunctional integumentary membrane integrated on *ex vivo* perfused rabbit heart^[72]

为了进一步提高“桥式结构”的载荷能力,学者们提出将器件之间的直线互联修改为弯曲的蛇形^[65],如图 5(c)所示,这种结构除了可以承载预拉伸的力之外,本身弯曲的蛇形互联结构可以承受更多的载荷。但是,这种蜿蜒桥结构也有一个明显的缺点,即器件之间的间隔太大导致覆盖率低。虽然学者们制备了多层交错的结构来提高覆盖率,但是制备工艺复杂,实际应用成本太高。在有些应用需求中,覆盖率是重要的指标,因此学者们提出利用弹性基板表面刻蚀凸起小岛的方法^[66-67]来实现大面积覆盖的柔性系统,如图 5(d)所示。弹性基底表面为阵列排布的凸起小

岛,将无机器件放置在凸起的小岛上,用较长的松弛薄带金属线连接器件,金属线夹在岛屿之间的沟道内。这种力学设计避免了机械变形时独立小岛上的无机器件受到机械应力的影响,并且其区域覆盖率明显高于桥式结构的。这种设计除了可提供高拉伸性和高区域覆盖率,还能限制过度的载荷行为,有助于避免极端变形造成的破坏性影响。

以上各种优良的柔性互联结构,提高了柔性电子承载拉伸、弯曲、扭转等变形力的能力,但是它们都基于三维空间结构,很难与接触表面完全共形接触,从而限制了其在生物医学系统中的应用。二维

的超薄蛇形互联结构^[68]克服了上述缺点,为柔性电子开拓了更广阔的应用空间。但是,蛇形互联只可以单方向拉伸,极大限制了超薄柔性系统的应用。而曲线的分形布局结构^[68]具有更多优势,其曲线类型多种多样,包括直线、循环和树枝状网络分布等,这些结构适用于各种拉伸装置,其中皮亚诺几何结构提供了一个紧凑的拉伸布局。为了进一步提高这些导线的载荷能力,用弧线代替皮亚诺结构中的尖角,如图 5(e)左图所示,形成马蹄状蛇形结构,极大改善了器件的弹性,并且实现了与表面的完全共性接触,如图 5(e)右图所示,大大提高了其实用价值。

为了保护关键结构,提高电子器件的稳定性,通常在制备的器件表面旋涂一层 1.5 μm 厚的聚酰亚胺作为封装层^[59]。对于植入动物体内的柔性系统,杨氏模量低、生物相容性好的 PDMS 是优良的封装材料^[62]。而对于可降解^[69]的柔性电子器件,需要几层不同的封装来控制溶解速率,例如蚕丝、聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)和胶原膜封装等。

上述内容对用于制备柔性电子系统的半导体材料薄膜结构的制备、转印、柔性互联这三大工艺方法进行了总结,并概括了常用的封装方法。经过以上步骤制备的柔性电子系统具有广泛的实用价值,不仅可以制备各种颜色的可拉伸 LED 显示屏^[52]及柔性太阳能电池^[66],还可以完全贴合在乙烯手套上^[70],增加手套的灵敏度,如图 5(f)所示,其中 $\mu\text{-ILED}$ 为微型无机 LED, $\mu\text{-IPD}$ 为微型无机光电探测器。除此之外,柔性电子在生物领域也有广泛的应用,如图 5(g)所示的电子眼照相机^[9],图 5(h)所示的具有近场通讯能力的电子皮肤^[71],甚至用封装完好的集成了各种传感器的柔性电子器件实现对大脑^[72]和心脏^[73]等身体器官的健康监测,如图 5(i)、(j)所示。

5 植入式器件的能量供应

第四节介绍了应用于植入式光电子设备的半导体器件的微型化和柔性化方法,接下来则需要考虑对植入式器件进行能量供应,以对生物体正常生理活动的影响最小为优。现已实现的供能方式包括光纤电缆等有线方式,以及无辐射场耦合、不同波段电磁辐射等无线方式。总体来说,对植入式器件与外界能量传输方式的优化可以从采用新兴能源供能、减小能量耗散、提高传输质量等方面进行。

5.1 有线传输方式

有线传输常以光纤、光纤束或导线束为载体,信息的传输不易受周围环境干扰,能量向环境中的耗

散较小,但传输线对生物体的正常生理活动会产生一定的影响,这种影响很难量化估计,因此难以从测得的实验结果中有效剔除,造成了一定的误差。目前的挑战主要包括使光能传输到较深处的生物组织^[74],并将多点多类型的光源刺激与电生理信号记录、组织图像信息捕获等相结合。

较早采用的能量供应方式是光纤,直接将光纤植入脑组织或脊髓等位置,使光线出射截面对准相应脑组织,光纤的另一端连接光控发生器,完成光刺激过程,同时利用仪器测量相应部位的脑电、肌电、荧光等信号^[13,75-76]。采用灵活的驱动器代替单通道插管,可以植入光纤阵列^[77],在光纤特定部位包覆金属膜,从不同角度给光以改变导模的波矢横向分量,进而实现单根光纤的多点光刺激^[78]。

在刺激生物体使其产生行为的过程中,不仅需要刺激进行调控,对神经元的行为及相应信息的记录也十分重要。有效的记录要求足够高的空间分辨率以保证图像清晰,以及足够高的时间分辨率以捕捉神经元的活动^[79]。空间分辨率依赖于显微镜的作用原理,双光子显微镜具有较高的分辨率;为捕捉神经元活动,可以将生物体固定于测量平台或将探测器件固定于生物体相应部位。

现已开发出一些生物脑部的图像显微系统,尺寸较小、质量较轻,对细胞图像的采集频率也已基本达到生物实验的要求^[3,80],如图 6(a)、(b)所示。文献^[81]中的装置实现了与外界的无线化连接,但系统的显微成像、能量供应及图像存储部分之间通过导线连接,实验测试中,显微成像部分植入小鼠脑部,能量供应及图像存储部分固定于小鼠背部。整体装置的重量较大,但集成了刺激、探测、图像存储等多种功能。北京大学研发的微型化高分辨率双光子脑部成像系统^[82],如图 6(c)、(d)所示,可以用于小鼠脑部成像,其重量仅为 2.15 g,可固定于小鼠头部,不影响其正常活动。当采集图像的像素为 256 pixel \times 256 pixel 时,采集频率为 40 Hz。

5.2 无线传输方式

利用无线方式可以辅助实现光遗传学中生物体神经元的光敏性状。一般神经元非光敏感,因此进行光刺激前需采用遗传学技术使神经元变得对光敏感,除了侵入式的将含光敏基因的病毒注射入相应部位和非侵入式的直接对生物体的基因进行修饰使之产生相应光敏蛋白外,还可利用聚焦超声(FUS),通过静脉注射将内含光敏基因片段载体的脂质微壳导入血液循环,如图 6(e)所示,FUS照射可实现

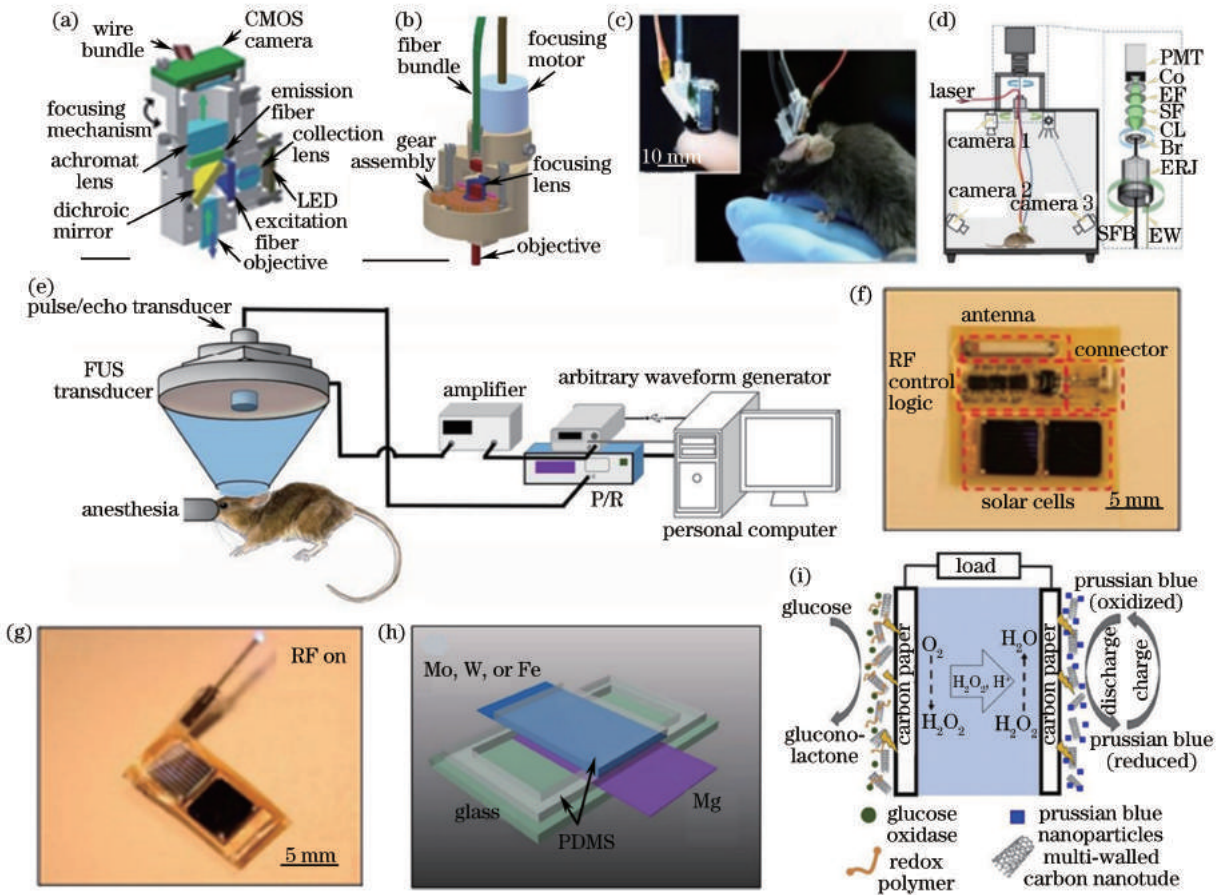


图 6 能量传输装置图(一)。(a)(b)生物脑部图像显微系统^[3,80],比例尺分别为 5 mm 和 1 cm; (c)(d)微型化高分辨率双光子脑成像系统^[82]; (e)FUS 实现光遗传学病毒导入的示意图^[83]; (f)(g)利用太阳能电池进行供电的器件示意图^[89]; (h)可完全降解的金属材料电池结构图^[90]; (i)新型生物电池的工作原理示意图^[91]

Fig. 6 Devices 1 for energy transmission. (a)(b) Microscopy system of biological brain imaging^[3,80] with scale of 5 mm and 1 cm, respectively; (c)(d) miniaturized high-resolution two-photon brain imaging system^[82]; (e) schematic of achieving optogenetics virus import by FUS^[83]; (f)(g) schematic of devices using solar cells for power supply^[89]; (h) structural diagram of fully degradable metal battery^[90]; (i) schematic of working principle of new-type bio-battery^[91]

相应区域血脑屏障的暂时性突破。由于暂时改变了内皮细胞间原有的紧密贴合,载体可被导入脑部^[83-84]。

无线方式不仅可以辅助实现“遗传”,在能量传输方面也起到了重要作用。

无线能量传输方式主要有两种,一种是利用植入式器件的自带电源(电池等)供电;另一种是植入式器件本身不带电源,而是通过无线接收空间中的电场、磁场或电磁场能量,这种能量传输方式类似于无线充电方式。二者的区别在于前者的能量收发同步,而后者在接收端增加了能量收集装置。将植入式器件从空间中接收能量的方式分为无辐射耦合传输方式和辐射场耦合传输方式,前者又可分为线圈耦合、电容耦合和磁共振耦合三类方式,后者又可分为定向射频(RF)能量传递方式和非定向 RF 能量传递方式^[85]。

下面将对两种无线能量传输方式分别进行介绍。

5.2.1 自带电源能量供给

直接在接收端上连接电源可以实现自供电,常规电源包括电池、超级电容等。超级电容的储能为物理过程,功率特性较好,可实现大电流快速充放电,充放电次数较多^[86];电池储能为化学反应过程,能量密度较高。现多用电池为植入式器件供电,电池以尺寸小容量大为优。采用可充电聚合物锂电池可实现对红外接收端的能量控制^[87];此外,还可以采用纸电池等轻薄材料进行供电,其工作电压可达 3 V,容量约为 20 mAh^[88](1 A·h=3.6 kC)。

利用太阳能电池进行供电,不需更换电池或对电池进行充电,如图 6(f)、(g)所示,这适合于植入式器件的供电,在 RF 接收端采用太阳能电池进

行供电,可辅助刺激的实施^[89]。

使用金属材料 Mg、W、Fe、Mo 等作为正负极,利用生物组织液作为电解液,制备成可完全降解的一次性原电池,如图 6(h)所示。虽然该原电池与生物体有良好的相容性,但其供电时间较短,能量密度与材料用量直接相关,效率远低于常规锂电池的^[90],因此很难直接应用于可植入式器件的供电。

新型生物电池对生物体的损害小,如果其电压和能量密度可以达到要求,将是一种良好的能源。生物电池可用葡萄糖等糖类和相应嗜糖酶为阳极,以普鲁士蓝、胆红素等为阴极,以碳纸为隔离材料^[91]。利用血液中糖分发电制成的燃料电池可直接从生物体中获取能量,如图 6(i)所示,这种供能方式具有良好的应用前景^[92],2012 年,日本科学家研究出一种能感知糖分的 LED,LED 的闪光速度随糖分的浓度发生相应变化^[93]。这些都为心脏起搏器、血糖监测仪等的供能提供了解决思路。

除外加电源外,还可采用生物自身热能、机械能发电以对植入式器件进行供能,主要包括热电和压电两种方式,可分别实现生物体热能和机械能向电能的转化。Strasser 等^[94]利用多晶硅衬底上的热释电材料获取热能,该方法易于与电子电路集成,可获得微瓦级能量,如图 7(a)所示。Lu 等^[95]在硅衬底上的压电陶瓷上覆盖聚酰亚胺膜,制成了超薄可弯折的器件并贴在心脏表面获能,获得的峰峰值电压为 3 V,如图 7(b)所示。Guido 等^[96]利用皮肤的褶皱和伸展对氮化铝(AlN)薄膜压电性质的改变实现了人体运动能量的获取,如图 7(c)所示,实验测得的峰峰值约为 0.7 V。

利用生物体的自身能量发电可以解决供电量不足等问题,但目前获取的生物体能量多转换为电压,通过导线引出,导线可能过长,也可能对生物体组织造成损害。另外,利用生物体不同部位发电的原理不同,其产生的电压信号也存在差异,对信号进行处理并应用也是较大的挑战。

5.2.2 外场能量供给

本小节对无辐射耦合传输方式(电感耦合、电容耦合和磁共振耦合)和辐射场耦合传输方式(定向 RF 能量传递和非定向 RF 能量传递)进行了详细说明。

部分可植入式器件采用线圈耦合的方式供能,生物体必须位于相应的能量供应区域才可进行能量接收,能量供应平台在一定程度上会对生物体的活动造成限制,如图 7(d)所示,通过记录 LED 的亮度可以评估供能平台内能量的变化^[97]。

也有部分可植入式器件采用电容耦合的方式进行能量传输, Park 等^[98-100]深入研究了利用柔性绕制的导线接收电磁波能量或实现通信功能,详细分析了线圈导线的绕制方式对信号接收的影响,蜿蜒绕制的导线单元等效为电容,如图 7(e)所示,在接收能量的同时起到选频的作用,从而实现以不同频率控制不同颜色的 LED 发光,后接阻抗匹配电路使接收能量最大化,整流电路和放大器使 LED 供能充足,在笼子周围绕制天线作为发射端,如图 7(f)所示。采用电容耦合的能量供应方式时,线圈的品质因数一般可以较低。

此外,还可以采用磁共振耦合的方式供能,比如线圈与电容相连接可起到调节共振频率的作用,当接收频率调节到合适值时,可以实现对不同频率电磁波的接收;线圈的共振频率一般在兆赫兹量级, Shin 等^[102]采用这种方式实现了对不同颜色 LED 的控制,线圈的谐振频率为 13.56 MHz,后接电容进行阻抗匹配,利用肖特基二极管进行整流,为 LED 提供合适的电流。采用磁共振耦合供能方式比直接采用电容耦合具有更远的工作距离,其能量利用效率比 RF 辐射方式的高。采用磁共振耦合方式时,线圈的品质因数应尽量高。

Assawaworrarit 等^[103]对通过线圈耦合接收能量的方式进行了理论分析,在收发端共振频率接近的前提下,利用不同于以往的分析方法,构建了时间反演对称系统,源端的非线性饱和增益由源振荡所含的能量决定,利用激光理论求稳态解并进行了相关分析;提出了在 1 m 范围无损耗传输能量的方案,并进行了实验验证,其实现关键在于源端添加的增益饱和模块,该模块由电压放大器和反馈电阻构成,确保了电路工作在饱和状态。在接收端负载为 LED 的情况下,不同于传统电路,当该系统在源端和接收端距离为 1 m 以内时,可以保证亮度恒定不变,整个系统的效率与运放效率和传输效率的乘积成正比,可以通过减小寄生电容进一步提高系统效率。

定向 RF 能量传递方式需要确定接收端位置以进行定向能量辐射^[85],而器件植入生物体后会跟随生物体运动,该种方式很难对准接收端位置,因此较少采用。

此外,还可以采用非定向的 RF 方式进行能量传递,在文献[89]中,与植入式器件相连的部分利用天线接收 RF 信号,进而通过匹配电路处理,驱动 4 个微型蓝光 LED 发光,实现了对神经元的光刺激,如图 7(g)、(h)所示。

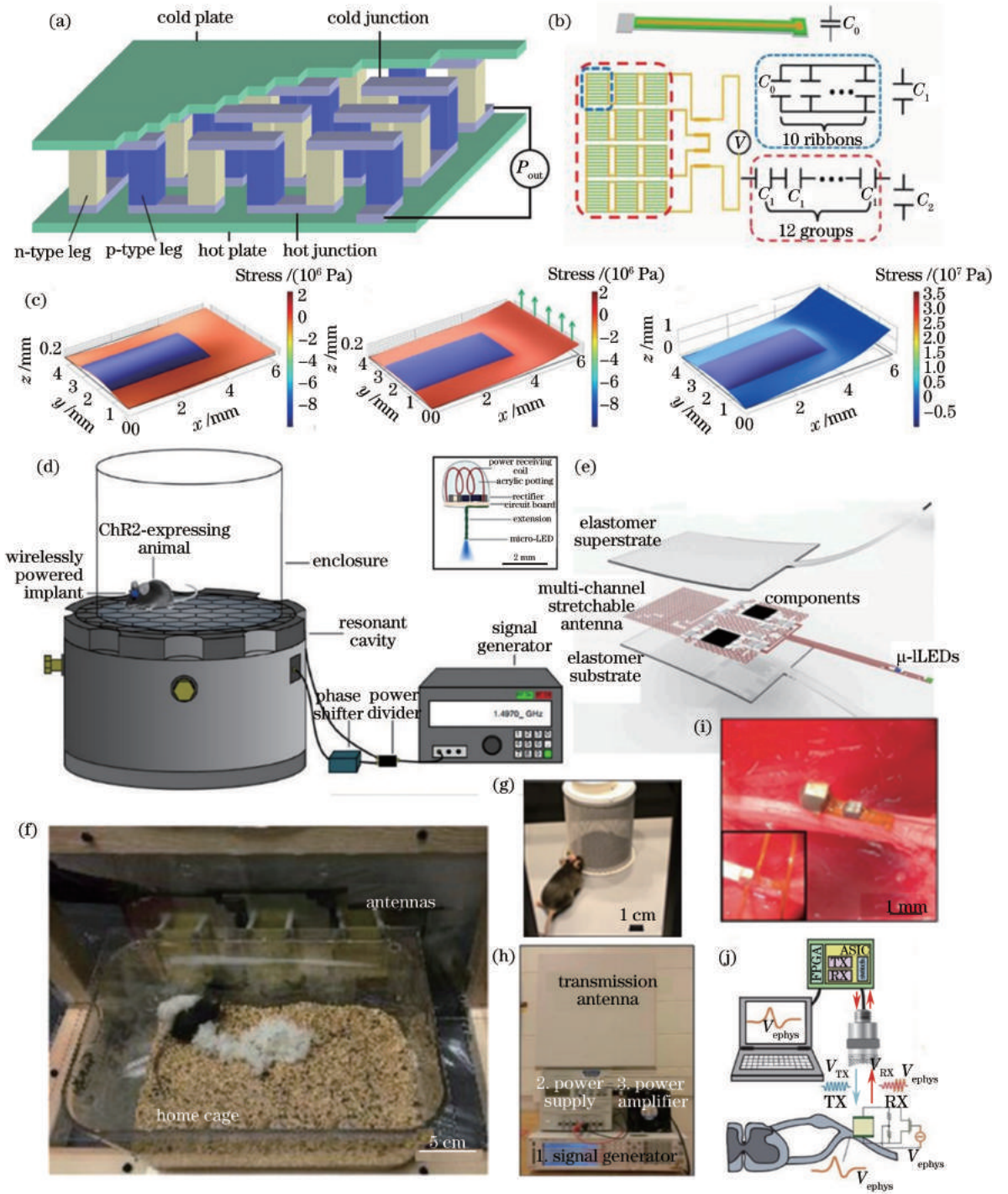


图 7 能量传输装置图(二)。(a)热电器件工作原理的示意图^[94]；(b)从心脏获取能量的压电器件工作原理示意图^[95]；(c)从皮肤获取能量压电器件的形变示意图^[96]；(d)线圈耦合装置示意图^[97]；(e)电容耦合接收端结构示意图^[98]；(f)电容耦合装置照片^[98]；(g)利用太阳能电池进行供电的器件示意图^[89]；(h)非定向的 RF 能量传输装置^[89]；(i)neuron dust 示意图^[101]；(j)利用超声传递信息能量装置的结构图^[101]

Fig. 7 Devices 2 for energy transmission. (a) Schematic of working principle of thermoelectric device^[94] ; (b) schematic of working principle of piezoelectric device getting energy from heart^[95] ; (c) schematic of deformation of piezoelectric devices getting energy from skin^[96] ; (d) schematic of coil coupling device^[97] ; (e) structural diagram of capacitive coupling receiver^[98] ; (f) photograph of capacitive coupling device^[98] ; (g) schematic of device using solar cells for power supply^[89] ; (h) photograph of non-directional RF energy transmission device^[89] ; (i) schematic of neuron dust^[101] ; (j) structural diagram of device using ultrasonic for energy and information transmission^[101]

常用的无线充电方式包括气 (Qi)、无线充电联盟 (WPC)、电力事务联盟 (PMA) 和无线能源联盟 (A4WP) 等^[85], 主要利用电磁感应、无线电波及共振原理。但其属于近场作用, 工作距离较短, 生物体正常活动时很难保证作用距离, 因此目前利用这些无线充电方式对植入式器件进行充电并没有优势。

采用超声进行能量的传输与生物体信息的反馈也是一种方式, 超声波在水中的波速小于光速, 因此同频率的超声波波长比光的更短, 超声波比无线电波具有更高的空间分辨率, 神经尘粒则通过接收和反馈超声信号实现其附着组织的肌电信号与神经电信号的探测^[101], 如图 7(i)、(j) 所示。

部分装置采用更高频率辐射来传输能量, 如采用红外进行能量传输^[87], 对 3 个 LED 进行控制, 接收端

采用电池供电, 通过将接收信号进行转化实现对 LED 点亮时间、脉冲频率及脉宽的控制。由于一些射频芯片可以工作在相应频段, 因此可以利用该类芯片控制 LED 的发光以及进行数据读取等操作^[104]。

部分装置的能量接收采用多种方式的结合, 通过不同的方式进行能量和光刺激信号的传输。Wentz 等^[105] 通过带有接收天线的能量模块接收下方无线能量传输平台供给的能量, 该部分与整流和限压电路结合在一起, 构成能量模块; 无线信号由电脑端发射, 并由无线晶片组构成的无线电模块接收。

5.3 信息传递方式对比

将前述各种信息能量传递方式的作用原理、性能参数等进行对比总结, 见表 1。可以看出, 各类传输方式各具优势, 也都存在改进的地方。

表 1 能量信息传输方式汇总表

Table 1 Summary of transmission modes for energy and information

Method	Characteristic	Advantage	Disadvantage	Reference
Optical fibers	Multisite stimulation and recording, fiber arrays for high spatiotemporal resolution	Adjustable intensity, low loss, anti-interference, real-time detection	Wired connection, restriction of activities	[3,13,75-82]
Non-radiative electromagnetic field	1.5 GHz, cylindrical resonator	No effect to activities, real-time control	Restriction of activity range, uneven intensity	[97]
Radiative electromagnetic field	Available combination with battery, RF band (13.56 MHz, 2.4 GHz, etc.), RF cavity volume of 0.03 m ³	No effect to activities, flexible control	Poor stability, high loss	[89,98,102]
Infrared	Available combination with battery, transmission distance of about 10 m	Multi-channel real-time control, no effect to activities	Light dependency, influences from light source	[87]
Photovoltaics	Ambient light for energy, multiple cells in series for higher voltages	Sustainable power, no effect to activities	Light dependency, influences from light source	[89]
Super capacitors	Physical energy storage, voltages of 1.2-3.5 V and related to electrolyte	High output power, high current, repeatable charge and discharge	Low power density	[86]
Degradable battery	Chemical reaction, power density related to material, metal electrodes, electrolyte of tissue fluid	Completely degradable, biocompatible	Low power density, one-time use	[90]
Biological battery	Electrodes of biomolecules, power density of $\mu\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ level, current density of $\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$ level	Biocompatible	Low voltage	[91-93]
Thermoelectrics	Thermal energy to electrical energy, power density of $\mu\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ level	Self-powered	Low power, toxicity	[94]
Piezoelectrics	Mechanical energy to electrical energy	Self-powered	Poor biocompatibility, toxicity, difficult to integrate	[95-96]

Note: Frequencies are approximate value, related to systems and image pixels.

6 植入式光电子设备的应用

第四、五节介绍了用于植入式设备的微型光电子器件的制造、集成、互联、封装以及能量传输的各种方法。完成这些任务后,植入式设备已基本成型,学者们可以将这些设备用于各种生物医疗应用中,如生理信号检测、生物荧光探测与成像、光遗传学应用等。本节将主要从这三个方面介绍植入式光电子设备的应用。

6.1 生理信号检测

进入 21 世纪,高血糖、高血压等慢性疾病对现代人类健康和生活质量的影响越来越严重。这些疾病的诊断和治疗要求实现对血糖、血压等生理信号的精确检测,可以借助植入式光电子器件来实现。

6.1.1 血糖检测

血糖的检测是当前生物医疗领域最重要的任务之一。一方面,大量血液检查与之相关^[106]。另一方面,全球已有几亿人患上了糖尿病^[107],检测血糖成为患者生活的必要行为。目前,大部分植入式葡萄糖传感器使用电化学感测方案,利用酶如葡萄糖氧化酶(GOD)或葡萄糖脱氢酶(GDH)^[108-111],通过酶催化反应检测葡萄糖。这种电化学方法最成熟^[106],但也有缺点,如在体内不够稳定,在低葡萄糖浓度中准确性差,并且这些酶的活性是氧依赖性的^[112]。而光学方法可能成为有效的替代方法,并且能够减少植入部位结垢和炎症的发生^[113]。体内葡萄糖感测的光学方法主要有吸收光谱法和荧光检测法。

已有一些通过测量吸收光谱来计算血糖浓度的方法^[114-118],但大都是在体外使用复杂的光谱测量和数据处理系统进行检测。Animas 公司在先前的报道中介绍了基于近红外吸收光谱测量血糖的完全植入式葡萄糖传感器^[119]。如图 8(a)所示,植入的传感器包括耦合到光纤的半导体光源阵列和穿过血管壁的传感器头。微芯片使用部分最小二乘法和多重线性回归(MULR)分析光谱来计算血糖浓度,并可以通过 RF 遥感将计算结果传输到患者的腕带显示单元中。在大量的体外测试中,此传感器与血糖仪的测试结果间有高相关性,相关系数为 0.94,在对狗进行的体内测试中,最低检测浓度达到了 13 mg/dL。高精度的血糖测量需要高性能的传感器和信号处理单元以及精密的拟合计算单元^[120],如图 8(b)所示,其中垂直腔表面的发射激光器(VCSEL)二极管阵列用于高功率窄单频发射,可提高灵敏度,提高测量的近红外(NIR)吸收光谱的信噪比;量子阱红

外(QWI)光电二极管用以接收光功率;前端跨阻放大器(TIA)用来放大光电二极管的电流;码分多址(CDMA)子系统用于噪声滤波,同时有配套的数模转换器(DAC)和模数转换器(ADC);外部 RF 读取单元中的人造神经网络(ANN),用拟合的方式测量全血基质中的葡萄糖。在利用商业组件建立的实验原型对牛血进行检测时,实现了更小的最低检测浓度(7.56 mg/dL)。但这种方法使用各种性能优良但结构复杂的组件构成传感器,以达到精确测量的目的,故各部分的微型化将变得更为困难。

基于荧光的葡萄糖检测方法已经取得了很多研究成果^[106,121-123],但大多数的研究重点是基于体内的荧光产生物质,而在体外使用大面积光源或激光进行照射,用复杂的光学系统检测荧光。体内荧光葡萄糖检测法通常检测间质液中的葡萄糖,其与血糖具有良好的相关性^[124]。用于荧光产生的荧光蛋白和用于长期植入的荧光生物传感器的小型电子平台可检测葡萄糖浓度等生理参数^[125]。如图 8(c)所示,传感器通过驱动激光二极管光源和光电晶体管检测器进行荧光激发和检测,信号被放大并经皮肤传输到个人移动设备上,以锂嵌入单元作为电源。荧光物质由两种荧光蛋白与分析物结合蛋白共价连接形成,其与葡萄糖的结合导致两种荧光强度的变化,荧光物质被固定在水凝胶中,并固定在可以充满间质液的测量室中。学者们使用模拟人类间质液进行了体外测试,初步证明了葡萄糖测量的能力;并将整个系统植入猪的皮肤下,证明了其通过生物组织仍可以进行正常的遥测传输。但此传感器的尺寸(长度 63 mm,直径 21 mm)较大,一部分原因在于荧光原理导致的结构复杂化。相比而言,使用更方便的是一种葡萄糖反应性荧光水凝胶微珠^[126],如图 8(d)所示。水凝胶为丙烯酰胺与葡萄糖敏感的荧光染料(苯基硼酸化合物 S-41)共聚形成的生物相容性聚合物。S-41 具有约 418 nm 的激发峰和约 480 nm 的发射峰,荧光强度随葡萄糖浓度的增大而增大。凝胶微珠在 62.5~1000 mg/dL 的生理葡萄糖浓度范围内显示出了高定量性和快速反应性。这种荧光水凝胶的生物相容性好,并且其荧光是单色激发和检测的,有助于传感器的微型化,预计将被广泛用于传感器的开发。如图 8(e)所示^[127],学者们在柔性聚酰亚胺基底上集成用来检测荧光的 CMOS 图像传感器,激发荧光的紫外(UV)LED 和过滤激发光的滤光器以构成传感器,荧光水凝胶嵌在核心器件上,利用不锈钢内管和聚酰亚胺外管保

持凝胶形状,聚酰亚胺外管上留有等间隔狭缝以引入葡萄糖。在体内实验中,传感器被植入大鼠耳朵皮肤下,可以观察葡萄糖浓度的变化。此传感器的直径只有 2 mm,极大程度地减轻了植入的创伤,这部分得益于葡萄糖荧光水凝胶。

这里介绍了几种基于吸收光谱法或荧光检测法的植入式光学葡萄糖传感器,可以发现,阻碍传感器微型化的主要因素是复杂的光发射和光接收器件以及信号处理系统。另外,传感器应用的光学方法或光学物质也影响着传感器的尺寸,简化的光学方法和使用方便的光学物质同样可以促进传感器的微型化。糖尿病治疗的最终解决方案是人造胰腺-闭环系统,其由可连续检测的葡萄糖传感器、胰岛素泵和通信链路组成,允许传感器控制泵的胰岛素输送^[119]。由微型光电子器件制成的植入式葡萄糖传感器的研发有望推动这种治疗系统的实现。

6.1.2 血压检测

高血压是困扰现代人类的又一大健康问题,预计到 2025 年,全球可能会有 15.6 亿人受到高血压的负面影响^[128]。长期连续的血压检测非常必要^[129]。血压测量最常见的方法是通过使用外部袖带或通过基于导管的系统来测量,但这些方法不允许长期连续测量,并且非侵入性的血压测量通常比侵入性方法更不准确和不稳定,而植入式血压传感器不会阻碍受试者的自由运动并且可以实现连续的血压测量^[130]。植入式血压传感器大多基于微型的压力传感器,可分为血管内和血管外配置,但血管内传感器可能增加血栓形成的风险,而血管外系统通常需要对动脉施加压力,导致血流变形和不可预测的影响^[131]。光学方法可以避免这些问题,测量血压的光学方法主要利用脉搏传播时间(PTT)与血压之间的相关性。

1955 年,Thomas^[132]首先描述了通过 PTT 测定血压的方法,PTT 通常定义为心血管系统中两个连续位置的动脉脉搏波到达的时间差。作为心室收缩指标的心电图(ECG)中的 R 峰值通常定义为脉搏的开始时间,光谱体积描记图(PPG)中的收缩期斜率的开始时间定义为停止时间,两者的时间差定义为 PTT^[131],如图 8(f)所示。PPG 是由光学探测器记录的动脉脉搏曲线,包含了动脉脉搏的形状和频率信息。测量和计算得到的 PTT 信号经过分析处理可拟合血压的变化。基于 PTT 原理测量血压可以使用一种安装在动脉上的植入式光学血压传感器^[131]。如图 8(g)所示,传感器在薄聚酰亚胺基板

上高度集成了 8 个 LED 和芯片级光电探测器,并加入了必要的滤光层,可通过两个生物相容的硅胶条固定在动脉血管上,以提供 PPG 信号。而 ECG 信号由外部控制单元测量。学者们在体内实验中将两个径向相对的传感器安装在家猪的颈动脉上,同时同一处进行反射和透射模式的测量,证明了传感器的平均偏差仅约为 67 Pa。

在研究中发现,PPG 信号不是必须在血管附近测量,由于 PPG 信号的振幅随着组织灌注而改变,但形状保持不变^[133],因此可以在皮下组织中测量,减轻植入带来的风险。首次从皮下测量 PPG 信号的植入式光学血压传感器^[134]如图 8(h)上图所示,传感器包含了红色(653 nm)和红外(941 nm)LED,用于检测反向散射光的光电二极管及其他相关电路,被封装在环氧树脂中。学者们将传感器植入狗的皮下组织中,证明了通过起搏机诱导的主动脉压的急剧变化和 PPG 波形之间的直接比例关系。此传感器只使用 PPG 信号来拟合血压的变化,是因为 PPG 信号也包含了脉搏波的各种信息。而皮下测量的 PPG 信号也可用于计算 PTT 信号以拟合血压,图 8(h)下图所示的植入式血压传感器就是基于这种方法^[135],此传感器的内部结构与文献^[134]中的传感器类似,可用来测量 PPG 信号,而 ECG 信号通过相同组织上的柔性可植入电极来测量。使用该传感器对羊进行的体内实验证明了 PTT 和血压之间的明确相关性,并且传感器的平均偏差约为 733 Pa,该传感器可以作为 B 级血压传感器。

目前的植入式光学血压传感器基本都通过 PPG 的测量来检测血压,进一步的微型化及测量精度的提高将成为未来主要的研究任务,而新的光学方法的研究也是必要的,这些将彻底改变植入式血压传感器的结构。

6.1.3 血氧检测

血液中的氧含量也与生理状况密切相关。检测血氧的先进装置一般为放置在患者皮肤上的脉搏型探针,但它们受到外部干扰的严重影响^[136]。检测血氧的光学方法与葡萄糖的类似,一般是基于吸收光谱的方法,使用 Beer Lambert 定律计算血氧浓度。可以使用特殊制造的生物相容性光纤来测量血氧浓度^[34],将光纤植入小鼠体内传递 560 nm 和 640 nm 的激发光并收集组织的散射光,利用两种波长下的吸光度计算相对的氧化和脱氧血红蛋白浓度。这种方法较为粗略,使用微型光电子器件制成的植入式传感器能进行更精确的测量。除了植入式

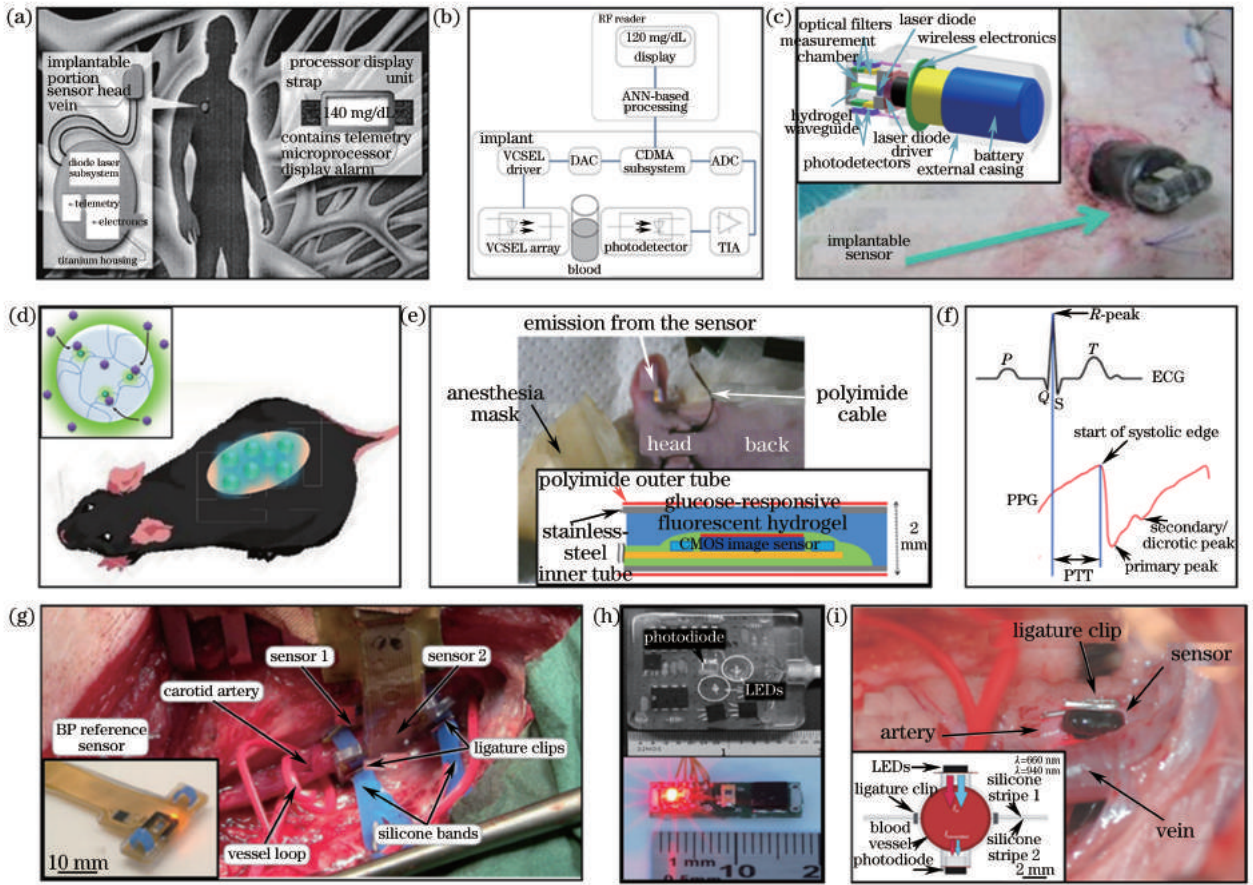


图 8 (a) Animas 公司开发的基于近红外吸收光谱测量血糖的植入式光学传感器示意图^[119]; (b) 高精度、高灵敏度的近红外光学血糖测量植入物的设计框图^[120]; (c) 长期植入式荧光生物传感器的小型化电子平台植入动物时的照片, 插图: 植入式电子平台的结构图^[120]; (d) 可用于植入式荧光葡萄糖传感器的葡萄糖反应性荧光水凝胶, 插图: 葡萄糖荧光水凝胶的示意图^[126]; (e) 使用葡萄糖荧光水凝胶的植入式光电葡萄糖传感器植入小鼠耳朵的照片, 插图: 传感器的结构图^[127]; (f) PTT 的定义图^[131]; (g) 两个径向相对的血管外光学血压传感器安装在猪动脉上的照片, 插图: 传感器的照片^[131]; (h) 皮下测量 PPG 信号的两种植入式传感器^[134-135]; (i) 血管外光学血氧传感器安装在猪颈动脉上的照片, 插图: 传感器的概念图^[17]

Fig. 8 (a) Schematic of implantable optical sensor developed by Animas for blood glucose measurement based on near-infrared absorption spectrum^[119]; (b) design block diagram of implantable near-infrared optical device for blood glucose measurement with high precision and high sensitivity^[120]; (c) photograph of miniature electronic platform for long-term implantable fluorescent biosensor, implanted in animals, inset: structural diagram of implantable electronic platform^[125]; (d) glucose reactive fluorescent hydrogels for implantable fluorescent glucose sensors, inset: schematic of glucose reactive fluorescent hydrogels^[126]; (e) photograph of implantable photoelectric glucose sensor using glucose fluorescent hydrogel, implanted in mouse ear, inset: structural diagram of sensor^[127]; (f) definition diagram of PTT^[131]; (g) photograph of two radially opposite extravascular optical blood pressure sensors mounted on pig's arteries, inset: photograph of sensor^[131]; (h) two kinds of implantable sensors for measuring PPG signals subcutaneously^[134-135]; (i) photograph of extravascular optical oxygen sensor mounted on pig's carotid artery, inset: conceptual diagram of sensor^[17]

的血压传感器, 血氧的测量也可以使用一种固定在血管上的血氧传感器^[17]。如图 8(i) 所示, 传感器由两个弹性硅胶条构成, 可以缠绕在动脉血管周围, 其中一个条带容纳两个 LED, 另一个条带容纳光电二极管, 光电子器件面对面对准, 实现对血液的光谱测

量。传感器在两个波长(660 nm 和 940 nm)上进行氧化和脱氧血红蛋白的测量计算。学者们将传感器放置在家猪的颈动脉周围进行实验, 展示了实时测量血氧的能力, 平均标准偏差约为 1%。此传感器表明当前检测血氧的光学方法已经达到了较高的水

平,但仍然需要进一步减小传感器植入对生物体造成的影响。

6.2 生物荧光探测与成像

在过去几十年的研究中,生物荧光探测与成像的方法帮助人们在一定程度上理解了生物体的组成结构和生理过程。小到各种生物分子,大到各种器官,都可以用荧光物质进行标记,然后用配套的光激发和光检测装置进行探测或成像。用于生物荧光探测与成像的方法也有很多种,其中较早开始应用的是通过从生物体内提取组织切片来进行探测与成像,或者以液体环境中的细胞为对象^[137],这种方法虽然可以很精确,但无法对活体进行研究。第二种方法可以使用系留的麻醉动物,通过体表开启的光学窗口以及外部的大型光源和复杂光学系统进行探测与成像^[138-143],能够得到高质量的结果,但无法长时间和在自由移动的动物中进行研究;也可以使用光纤进行光的传送和检测^[144-146]或者将光学系统小型化并制成携带式设备^[3,80-81],但光纤的弯曲刚度和携带式设备较大的重量又会对动物的运动产生阻碍;另外,还可以使用体表皮接近式的小型设备^[2,147],其问题是成像深度浅。这些方法的共同特点是实际光源和检测器都处于动物体外。第三种方法是使用微型光电子器件制成的植入式设备,该设备体积小且重量轻,可以在自由移动的动物中进行组织深处的荧光探测或成像,并且能够同时使用多个这样的设备进行多次植入以有效观测生理过程^[10]。

植入式荧光设备需要用微型化的光检测器来取代复杂的光学系统,对于荧光探测,可以使用光电二极管。一种专用于检测荧光染料 Cy5.5 的优化植入式荧光探测器^[148]如图 9(a)所示。由于 Cy5.5 的激发峰与发射峰十分接近,因此选择窄线宽的 VCSEL 作为激发源,检测器为大面积的空穴型-本征型-电子型(PIN)光电二极管,并加入了专为 Cy5.5 设计的带通滤光片。此探测器可以在体外以 100 nmol/L(100 μ L)的最低检测浓度检测 Cy5.5 分子,线性响应浓度高达 25 μ mol/L;在体内实验中,探测器能以 1 μ mol/L(50 μ L)的最低检测浓度检测 Cy5.5 分子。但对于更弱荧光的检测,此探测器会受到噪声的影响,为了更灵敏地检测荧光,学者们开发了更先进的探测器,可以避免动物运动引起的电气噪声^[4]。如图 9(b)所示,在原先探测器的基础上,加入了基于 CMOS 技术定制开发的读出集成电路(ROIC),可以放大并数字化原始电流传感器信号,克服噪声的副作用。将传感器植入小鼠背部进行连续

和动态的荧光探测,外部连接到多导体电缆,电缆终止于换向器以允许小鼠的自由移动;实验中传感器能以 2.5 nmol/L 的最低检测浓度检测荧光染料。

对于荧光成像,可以使用 CMOS 图像传感器代替外部成像系统。CMOS 图像传感器是一种以微小像素阵列为主体的成像装置,其中的每个像素可以输出模拟电压,该传感器在葡萄糖传感器中也被用到。Tokuda 等^[149-150]多年来致力于基于 CMOS 图像传感器的植入式设备的开发,并对 CMOS 图像传感器的设计开发和功能应用作了详细说明。他们主要开发植入式的荧光成像装置,如深部脑荧光成像装置^[151]。如图 9(c)所示,将整片 CMOS 图像传感器刻蚀成柄的形状,并在上面集成了光源 LED 和检测电位的电极以形成成像装置的主体。将其植入小鼠的海马体后,成功感测到了深脑中的光。他们还介绍了一种向脑组织提供均匀光照的成像方式^[152],将蓝光 LED 置于脑组织表面进行外照射,产生均匀的漫散射光,覆盖滤光片的 CMOS 图像传感器可以置于脑表面或者插入脑组织深处进行成像,如图 9(d)所示。他们在后来的研究中开发的成像装置可以分为平面型和针型两种,平面型通常置于组织表面以进行较大范围的成像,而针型通常插入组织深处进行成像。一种平面型装置如图 9(e)所示^[15],多个 LED 以 CMOS 图像传感器为中心固定,为了形成双重成像系统,同时开发了小鼠可以携带的小型转接板。在动物实验中,他们将两个平面型装置放置在小鼠的视觉皮层两侧,通过图像传感器观察到了小鼠眼睛进行光刺激时其视觉皮层的反应,并通过双重成像系统展示了视觉皮质的差异反应。一种针型装置如图 9(f)所示^[153],在较小的 CMOS 图像传感器两侧安装了 LED,小而薄的外形适于插入组织深处,能够在小鼠脑中 5 mm 深的部位得到清晰的荧光图像。为了同时在脑中多个区域进行荧光成像,他们连接多个设备形成成像系统,第一次将多个 CMOS 图像传感器应用于活体大脑^[154],如图 9(g)所示。CMOS 图像传感器与搭配的 LED 在聚酰亚胺基板上分布形成系统,而用 CMOS 芯片设计的成像系统能确保多个传感器同时由较少的引线驱动。他们将系统植入小鼠的大脑皮层,在对小鼠施加刺激时,在多个图像传感器中观察到了先后出现的荧光图像,证明这个系统可以从空间和时间上观察一系列的神经元活动。另外,这种装置的结构特性使得它可以加入其他更多的微型器件来制成多功能的可植入电子平台。如图 9(h)

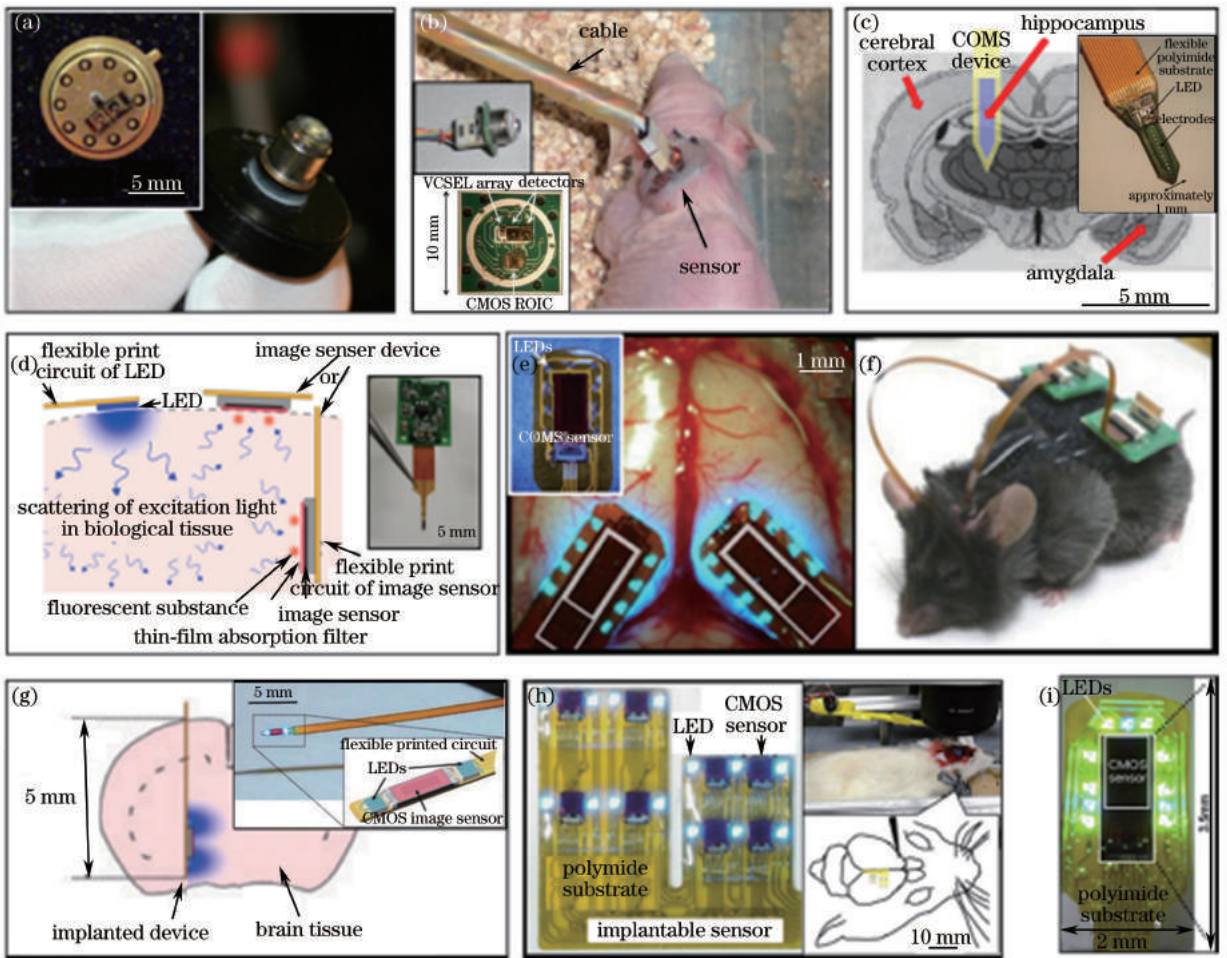


图 9 (a)使用 VCSEL 为激发源的可植入生物荧光探测器的照片,插图展示了荧光探测器的内部结构^[148]; (b)使用 CMOS ROIC 的精确可植入生物荧光探测器植入自由移动的小鼠的照片,插图:传感器的内部结构照片以及外观照片^[4]; (c)利用 CMOS 图像传感器的深部脑荧光成像装置植入小鼠脑的海马体内的照片,插图:柄状成像装置的照片^[151]; (d)脑组织外照射方法与脑表面/脑深部成像。插图:包含 CMOS 图像传感器的可植入成像装置^[152]; (e)插图:平面型可植入荧光成像装置的照片,左图:两个成像装置放置在小鼠视觉皮层两侧的照片,右图:由小鼠携带的双重成像系统^[15]; (f)针型可植入荧光成像装置插入深部脑组织的示意图,插图:针型成像装置的照片及结构图^[153]; (g)左图:可在脑中多区域成像的可植入荧光成像装置照片,右图:将成像装置植入小鼠脑中的照片,示意图显示了成像装置内 8 个 CMOS 图像传感器在脑中的分布^[154]; (h)包含 CMOS 图像传感器及两种颜色 LED 的多功能可植入平台^[155]

Fig. 9 (a) Photograph of implantable bio-luminescence detector using VCSEL as excitation source, inset: internal structure of fluorescence detector^[148]; (b) photograph of implantable bio-luminescence detectors using CMOS ROIC, implanted in free-moving mouse, inset: internal structure and appearance of sensor^[4]; (c) photograph of deep brain fluorescence imaging device using CMOS image sensor, implanted in hippocampus of mouse brain, inset: photograph of shank imaging device^[151]; (d) method of brain external illumination and brain surface/deep brain imaging, inset: implantable imaging device containing CMOS image sensor^[152]; (e) inset: photograph of flat implantable fluorescent imaging device, left: photograph of two imaging devices placed on both sides of mouse visual cortex, right: double imaging system carried by mouse^[15]; (f) schematic of needle implantable fluorescent imaging device inserted into deep brain tissue, inset: photo and structure of needle imaging device^[153]; (g) left: photograph of implantable fluorescent imaging devices that can image in multiple regions of brain, right: photograph of imaging device implanted in mouse brain, which shows distribution of 8 CMOS image sensors in imaging device^[154]; (h) multi-functional implantable platform with CMOS image sensor and two-color LEDs^[155]

所示^[155],将 CMOS 图像传感器,用于荧光激发的 8 个绿色 LED,以及用于局部光刺激的 3 个蓝色 LED

集成在一个装置中,通过一步植入手术即可进行多种实验研究。

使用微型光电子器件制成的植入式荧光探测或成像装置,以其微型化和方便植入的特点实现了更多生物体结构功能的研究方式,但是这牺牲了探测的灵敏度和成像的质量。性能更优良的微型光学装置的开发,以及精密复杂的光学系统的微型化,可能是植入式荧光探测和成像装置优化和实用化的两大途径。基于荧光的方法能够在不破坏组织的前提下实现高时空分辨率的观察和分析,使得植入式荧光设备的开发具有巨大的前景。

6.3 光遗传学应用

理解大脑的结构功能并设法加以控制,是生物医学研究领域中的一大挑战。基于穿透或表面安装电极的电刺激技术是用来刺激神经元以确定其功能的最传统手段^[156]。但电刺激无法有效地实现神经元的特异性兴奋和抑制^[157],且其混合热效应等不利因素会对组织健康产生影响^[158],而实现神经元的特异性兴奋和抑制对于神经系统复杂功能的研究至关重要,光遗传学这种新兴的研究方法能够满足这一要求。基于基因工程的光遗传学方法在神经元中引入光敏通道蛋白,通过光照实现高度靶向和精确控制的神经元刺激^[159]。

在光遗传学研究中,用于精确光传送的光源是关键组成部分之一。较早的光遗传学研究使用光纤系统向神经元传送光。“光遗传学之父”Deisseroth及其同事在研究中使用了一种基于光纤的光学神经接口^[13],如图 10(a)所示。这种接口使用立体定位方法植入插管导向器,不仅能传送病毒,而且还可以将光纤引导到相同的目标脑区域。实验中使用的光纤是可以与记录电极融合的通用元件,并通过连接器耦合到激光器或 LED。后来也有一些多功能且生物相容性好的特殊光纤或光波导被开发应用到光遗传学研究中,如一系列与柔软组织高度契合的光波导,结合了病毒传送、光传送和电记录三种功能的复合光纤^[7,31],以及用于大脑中任意三维位置光传送的光波导阵列^[160]。然而,光纤本身的弯曲刚度还是会不可避免地阻碍受试动物的自由运动,为了消除这种现象,一种特殊的光遗传学刺激器巧妙地将耦合到光纤的光源 LED 改为由受试动物携带^[161]。如图 10(b)所示,这种刺激器包括光纤-LED 耦合部分,控制刺激协议的微控制器,触发刺激的无线链路以及可充电的固态电池。整个装置可由小鼠头部携带,光纤部分被植入脑组织中传送光

辐照,无需与外部设备物理连接,小鼠的自由运动几乎不受限制。

更为先进的是将光源 LED 也植入脑组织中,对目标神经元直接传送光辐照,如将光刺激和电记录结合的光遗传学神经探针^[14]。如图 10(c)所示,聚酰亚胺基板上集成了光源 LED 和三个电记录用的微电极,可以减少植入物的数量,在光刺激的同时对神经元活动进行连续感测,这样可以利用基于大脑活动状态的定量反馈来动态调整刺激强度以进行反应性神经调节。此探针植入小鼠大脑后,集成的微电极可以提供更高的空间分辨率,提供有关细胞反应的更多信息。一种更为精密的超高时空分辨率的神经探针^[162]如图 10(d)所示。探针包含了四只柄,每只柄在其尖端集成了 3 个蓝光 LED 和 8 个记录电极。通过四只柄上的 12 个 LED 可以实现 4096 (2^{12})种光刺激组合,可以控制跨神经元网络的多神经元尖峰时序,还可以实现单个神经元的不同躯体-树突隔室的独立控制。

以上两种光遗传学神经探针通过柔软的电缆与外部设备连接,对受试动物的自由运动几乎没有影响,但完全无线的操作方式仍然是更为理想的。一种可无线操作的多功能探针^[8]如图 10(e)所示。安装在探针上的超薄多功能光电系统以多层格式进行配置,从上到下分别为用于电生理记录或电刺激的 Pt 微电极,可以测量 LED 光强并可以实现吸收、荧光和漫散射的基本光谱评估的微型无机光电探测器,并联的四个微型无机 LED,由 Pt 蛇形电阻器组成的精密温度微传感器或微加热器。系统可以与安装在小鼠头部的功率接收器连接而实现无线的短期的行为研究。这种设备的缺点在于无线功率接收器对小鼠施加了较大的负荷,而一种微型化的无线植入式探针可大幅减小小鼠的负荷^[97],如图 10(f)所示。探针使用具有六边形表面格子的铝谐振腔对植入物进行供能和控制,能量集中在格子所有位置上的小鼠,实现自我跟踪的功率传递。这种能量定位方式允许使用比常规电感系统更小的线圈来接收能量,使探针的重量减小到仅有几十毫克,并且可以完全植入组织中。光遗传学探针植入的身体部位也是需要考虑的因素,由于脑组织内部几乎不存在相对运动,因此可以使用硬质的探针;而脊髓和外周神经部位的组织是柔软的,且存在重复的相对运动,故需要柔软的光刺激器以避免对组织的损伤。脊髓和外周神经的光遗传学研究可以使用一种柔软的且可完全植入的光刺激器^[11],如图 10(g)所示。该光刺激

器微型化和柔软化的关键是通过相邻蛇形导线之间的电容耦合来接收射频能量的可拉伸天线,搭配聚酰亚胺和低模量硅氧烷弹性体的封装,这使得设备十分柔软,能适应解剖形状和自然运动,适于植入外周神经或脊髓部位,允许在更广泛的身体区域中以慢性方式进行实验。为了适应植入的部位,设备被制成两种形式:与外周神经直接接触的可拉伸膜片,以及插入脊髓硬膜外腔狭窄范围的柔性细丝。文献[97]中的设备从 RF 功率发射装置入手,实现了功率接收部分的微型化,而这种设备则是从功率接收部分入手,以特殊的形状实现微型化。

在光遗传学研究中,有时需要同时对多个位置进行光的传送,有一些特殊设计的光刺激器可以满足这样的需求,例如一种基于 CMOS 图像传感器的提供平面可寻址局部光刺激的可植入光遗传学平台^[163],如图 10(h)所示。这种光刺激器使用具有片上可寻址电流注入功能的 CMOS 图像传感器来操作 LED,去除了传统 CMOS 图像传感器的钝化层以暴露电流注入电极阵列,并将 CMOS 图像传感器与 LED 阵列使用倒装芯片结合技术进行结合。除了用于实现大脑中任意位置光传送的光波导阵列,微型 LED 也可用于制成类似的设备^[164],如图 10(i)所示,一维探针上集成了交替的黄色和蓝色 LED,并被封装在玻璃毛细管内,创建一维探针的二维阵列来形成三维 LED 阵列,通过设定程序,能够将适当强度和波长的光传送到脑内任意位置的靶神经元。

用于光遗传学研究的植入式光刺激器在高性能和多功能两个方面都得到了发展和改进。最近的一项研究展示了一种具有完整闭环系统的光遗传学应用^[165]。如图 10(j)所示,此应用使用智能手机辅助半自动治疗小鼠的糖尿病,无线控制植入糖尿病小鼠的光学工程细胞来调节激素的产生,并加入了蓝牙血糖计形成完整的闭环系统。这项应用中使用的不是光敏感的通道蛋白,而是一种与激素产生有关的光敏感的酶。表达了这种光敏蛋白的工程细胞与 LED 一起被加入水凝胶胶囊中而被植入体内,可以受控释放激素。类似的闭环系统是未来光遗传学应用的理想形式。

值得一提的是,电刺激方法虽然有一些缺点,但已经发展得较为成熟,而植入式的光电子器件也可以用于电刺激方法中,如视网膜假体应用。一些失明症状是由于视网膜中的感光细胞坏死,而视网膜内层的神经元可能是正常的,视网膜假体方法通过

电刺激内层的神经元实现视力的恢复^[166],使用的植入式光电子器件还能起到代替感光细胞的作用。例如一种基于 CMOS 微芯片的植入式刺激器^[16],如图 10(k)所示,称为“单元芯片”的小尺寸 CMOS 刺激器排列在柔性基板上,单元芯片具有片上刺激器和光感测电路,可以实现基于图像的多点图案化刺激。外部设备的加入可以帮助植入的刺激器更好地实现功能,后来报道的一种植入式刺激器还可以通过脉冲 NIR 光将图像投射到刺激器上的视频护目镜上^[166],如图 10(l)所示,刺激器为由像素组成的阵列系统,每个像素包含接收光的光电二极管和与之连接的刺激电极,结构单位分为单光电二极管和三光电二极管两种构型。这些视网膜假体能以较高的分辨率刺激视网膜的内层神经元,将很快被应用在临床治疗中,为失明患者恢复视力。

6.4 小 结

第六节介绍了学者们使用微型光电子器件,在生理信号检测、生物荧光探测与成像、光遗传学应用三类研究中开发的各有特点的植入式设备。在光遗传学应用中,微型光电子器件已经成为主要的结构部件;凭借着小体积和光学原理的优势,随着制造技术的进步,微型光电子器件也将在其他生物医疗领域中发挥更重要的作用。

7 展 望

尽管植入式光电子设备的开发已经取得了很多突破性进展,但技术挑战仍然是众多的,任意一种不合理的技术都有可能导致设备效率低下或功能错误,甚至引起组织的炎症或毒性反应^[113]。并且,目前大多数的植入式光电子设备还局限于动物研究,人类临床应用设备的开发还处于起步阶段。

微型化仍然是长期的追求之一^[167]。当前,许多功能无法借助植入式光电子设备在生物体内实现,而已经实现的功能往往又以光学性能的牺牲为代价,这种矛盾主要还是源于尺寸的限制。微型化技术将会突破这种限制,在目前看来体积庞大的复杂精密系统在未来完全有可能以微型设备的形式被植入体内。

在微型化进程中已经取得重大突破的是半导体电子器件,如微型 LED 和微型 PD,除了极小的体积,还具有寿命长、稳定性好等特点。目前,用于体内植入应用的大多数是无机半导体器件^[1],而满足了可持续发展要求的有机半导体器件也渐渐引起了人们的关注^[168]。相比于无机半导体器件通过特殊

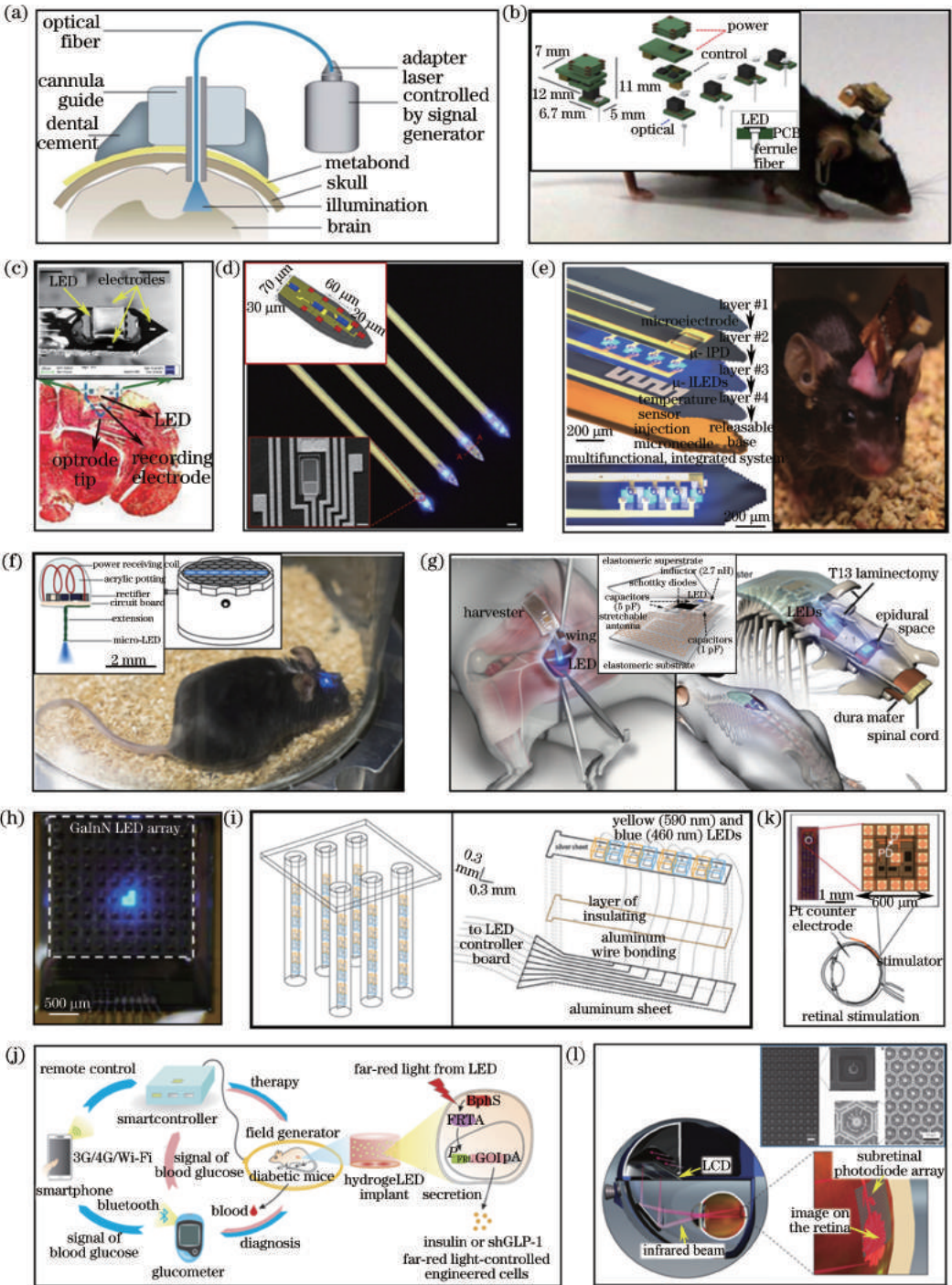


图 10 (a)较早的光遗传学研究中使用的插管导向器的光纤导光系统的示意图^[13]; (b)采用光纤-LED耦合结构的可植入光遗传学刺激器将光纤部分植入小鼠脑中的照片,插图:光刺激器的各部分结构图及整体结构图^[161]; (c)LED光源与微电极集成的神经探针插入脑组织的示意图,插图:探针的扫描电镜(SEM)图,比例尺 $400\ \mu\text{m}$ ^[14]; (d)高时空分辨率的光刺激和电记录结合的综合神经探针的显微照片,比例尺 $70\ \mu\text{m}$,插图:(上)探针单个柄尖端的结构图,(下)探针上布线的SEM图,比例尺 $6\ \mu\text{m}$ ^[162]; (e)左图:可注射的多功能光遗传学探针结构图,右图:连接外部RF功率接收器的探针植入自由移动的小鼠脑中的照片^[8]; (f)植入了微型化无线光遗传学探针的自由移动的小鼠在功率发射装置内的照片,插图:微型探针及功率发射装置的示意图^[97]; (g)无线微型柔性光遗传学系统,膜片型系统植入小鼠坐骨神经部位(左)和细丝型系统植入小鼠脊髓硬膜外腔(右)的示意图,插图:柔性系统的内部结构图^[11]; (h)利用CMOS图像传感器的可提供平面可寻址局部光刺激的植入式光遗传学平台的照片^[163]; (i)左图:可向脑中任意3D位置传输光的可植入光学假体示意图,右图:单个一维探针的示意图^[164]; (j)智能手机控制的光遗传学血糖监测及药物治疗系

统的示意图^[165]; (k) 基于 CMOS 微芯片的视网膜刺激器的示意图及在眼中植入刺激器的示意图^[16]; (l) 包含外部光传输装置的基于微型光电二极管阵列的视网膜刺激器示意图, 插图: 单/三光电二极管构型的阵列的结构图^[166]

Fig. 10 (a) Schematic of fiber guide system based on cannula guide in earlier optogenetics research^[133]; (b) photograph of fiber-LED-coupled implantable optogenetics stimulator, with fiber implanted into mouse brain, inset: each part and overall structure of stimulator^[161]; (c) schematic of nerve probe with integrated LED light source and microelectrode, implanted into brain tissue, inset: SEM of probe, scale of $400\ \mu\text{m}$ ^[14]; (d) microscope image of complex neuro-probe by combining electrical recording and light stimulation with high spatial-temporal resolution, scale of $70\ \mu\text{m}$, inset: (top) structure of tip of one handle, (bottom) SEM image of interconnection of probe, scale of $6\ \mu\text{m}$ ^[162]; (e) left: structural diagram of injectable multifunctional optogenetics probe, right: photograph of probe for connecting an external RF power receiver implanted into brain of free-moving mouse^[8]; (f) photograph in power launcher of free-moving mouse with miniature wireless optogenetics probe implanted, inset: schematic of micro probe and power launcher^[97]; (g) wireless miniature flexible optogenetics system, schematic of membrane system implanted in mouse sciatic nerve site (left) and filamentous system implanted in mouse spinal epidural (right), inset: internal structure of flexible system^[11]; (h) photograph of implantable optogenetics platform that provides planar addressable localized light stimulation using CMOS image sensor^[163]; (i) left: schematic of implantable optical prosthesis that can transmit light to any 3D position in brain, right: schematic of single one-dimensional probe^[164]; (j) schematic of blood glucose monitoring and drug treatment optogenetics system controlled by smart phone^[165]; (k) schematic of retina stimulator based on CMOS microchip and implanting stimulator in eye^[16]; (l) schematic of retinal stimulator based on micro photodiode array containing external light transmission device, inset: structural diagram of array of single/ riple photodiode configurations^[166]

的组装方法制成柔性可拉伸的形式, 有机半导体器件本身就具有这种属性, 故也具有用于植入式光电子设备的开发潜力。但是, 有机半导体器件对水和氧非常敏感, 并且非相容性有机组分的泄漏可能对组织产生潜在的毒性^[169], 故有机半导体器件通常用在可穿戴设备中^[170], 很少植入体内。这些问题的解决将主要寄托于材料科学的发展。

不同于以动物作为受试者的实验研究, 人类临床应用的植入式光电子设备需要更多地考虑使用者的舒适程度。为了满足这一需求, 除了对设备微型化有更高的要求, 能量供给方式也要尽量采用完全无线的方式。但植入式固态电池的加入会阻碍设备的微型化, 而满足动物组织植入深度的外场传输又不一定满足人类组织植入深度的要求, 这些技术还需要更多的改进。未来更为理想的方式是植入式设备利用生物体内的能量实现自我驱动^[171], 这种方式在第五节中也有介绍。人类体内蕴含的能量比大多数动物的更丰富, 能高效利用这些能量的植入式设备将更适合于人类临床引用。最为直接的方法是利用生物组织发出的光作为光源, 即存储的化学能转变为光能^[172], 该光源是完全生物相容的天然弱光源。也可利用生物体内其他能量为电子器件进行供电, 如生物热能、生物化学能、生物机械能。实现生物能高效且安全的利用, 也许会成为植入式电子设备与有机生命体完全融合的关键。

人类临床应用对植入式光电子设备的生物相容性的要求也远远高于动物实验的。对于材料而言, 生物相容性不仅要求无细胞毒性和最小的健康风险, 而且还要求材料的生物功能可以使设备能够在植入位置执行所需功能^[173]。对于封装而言, 无毒性和密封性是基本要求, 用于长期植入的设备还需要使用抗腐蚀性和高稳定性的封装方式。另外, 无论是设备的内部单元还是外部封装, 都可以用生物可降解或生物可吸收材料制成, 更为先进的材料甚至能以受控的方式完全溶解, 并且在浸入生物流体中具有可编程的溶解速率^[6]。

此外, 植入式光电子设备还有许多方面需要改进, 例如更人性化的植入方式, 应该以完全无痛为目标。新时代的医疗方式可以向完全的个性化医疗迈进, 个性化医疗以个人的基因组、蛋白质组等信息为基础来设计治疗方案^[174], 其进步与生物医疗设备新技术的发展是密不可分的^[44], 而植入式光电子设备可以结合基因工程的方法、生物荧光的方法以及各种体内物质的检测方法, 来完成个性化医疗的各部分任务, 从而更有效地进行疾病的诊断和治疗, 并改善人们的健康状况。

8 结束语

系统地描述了由无源器件和有源器件构成的植入式光电子设备的研发。各种光波导无源器件的形

状大同小异,而制造材料的不同决定着性能的差异,新材料的研究会在较长时间内作为光波导器件开发的主要任务。另外,微型化制造技术的进步也使得复合结构被引入植入式光波导器件中,从而集成多种功能,未来的光波导器件可能会具有更精密的内部结构。分别对硅系材料、氮化镓系材料和砷化镓系材料的薄膜化工艺进行了详细介绍,以工艺缺陷的改进为思路,引出具有各方面优点的集成和互联工艺,并根据器件本身和生物组织的需求概括了常用的封装工艺,而这些工艺的产生都是来源于植入应用对光电电子设备的尺寸、机械性质以及生物相容性等方面的要求。介绍的不同能量传输方式各有优点,但随着技术的进步,完全无线传输方式的缺陷将会被克服,无线的传输方式可能会取代有线的传输方式,新技术也会随之产生,如植入式的超微型可充电电池与几乎不受距离和干扰影响的外场充能系统的结合。介绍了基于各种不同光学原理的植入式光电电子设备,使用了各种不同的结构部件,适用于各种不同的研究和应用场合,其中也用到一些性能优良的器件,如 VCSEL,其窄发射光谱适用于高灵敏度和高精确度的感测,还有 CMOS 图像传感器,凭借着高度集成的结构和强大的功能,不仅可以用于植入式荧光成像设备,还可以通过优化在其他应用中发挥作用,而这两种器件是复杂精密的光激发和光检测设备微型化的典范。最后,对植入式光电电子设备的未来发展进行了分析,总结了在研究和开发过程中,特别是将植入式设备推广至人类临床应用时面临的挑战。

参 考 文 献

[1] Humar M, Kwok S J, Choi M, *et al.* Toward biomaterial-based implantable photonic devices [J]. *Nanophotonics*, 2017, 6(2): 414-434.

[2] Parashurama N, O'Sullivan T D, de La Zerda A, *et al.* Continuous sensing of tumor-targeted molecular probes with a vertical cavity surface emitting laser-based biosensor [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(11): 345-352.

[3] Flusberg B A, Nimmerjahn A, Cocker E D, *et al.* High-speed, miniaturized fluorescence microscopy in freely moving mice [J]. *Nature Methods*, 2008, 5(11): 935-938.

[4] O'Sullivan T D, Heitz R T, Parashurama N, *et al.* Real-time, continuous, fluorescence sensing in a freely-moving subject with an implanted hybrid VCSEL/CMOS biosensor [J]. *Biomedical Optics*

Express, 2013, 4(8): 1332-1341.

[5] Bellis S, Jackson J C, Mathewson A. Towards a disposable *in vivo* miniature implantable fluorescence detector [C]. SPIE, 2006, 6083: 60830N.

[6] Rogers J A. Electronics for the human body [J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2015, 313(6): 561-562.

[7] Park S, Guo Y, Jia X, *et al.* One-step optogenetics with multifunctional flexible polymer fibers [J]. *Nature Neuroscience*, 2017, 20(4): 612-619.

[8] Kim T I, Bruchas M R. Injectable, cellular-scale optoelectronics with applications for wireless optogenetics [J]. *Science*, 2013, 340(6129): 211-216.

[9] Ko H C, Stoykovich M P, Song J, *et al.* A hemispherical electronic eye camera based on compressible silicon optoelectronics [J]. *Nature*, 2008, 454(7205): 748-753.

[10] Ohta J, Ohta Y, Takehara H, *et al.* Implantable microimaging device for observing brain activities of rodents [J]. *Proceedings of the IEEE*, 2017, 105(1): 158-166.

[11] Park S I, Brenner D S, Shin G, *et al.* Soft, stretchable, fully implantable miniaturized optoelectronic systems for wireless optogenetics [J]. *Nature Biotechnology*, 2015, 33(12): 1280-1286.

[12] Live Well Magazine. Human brain [EB/OL]. (2013-1-22) [2017-10-23]. <http://www.livewellmagazine.org/mmc-offers-new-minimally-invasive-procedure-to-treat-large-aneurysms/human-brain/>.

[13] Zhang F, Gradinaru V, Adamantidis A, *et al.* Optogenetic interrogation of neural circuits: technology for probing mammalian brain structures [J]. *Nature protocols*, 2010, 5(3): 439-456.

[14] Cao H, Gu L, Mohanty S K, *et al.* An integrated μ LED optrode for optogenetic stimulation and electrical recording [J]. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 2013, 60(1): 225-229.

[15] Kobayashi T, Motoyama M, Masuda H, *et al.* Novel implantable imaging system for enabling simultaneous multiplanar and multipoint analysis for fluorescence potentiometry in the visual cortex [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2012, 38(1): 321-330.

[16] Tokuda T, Hiyama K, Sawamura S, *et al.* CMOS-based multichip networked flexible retinal stimulator designed for image-based retinal prosthesis [J]. *IEEE Transactions on Electron Devices*, 2009, 56(11): 2577-2585.

- [17] Bingger P, Fiala J, Seifert A, *et al.* *In vivo* monitoring of blood oxygenation using an implantable MEMS-based sensor [C]. IEEE 23rd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), 2010: 1031-1034.
- [18] Keiser G. Optical fiber communications [M]. New York: John Wiley & Sons, 2003.
- [19] Jacques S L. Corrigendum: optical properties of biological tissues: a review [J]. Physics in Medicine and Biology, 2013, 58(14): 5007-5008.
- [20] Deisseroth K. Optogenetics [J]. Nature Methods, 2011, 8(1): 26-29.
- [21] Gradinaru V, Mogri M, Thompson K R, *et al.* Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry [J]. Science, 2009, 324(5925): 354-359.
- [22] Sparta D R, Stamatakis A M, Phillips J L, *et al.* Construction of implantable optical fibers for long-term optogenetic manipulation of neural circuits [J]. Nature Protocols, 2011, 7(1): 12-23.
- [23] Deisseroth Lab. Frontrat [EB/OL]. (2015-4-14) [2017-9-5]. <https://web.stanford.edu/group/dlab/media/layout/frontrat.png>.
- [24] Pisanello F, Sileo L, Oldenburg I A, *et al.* Multipoint-emitting optical fibers for spatially addressable *in vivo* optogenetics [J]. Neuron, 2014, 82(6): 1245-1254.
- [25] Chen Q, Cichon J, Wang W, *et al.* Imaging neural activity using Thy1-GCaMP transgenic mice [J]. Neuron, 2012, 76(2): 297-308.
- [26] Gunaydin L A, Grosenick L, Finkelstein J C, *et al.* Natural neural projection dynamics underlying social behavior [J]. Cell, 2014, 157(7): 1535-1551.
- [27] Sridharan A, Rajan S D, Muthuswamy J. Long-term changes in the material properties of brain tissue at the implant-tissue interface [J]. Journal of Neural Engineering, 2013, 10(6): 066001.
- [28] Grosenick L, Marshel J H, Deisseroth K. Closed-loop and activity-guided optogenetic control [J]. Neuron, 2015, 86(1): 106-139.
- [29] Gilletti A, Muthuswamy J. Brain micromotion around implants in the rodent somatosensory cortex [J]. Journal of Neural Engineering, 2006, 3(3): 189-195.
- [30] Canales A, Jia X, Froriep U P, *et al.* Multifunctional fibers for simultaneous optical, electrical and chemical interrogation of neural circuits *in vivo* [J]. Nature Biotechnology, 2015, 33(3): 277-284.
- [31] Lu C, Froriep U P, Koppes R A, *et al.* Polymer fiber probes enable optical control of spinal cord and muscle function *in vivo* [J]. Advanced Functional Materials, 2014, 24(42): 6594-6600.
- [32] Lu C, Park S, Richner T J, *et al.* Flexible and stretchable nanowire-coated fibers for optoelectronic probing of spinal cord circuits [J]. Science Advances, 2017, 3(3): e1600955.
- [33] Choi M, Choi J W, Kim S, *et al.* Light-guiding hydrogels for cell-based sensing and optogenetic synthesis *in vivo* [J]. Nature Photonics, 2013, 7(12): 987-994.
- [34] Choi M, Humar M, Kim S, *et al.* Step-index optical fiber made of biocompatible hydrogels [J]. Advanced Materials, 2015, 27(27): 4081-4086.
- [35] Nizamoglu S, Gather M C, Humar M, *et al.* Bioabsorbable polymer optical waveguides for deep-tissue photomedicine [J]. Nature Communications, 2016, 7: 10374.
- [36] Parker S T, Domachuk P, Amsden J, *et al.* Biocompatible silk printed optical waveguides [J]. Advanced Materials, 2009, 21(23): 2411-2415.
- [37] Ceci-Ginistrelli E, Pugliese D, Boetti N G, *et al.* Novel biocompatible and resorbable UV-transparent phosphate glass based optical fiber [J]. Optical Materials Express, 2016, 6(6): 2040-2051.
- [38] Guo J, Liu X, Jiang N, *et al.* Highly stretchable, strain sensing hydrogel optical fibers [J]. Advanced Materials, 2016, 28(46): 10244-10249.
- [39] Yetisen A K, Jiang N, Fallahi A, *et al.* Glucose-sensitive hydrogel optical fibers functionalized with phenylboronic acid [J]. Advanced Materials, 2017, 29(15): 1606380.
- [40] Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, *et al.* An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15(3): 3640-3659.
- [41] Lopes M S, Jardini A L, Filho R M. Poly(lactic acid) production for tissue engineering applications [J]. Procedia Engineering, 2012, 42: 1402-1413.
- [42] Hwang S W, Tao H, Kim D H, *et al.* A physically transient form of silicon electronics [J]. Science, 2012, 337(6102): 1640-1644.
- [43] Kang S K, Murphy R K, Hwang S W, *et al.* Bioresorbable silicon electronic sensors for the brain [J]. Nature, 2016, 530(7588): 71-76.
- [44] Tao H, Kainerstorfer J M, Siebert S M, *et al.* Implantable, multifunctional, bioresorbable optics [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America, 2012, 109(48): 19584-19589.
- [45] Dupuis A, Guo N, Gao Y, *et al.* Prospective for biodegradable microstructured optical fibers [J].

- Optics Letters, 2007, 32(2): 109-111.
- [46] Menard E, Lee K J, Khang D Y, *et al.* A printable form of silicon for high performance thin film transistors on plastic substrates[J]. Applied Physics Letters, 2004, 84(26): 5398-5400.
- [47] Ko H C, Baca A J, Rogers J A. Bulk quantities of single-crystal silicon micro-/nanoribbons generated from bulk wafers[J]. Nano Letters, 2006, 6(10): 2318-2324.
- [48] Kim T, Jung Y H, Song J, *et al.* High-efficiency, microscale GaN light-emitting diodes and their thermal properties on unusual substrates[J]. Small, 2012, 8(11): 1643-1649.
- [49] Kim H, Brueckner E, Song J, *et al.* Unusual strategies for using indium gallium nitride grown on silicon (111) for solid-state lighting[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America, 2011, 108(25): 10072-10077.
- [50] Lee J W, Tak Y, Kim J Y, *et al.* Growth of high-quality InGaN/GaN LED structures on (111) Si substrates with internal quantum efficiency exceeding 50% [J]. Journal of Crystal Growth, 2011, 315(1): 263-266.
- [51] Chang C Y, Kai F. GaAs high-speed devices[M]. New York: John Wiley & Sons, 1994.
- [52] Yoon J, Jo S, Chun I S, *et al.* GaAs photovoltaics and optoelectronics using releasable multilayer epitaxial assemblies[J]. Nature, 2010, 465(7296): 329-333.
- [53] Kim D H, Ahn J H, Choi W M, *et al.* Stretchable and foldable silicon integrated circuits[J]. Science, 2008, 320(5875): 507-511.
- [54] Kim D H, Kim Y S, Wu J, *et al.* Ultrathin silicon circuits with strain-isolation layers and mesh layouts for high-performance electronics on fabric, vinyl, leather, and paper[J]. Advanced Materials, 2009, 21(36): 3703-3707.
- [55] Baca A J, Yu K J, Xiao J, *et al.* Compact monocrystalline silicon solar modules with high voltage outputs and mechanically flexible designs [J]. Energy & Environmental Science, 2010, 3(2): 208-211.
- [56] Park S I, Xiong Y, Kim R H, *et al.* Printed assemblies of inorganic light-emitting diodes for deformable and semitransparent displays[J]. Science, 2009, 325(5943): 977-981.
- [57] Sheng X, Yun M H, Zhang C, *et al.* Device architectures for enhanced photon recycling in thin-film multijunction solar cells[J]. Advanced Energy Materials, 2015, 5(1): 1400919.
- [58] Sheng X, Robert C, Wang S, *et al.* Transfer printing of fully formed thin-film microscale GaAs lasers on silicon with a thermally conductive interface material[J]. Laser & Photonics Reviews, 2015, 9(4): L17-L22.
- [59] Meitl M A, Zhu Z T, Kumar V, *et al.* Transfer printing by kinetic control of adhesion to an elastomeric stamp [J]. Nature Materials, 2006, 5(1): 33-38.
- [60] Kim R H, Kim S, Song Y M, *et al.* Flexible vertical light emitting diodes [J]. Small, 2012, 8(20): 3123-3128.
- [61] Stankovich S, Dikin D A, Piner R D, *et al.* Synthesis of graphene-based nanosheets via chemical reduction of exfoliated graphite oxide[J]. Carbon, 2007, 45(7): 1558-1565.
- [62] Khang D Y, Jiang H Q, Huang Y, *et al.* A stretchable form of single-crystal silicon for high-performance electronics on rubber substrates [J]. Science, 2006, 311(5758): 208-212.
- [63] Choi W M, Song J, Khang D Y, *et al.* Biaxially stretchable " wavy " silicon nanomembranes [J]. Nano Letters, 2007, 7(6): 1655-1663.
- [64] Kim D H, Song J, Choi W M, *et al.* Materials and noncoplanar mesh designs for integrated circuits with linear elastic responses to extreme mechanical deformations [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America, 2008, 105(48): 18675-18680.
- [65] Kim T H, Carlson A, Ahn J H, *et al.* Kinetically controlled, adhesiveless transfer printing using microstructured stamps [J]. Applied Physics Letters, 2009, 94(11): 113502.
- [66] Lee J, Wu J, Shi M, *et al.* Stretchable GaAs photovoltaics with designs that enable high areal coverage[J]. Advanced Materials, 2011, 23(8): 986-991.
- [67] Hu X, Krull P, De Graff B, *et al.* Stretchable inorganic-semiconductor electronic systems [J]. Advanced Materials, 2011, 23(26): 2933-2936.
- [68] Fan J A, Yeo W H, Su Y, *et al.* Fractal design concepts for stretchable electronics [J]. Nature Communications, 2014, 5(2): 3266.
- [69] Kim D H, Kim Y S, Amsden J, *et al.* Silicon electronics on silk as a path to bioresorbable, implantable devices [J]. Applied Physics Letters, 2009, 95(13): 133701.
- [70] Kim R H, Kim D H, Xiao J, *et al.* Waterproof AllnGaP optoelectronics on stretchable substrates with applications in biomedicine and robotics [J]. Nature Materials, 2010, 9(11): 929-937.
- [71] Kim J, Banks A, Cheng H, *et al.* Epidermal

- electronics with advanced capabilities in near-field communication[J]. *Small*, 2015, 11(8): 906.
- [72] Kim D H, Viventi J, Amsden J J, *et al.* Dissolvable films of silk fibroin for ultrathin conformal bio-integrated electronics [J]. *Nature Materials*, 2010, 9(6): 511-517.
- [73] Xu L, Gutbrod S R, Bonifas A P, *et al.* 3D multifunctional integumentary membranes for spatiotemporal cardiac measurements and stimulation across the entire epicardium[J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 3329.
- [74] Dufour S, De K Y. Optrodes for combined optogenetics and electrophysiology in live animals [J]. *Neurophotonics*, 2015, 2(3): 031205.
- [75] Adamantidis A R, Zhang F, Aravanis A M, *et al.* Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons [J]. *Nature*, 2007, 450(7168): 420-424.
- [76] Ung K, Arenkiel B R. Fiber-optic implantation for chronic optogenetic stimulation of brain tissue[J]. *Journal of Visualized Experiments*, 2012, 68: e50004.
- [77] Voigts J, Siegle J H, Pritchett D L, *et al.* The flexDrive: an ultra-light implant for optical control and highly parallel chronic recording of neuronal ensembles in freely moving mice[J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2013, 7: 8.
- [78] Pisanello F, Sileo L, Patria A D, *et al.* Multipoint optogenetic control of neural activity with tapered and nanostructured optical fibers [C]. *IEEE Microwave Symposium*, 2016: 1-4.
- [79] Szabo V. Optogenetics in freely behaving mice with a fiberscope[D]. Paris: Paris Descartes University, 2013.
- [80] Ghosh K K, Burns L D, Cocker E D, *et al.* Miniaturized integration of a fluorescence microscope [J]. *Nature Methods*, 2011, 8(10): 871-878.
- [81] Murari K, Etienne-Cummings R, Cauwenberghs G, *et al.* An integrated imaging microscope for untethered cortical imaging in freely-moving animals [C]. *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2010: 5795-5798.
- [82] Zong W, Wu R, Li M, *et al.* Fast high-resolution miniature two-photon microscopy for brain imaging in freely behaving mice[J]. *Nature Methods*, 2017, 14(7): 713-719.
- [83] Wang S, Buch A, Hussaini S A, *et al.* Focused ultrasound facilitated adenoviral delivery for optogenetic stimulation[C]. *Ultrasonics Symposium*, 2015: 1-4.
- [84] Wang S, Kugelman T, Buch A, *et al.* Non-invasive, focused ultrasound-facilitated gene delivery for optogenetics [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 39955.
- [85] Lu X, Wang P, Niyato D, *et al.* Wireless charging technologies: fundamentals, standards, and network applications [J]. *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, 2015, 18(2): 1413-1452.
- [86] Zhang L, Hu X, Wang Z, *et al.* A review of supercapacitor modeling, estimation, and applications: a control/management perspective[J]. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 2017, 81(2): 1868-1878.
- [87] Hashimoto M, Hata A, Miyata T, *et al.* Programmable wireless light-emitting diode stimulator for chronic stimulation of optogenetic molecules in freely moving mice[J]. *Gene*, 2014, 1(1):36-40.
- [88] 常州恩福赛印刷电子有限公司. 纸电池 [EB/OL]. (2017-01-01) [2017-07-15]. <http://www.ksfpe.com/m/products.php?tid=4>.
- [89] Park S I, Shin G, Banks A, *et al.* Ultraminiaturized photovoltaic and radio frequency powered optoelectronic systems for wireless optogenetics [J]. *Journal of Neural Engineering*, 2015, 12(5): 056002.
- [90] Yin L, Huang X, Xu H, *et al.* Materials, designs, and operational characteristics for fully biodegradable primary batteries [J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(23): 3879-3884.
- [91] Yazdi A A, Preite R, Milton R D, *et al.* Rechargeable membraneless glucose biobattery: towards solid-state cathodes for implantable enzymatic devices [J]. *Journal of Power Sources*, 2017, 343: 103-108.
- [92] 陈梅. 日本开发出可粘贴生物燃料电池[J]. *电源技术*, 2011(7): 755-756.
- [93] 佚名. 能感知糖分的发光二极管[J]. *金属功能材料*, 2013(1): 70-70.
- [94] Strasser M, Aigner R, Lauterbach C, *et al.* Micromachined CMOS thermoelectric generators as on-chip power supply[J]. *Sensors and Actuators A: Physical*, 2004, 114(2/3): 362-370.
- [95] Lu B, Chen Y, Ou D, *et al.* Ultra-flexible piezoelectric devices integrated with heart to harvest the biomechanical energy [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 16065.
- [96] Guido F, Quattieri A, Algieri L, *et al.* AlN-based flexible piezoelectric skin for energy harvesting from human motion [J]. *Microelectronic Engineering*, 2016, 159: 174-178.
- [97] Montgomery K L, Yeh A J, Ho J S, *et al.*

- Wirelessly powered, fully internal optogenetics for brain, spinal and peripheral circuits in mice [J]. *Nature Methods*, 2015, 12(10): 969.
- [98] Park S I, Shin G, McCall J G, *et al.* Stretchable multichannel antennas in soft wireless optoelectronic implants for optogenetics [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, 2016, 113(50): E8169.
- [99] Hussain A M, Ghaffar F A, Park S I, *et al.* Metal/polymer based stretchable antenna for constant frequency far-field communication in wearable electronics [J]. *Advanced Functional Materials*, 2015, 25(42): 6565-6575.
- [100] Kim J, Salvatore G A, Araki H, *et al.* Battery-free, stretchable optoelectronic systems for wireless optical characterization of the skin [J]. *Science Advances*, 2016, 2(8): e1600418.
- [101] Seo D, Neely R M, Shen K, *et al.* Wireless recording in the peripheral nervous system with ultrasonic neural dust [J]. *Neuron*, 2016, 91(3): 529.
- [102] Shin G, Gomez A M, Al-Hasani R, *et al.* Flexible near-field wireless optoelectronics as subdermal implants for broad applications in optogenetics [J]. *Neuron*, 2017, 93(3): 509.
- [103] Assaworarith S, Yu X, Fan S, *et al.* Robust wireless power transfer using a nonlinear parity-time-symmetric circuit [J]. *Nature*, 2017, 546(7658): 387-390.
- [104] Gagnonturcotte G, Kisomi A, Ameli R, *et al.* A wireless optogenetic headstage with multichannel electrophysiological recording capability [J]. *Sensors*, 2015, 15(9): 22776-22797.
- [105] Wentz C T, Bernstein J G, Monahan P E, *et al.* A wirelessly powered and controlled device for optical neural control of freely-behaving animals [J]. *Journal of Neural Engineering*, 2011, 8(4): 046021.
- [106] Steiner M S, Duerkop A, Wolfbeis O S. Optical methods for sensing glucose [J]. *Chemical Society Reviews*, 2011, 40(9): 4805-4839.
- [107] So C F, Choi K S, Wong T K, *et al.* Recent advances in noninvasive glucose monitoring [J]. *Medical Devices*, 2012, 5(5): 45-52.
- [108] Shults M C, Rhodes R K, Updike S J, *et al.* A telemetry-instrumentation system for monitoring multiple subcutaneously implanted glucose sensors [J]. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 1994, 41(10): 937-942.
- [109] Ahmadi M M, Jullien G A. A wireless-implantable microsystem for continuous blood glucose monitoring [J]. *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*, 2009, 3(3): 169-180.
- [110] Liao Y T, Yao H, Lingley A, *et al.* A 3- μ W CMOS glucose sensor for wireless contact-lens tear glucose monitoring [J]. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, 2012, 47(1): 335-344.
- [111] Chu M X, Miyajima K, Takahashi D, *et al.* Soft contact lens biosensor for *in situ* monitoring of tear glucose as non-invasive blood sugar assessment [J]. *Talanta*, 2011, 83(3): 960-965.
- [112] Heo Y J, Shibata H, Okitsu T, *et al.* Long-term *in vivo* glucose monitoring using fluorescent hydrogel fibers [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, 2011, 108(33): 13399-13403.
- [113] Ruckh T T, Clark H A. Implantable nanosensors: toward continuous physiologic monitoring [J]. *Analytical Chemistry*, 2014, 86: 1314-1323.
- [114] Kanukurthy K, Cover M B, Andersen D R. Data acquisition unit for an implantable multi-channel optical glucose sensor [J]. *Integrated Computer Aided Engineering*, 2008, 15(2): 109-130.
- [115] Chang Y W, Yu P C, Huang Y T, *et al.* A high-sensitivity CMOS-compatible biosensing system based on absorption photometry [J]. *IEEE Sensors Journal*, 2009, 9(2): 120-127.
- [116] Fard S T, Hofmann W, Fard P T, *et al.* Optical absorption glucose measurements using 2.3 μ m vertical-cavity semiconductor lasers [J]. *IEEE Photonics Technology Letters*, 2008, 20(11): 930-932.
- [117] Shen Y C, Davies A G, Linfield E H, *et al.* Determination of glucose concentration in whole blood using Fourier-transform infrared spectroscopy [J]. *Journal of Biological Physics*, 2003, 29(2): 129-133.
- [118] Li D M, Jia S H. Application of BP artificial neural network in blood glucose prediction based on multi-spectrum [J]. *Laser and Optoelectronics Progress*, 2017, 54(3): 031703.
李东明, 贾书海. 基于多光谱应用 BP 神经网络预测血糖 [J]. *激光与光电子学进展*, 2017, 54(3): 031703.
- [119] Yu Y, Crothall K D, Jahn L G, *et al.* Laser diode applications in a continuous blood glucose sensor [C]. *SPIE*, 2003, 4996: 268-274.
- [120] Trabelsi A, Boukadoum M, Sijaj M. A preliminary investigation into the design of an implantable optical blood glucose sensor [J]. *American Journal of Biomedical Engineering*, 2011, 1(2): 62-67.
- [121] Khan F, Gnudi L, Pickup J C. Fluorescence-based

- sensing of glucose using engineered glucose/galactose-binding protein: a comparison of fluorescence resonance energy transfer and environmentally sensitive dye labelling strategies [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 365(1): 102-106.
- [122] Ballerstadt R, Evans C, Gowda A, *et al.* *In vivo* performance evaluation of a transdermal near-infrared fluorescence resonance energy transfer affinity sensor for continuous glucose monitoring [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2006, 8(3): 296-311.
- [123] Chaudhary A, McShane M J, Srivastava R. Glucose response of dissolved-core alginate microspheres: towards a continuous glucose biosensor[J]. *Analyst*, 2010, 135(10): 2620-2628.
- [124] Pasic A, Koehler H, Klimant I, *et al.* Miniaturized fiber-optic hybrid sensor for continuous glucose monitoring in subcutaneous tissue[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2007, 122(1): 60-68.
- [125] Valdastrì P, Susilo E, Forster T, *et al.* Wireless implantable electronic platform for chronic fluorescent-based biosensors[J]. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 2011, 58(6): 1846-1854.
- [126] Shibata H, Tsuda Y, Kawanishi T, *et al.* Implantable fluorescent hydrogel for continuous blood glucose monitoring[C]. *Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Conference*, 2009: 1453-1456.
- [127] Tokuda T, Takahashi M, Uejima K, *et al.* CMOS image sensor-based implantable glucose sensor using glucose-responsive fluorescent hydrogel[J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(11): 3859-3870.
- [128] Kearney P M, Whelton M, Reynolds K, *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data[J]. *The Lancet*, 2005, 365(9455): 217-223.
- [129] Whitesall S E, Hoff J B, Vollmer A P, *et al.* Comparison of simultaneous measurement of mouse systolic arterial blood pressure by radiotelemetry and tail-cuff methods [J]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2004, 286(6): H2408-H2415.
- [130] Potkay J A. Long term, implantable blood pressure monitoring systems [J]. *Biomedical Microdevices*, 2008, 10(3): 379-392.
- [131] Fiala J, Bingger P, Ruh D, *et al.* An implantable optical blood pressure sensor based on pulse transit time[J]. *Biomedical Microdevices*, 2013, 15(1): 73-81.
- [132] Thomas J G. A method for continuously indicating blood pressure [J]. *The Journal of Physiology*, 1955, 129(3): 75-76.
- [133] Millasseau S C, Ritter J M, Takazawa K, *et al.* Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger[J]. *Journal of Hypertension*, 2006, 24(8): 1449-1456.
- [134] Turcott R G, Pavek T J. Hemodynamic sensing using subcutaneous photoplethysmography [J]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2008, 295(6): H2560-H2572.
- [135] Theodor M, Ruh D, Fiala J, *et al.* Subcutaneous blood pressure monitoring with an implantable optical sensor[J]. *Biomedical Microdevices*, 2013, 15(5): 811-820.
- [136] Webb R K, Ralston A C, Runciman W B. Potential errors in pulse oximetry [J]. *Anaesthesia*, 1991, 46(3): 207-212.
- [137] Beiderman M, Tam T, Fish A, *et al.* A low-light CMOS contact imager with an emission filter for biosensing applications [J]. *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*, 2008, 2(3): 193-203.
- [138] Huber D, Gutnisky D A, Peron S, *et al.* Multiple dynamic representations in the motor cortex during sensorimotor learning[J]. *Nature*, 2012, 484(7395): 473-478.
- [139] Dombeck D A, Khabibaz A N, Collman F, *et al.* Imaging large-scale neural activity with cellular resolution in awake, mobile mice [J]. *Neuron*, 2007, 56(1): 43-57.
- [140] Mukamel E A, Nimmerjahn A, Schnitzer M J. Automated analysis of cellular signals from large-scale calcium imaging data [J]. *Neuron*, 2009, 63(6): 747-760.
- [141] Andermann M L, Kerlin A M, Reid R C. Chronic cellular imaging of mouse visual cortex during operant behavior and passive viewing [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2010, 4(1): 3.
- [142] Nimmerjahn A, Mukamel E A, Schnitzer M J. Motor behavior activates Bergmann glial networks [J]. *Neuron*, 2009, 62(3): 400-412.
- [143] An K, Wang J, Liang D, *et al.* Improving lateral resolution of light sheet fluorescence microscopy with SOFI method [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2017, 44(6): 0607002.
- 安坤, 王晶, 梁东, 等. 利用 SOFI 方法提高光片荧光显微镜横向分辨率 [J]. *中国激光*, 2017, 44(6): 0607002.

- [144] Helmchen F, Fee M S, Tank D W, *et al.* A miniature head-mounted two-photon microscope: high-resolution brain imaging in freely moving animals[J]. *Neuron*, 2001, 31(6): 903-912.
- [145] Helmchen F. Miniaturization of fluorescence microscopes using fibre optics [J]. *Experimental Physiology*, 2002, 87(6): 737-745.
- [146] Mehta A D, Jung J C, Flusberg B A, *et al.* Fiber optic *in vivo* imaging in the mammalian nervous system [J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2004, 14(5): 617-628.
- [147] O'Sullivan T, Munro E A, Parashurama N, *et al.* Implantable semiconductor biosensor for continuous *in vivo* sensing of far-red fluorescent molecules[J]. *Optics Express*, 2010, 18(12): 12513-12525.
- [148] O'Sullivan T D, Munro E, de la Zerda A, *et al.* Implantable optical biosensor for *in vivo* molecular imaging[C]. *SPIE*, 2009, 7173: 717309.
- [149] Tokuda T, Tanaka K, Matsuo M, *et al.* Optical and electrochemical dual-image CMOS sensor for on-chip biomolecular sensing applications[J]. *Sensors and Actuators A: Physical*, 2007, 135(2): 315-322.
- [150] Tokuda T, Noda T, Sasagawa K, *et al.* Optical and electric multifunctional CMOS image sensors for on-chip biosensing applications [J]. *Materials*, 2010, 4(1): 84-102.
- [151] Tagawa A, Minami H, Mitani M, *et al.* Multimodal complementary metal-oxide-semiconductor sensor device for imaging of fluorescence and electrical potential in deep brain of mouse[J]. *Japanese Journal of Applied Physics*, 2010, 49(1S): 01AG02.
- [152] Takehara H, Ohta Y, Motoyama M, *et al.* Intravital fluorescence imaging of mouse brain using implantable semiconductor devices and epillumination of biological tissue [J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(5): 1553-1564.
- [153] Takehara H, Katsuragi Y, Ohta Y, *et al.* Implantable micro-optical semiconductor devices for optical theranostics in deep tissue [J]. *Applied Physics Express*, 2016, 9(4): 047001.
- [154] Kobayashi T, Masuda H, Kitsumoto C, *et al.* Functional brain fluorescence plurimetry in rat by implantable concatenated CMOS imaging system [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2014, 53: 31-36.
- [155] Kobayashi T, Haruta M, Sasagawa K, *et al.* Optical communication with brain cells by means of an implanted duplex micro-device with optogenetics and Ca^{2+} fluoroimaging[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 21247.
- [156] Cogan S F. Neural stimulation and recording electrodes[J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2008, 10: 275-309.
- [157] Butovas S, Schwarz C. Spatiotemporal effects of microstimulation in rat neocortex: a parametric study using multielectrode recordings[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2003, 90(5): 3024-3039.
- [158] Aravanis A M, Wang L P, Zhang F, *et al.* An optical neural interface: *in vivo* control of rodent motor cortex with integrated fiberoptic and optogenetic technology [J]. *Journal of Neural Engineering*, 2007, 4(3): S143.
- [159] Boyden E S, Zhang F, Bamberg E, *et al.* Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity[J]. *Nature Neuroscience*, 2005, 8(9): 1263-1268.
- [160] Zorzos A N, Scholvin J, Boyden E S, *et al.* Three-dimensional multiwaveguide probe array for light delivery to distributed brain circuits [J]. *Optics Letters*, 2012, 37(23): 4841-4843.
- [161] Lee S T, Williams P A, Braine C E, *et al.* A miniature, fiber-coupled, wireless, deep-brain optogenetic stimulator [J]. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, 2015, 23(4): 655-664.
- [162] Wu F, Stark E, Ku P C, *et al.* Monolithically integrated LEDs on silicon neural probes for high-resolution optogenetic studies in behaving animals [J]. *Neuron*, 2015, 88(6): 1136-1148.
- [163] Nakajima A, Kimura H, Sawadsaringkarn Y, *et al.* CMOS image sensor integrated with micro-LED and multielectrode arrays for the patterned photostimulation and multichannel recording of neuronal tissue[J]. *Optics Express*, 2012, 20(6): 6097-6108.
- [164] Bernstein J G, Han X, Henninger M A, *et al.* Prosthetic systems for therapeutic optical activation and silencing of genetically-targeted neurons [C]. *SPIE*, 2008, 6854: 68540H.
- [165] Shao J, Xue S, Yu G, *et al.* Smartphone-controlled optogenetically engineered cells enable semiautomatic glucose homeostasis in diabetic mice [J]. *Science Translational Medicine*, 2017, 9(387): l2298.
- [166] Mathieson K, Loudin J, Goetz G, *et al.* Photovoltaic retinal prosthesis with high pixel density[J]. *Nature Photonics*, 2012, 6(6): 391-397.
- [167] Arthur W B. The nature of technology: what it is and how it evolves [M]. New York: Simon and Schuster, 2009.
- [168] Liang J, Li L, Niu X, *et al.* Elastomeric polymer

- light-emitting devices and displays [J]. *Nature Photonics*, 2013, 7(10): 817-824.
- [169] Ghosh A P, Gerenser L J, Jarman C M, *et al.* Thin-film encapsulation of organic light-emitting devices[J]. *Applied Physics Letters*, 2005, 86(22): 223503.
- [170] Bansal A K, Hou S, Kulyk O, *et al.* Wearable organic optoelectronic sensors for medicine [J]. *Advanced Materials*, 2015, 27(46): 7638-7644.
- [171] Lewandowski B E, Kilgore K L, Gustafson K J. Design considerations for an implantable, muscle powered piezoelectric system for generating electrical power[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2007, 35(4): 631-641.
- [172] Contag C H, Bachmann M H. Advances in *in vivo* bioluminescence imaging of gene expression [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2002, 4(1): 235-260.
- [173] Morais J M, Papadimitrakopoulos F, Burgess D J. Biomaterials/tissue interactions: possible solutions to overcome foreign body response[J]. *The AAPS Journal*, 2010, 12(2): 188-196.
- [174] 医谷. 关于个性化医疗的全面解读 [EB/OL]. (2014-10-27) [2017-8-13]. <http://www.yigoonet.com/article/2259460.html>.