

神经刺激电极界面性能的研究进展与优化策略

1. 引言

神经刺激电极在医学、尤其是在神经修复和神经调控领域中扮演着至关重要的角色。随着植入式设备的广泛应用，深入理解电极-组织界面的电荷传递机制及其性能已成为改善神经电刺激效果的关键因素。本文综述了神经刺激电极界面性能的研究进展，涵盖了电荷注入机制、电极材料、电化学测试技术、电极涂层与表面改性、以及量子隧穿效应等多个方面，旨在为神经电极设计和性能优化提供理论依据。

2. 综述

2.1. 电极-组织界面

首先，要研究电极-组织界面，就要理解电荷传递的物理与化学本质。Merrill等^[1]探讨了可兴奋组织电刺激的物理原理，重点分析了电极-组织界面的电荷注入机制，主要包括法拉第过程与非法拉第过程的对比、电极界面的模型建立、电极电位的来源，电化学可逆性，以及脉冲过程中电荷传递的控制方法。

表 1 可逆电荷存储容量等电极参数^[1]

	Reversible charge storage capacity ($\mu\text{C}/\text{cm}^2$)	Reversible charge injection processes	Corrosion characteristics	Mechanical characteristics
Platinum	300–350 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$; AF, 200 μs : 50–100 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$; CF, 200 μs : 100–150 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$	Double layer charging, hydrogen atom plating, and oxide formation and reduction	Relatively resistant; greatly increased resistance with protein	Relatively soft
Platinum-iridium alloys	Similar CSC to Pt			Stronger than Pt
Iridium	Similar CSC to Pt			Stronger than Pt
Iridium oxide	AF: $\pm 2200 \mu\text{C}/\text{cm}^2$; CF: $\pm 1200 \mu\text{C}/\text{cm}^2$; AB: $\pm 3500 \mu\text{C}/\text{cm}^2$	Oxide valency changes	Highly resistant ^{e,f}	
316LVM stainless steel	40–50 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$	Passive film formation and reduction	Resistant in passive region; rapid breakdown in transpassive region	Strong and flexible
Tantalum/tantalum pentoxide	700 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$; 200 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$	Capacitive only	Corrosion resistant ^{i,j,k,l}	

Cogan^[2]重点分析了用于长期植入设备的微电极材料及其充电机制，包括钛氮化物、铂和氧化铱等，比较了它们在电容和法拉第电荷注入中的优缺点。此外，还评估了使用电荷平衡波形和最大电化学电位变化作为可逆电荷注入标准的效果，并介绍了用于表征电刺激和记录相关电化学特性的技术，展示了电极在体内外响应中的差异。

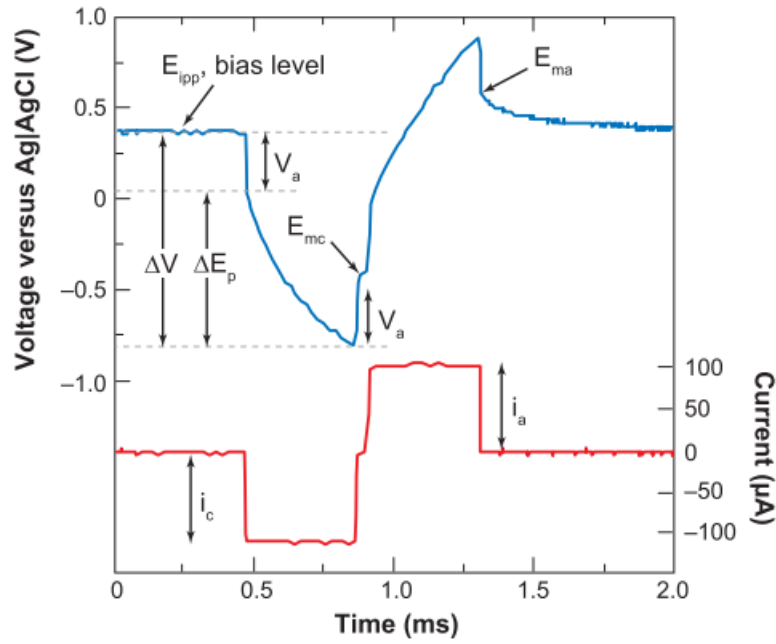


图 1 微电极响应双相对称 ($i_c = i_a$) 电流脉冲时的电压瞬态^[2]

Chen 等^[3]归纳了神经系统中的信号传输依赖于电信号（离子）和化学信号（神经递质），在电极-组织界面，电荷传输涉及从离子传导到电子传导的转换，因此需要电活性材料来实现电荷转移。

Evers 等^[4]揭示了慢性高频刺激对电极-组织界面电学特性的长期影响，特别是在电压控制刺激模式下，电极与组织界面（ETI）的变化可能导致神经激活的显著差异。

Sridhar 等^[5]采用有限元模型模拟了在体和体外条件下的 DBS 电极，包括非线性电极-组织界面的特性。模型考虑了电极表面电位与组织电位之间的过电位，并模拟了电流和电压控制下的电极-组织界面行为。研究发现，在电压或电流超过某个阈值时，电极-组织界面会从线性行为转变为非线性行为。在电流控制下，这个转变发生在 $30 \mu\text{A}$ 左右，而在电压控制下，则在 330 mV 左右。

Wellman 等^[6]讨论了在神经接口设计中，如何选择和开发适用于长时间植入的电极材料，特别关注了材料的电气、化学和生物相容性。电极与组织的相互作用至关重要，材料的选择需要最大程度减少炎症反应和组织损伤。此外，电极与组织之间的界面稳定性也影响信号传输的质量。

2.2. 电化学测试技术

接下来，我们转向常用的电化学测试技术，如循环伏安法（CV）和电化学阻抗谱（EIS）。这些技术不仅为界面性能的量化分析提供了工具，也为进一步研究电极材料的电化学行为奠定了基础。

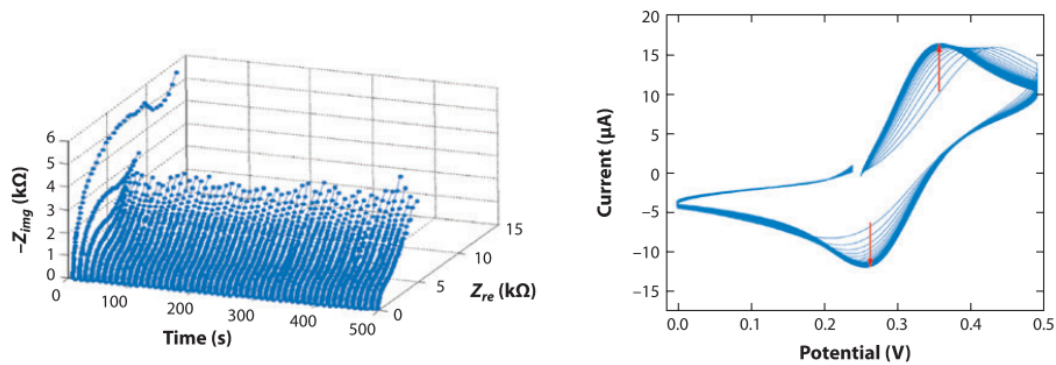


图 2 左图为傅里叶变换阻抗谱，右图为 CV 测试图^[7]

Li 等^[8]重点研究了电化学界面中电子转移反应 (ET)、电双层充电 (EDL) 和离子运输 (IT) 之间的耦合效应及其对电化学阻抗谱 (EIS) 的影响。文章中详细推导了一个新的阻抗响应模型，能够处理任何电极电位下的情况，这对于建立电极与组织界面的物理模型具有指导意义。

几乎所有对于电极表面的研究都会用到 CV 和 EIS，但是对于实验的规范问题讨论较少。Wei 等^[9]为电极表面的 CV 和 EIS 研究提供了严谨的操作规范，有助于提高实验结果的可靠性和可比性。文章中推荐使用可逆氢电极 (RHE) 作为参比电极，或者将其他参比电极 (如饱和甘汞电极 SCE 或 Ag/AgCl 电极) 的测量电位转换为 RHE 标度，这是因为 RHE 能够自然地将溶液的 pH 值纳入考量，从而提供更准确和统一的电位参考。同时还强调了背景电流校正 (去除电容性电流) 和欧姆降校正 (iR 校正) 的重要性，以确保所测量的活性仅来源于电化学反应，作者推荐使用 EIS 或电流中断法测量电解液的无补偿电阻，并手动进行电位校正。

2.3. 电极涂层与表面镀膜

电极涂层与表面镀膜技术是提高电极长期稳定性和生物相容性的重要手段，再结合扫描电子显微镜 (SEM)、透射电子显微镜 (TEM) 以及原子力显微镜 (AFM) 等表征手段，可以逐步建立了从制备到性能评估的完整研究框架。Celano 等^[10]提供了一种量化电接触面积的方法，这对于理解和优化电极涂层的电性能至关重要。研究结果表明，不同材料的探针 (如 Pt/Ir 和掺杂金刚石) 在电接触面积上有显著差异，这为选择适合特定应用的电极材料提供了指导。

Lang 等^[11]研究了导电原子力显微镜在电极表面表征中的重要作用，尤其是在探测材料中微小缺陷 (如电子针孔) 和局部电性不均匀性方面，提供了深入的定量分析手段，为纳米尺度电极设计与材料优化提供了新的思路。

电极在植入后可能面临腐蚀、电化学稳定性和机械磨损等问题，影响其功能。

Bhadra^[12]提到电极的长期稳定性是植入式设备的一个重要考量。因此，电极设计中需要采用耐腐蚀材料并设计电极表面的防护措施，如涂层、表面改性等技术，以延长电极的使用寿命并保持稳定的电刺激性能

Patrick R. Ng 等^[13]指出电极植入后，会引发局部的生物机械变化，包括组织损伤、血管损伤和神经炎症反应。这些变化会导致纤维包封层的形成。包封层包括炎症细胞、外基质成分和蛋白质，包围并固定电极。长期来看，包封层的形成会影响电极与神经组织的接触，从而改变电流的传播和神经激活的效率。如何降低电极对组织的影响是值得探讨的问题。

Chen 等^[3]总结了包括金属材料、碳材料、导电聚合物材料以及复合材料在内的各种微纳结构涂层材料的性能，并探讨了制造工艺对涂层性能的影响。此外，还概述了用于功能化涂层的各种先进技术，讨论了电极涂层领域现存的挑战及未来研究方向。

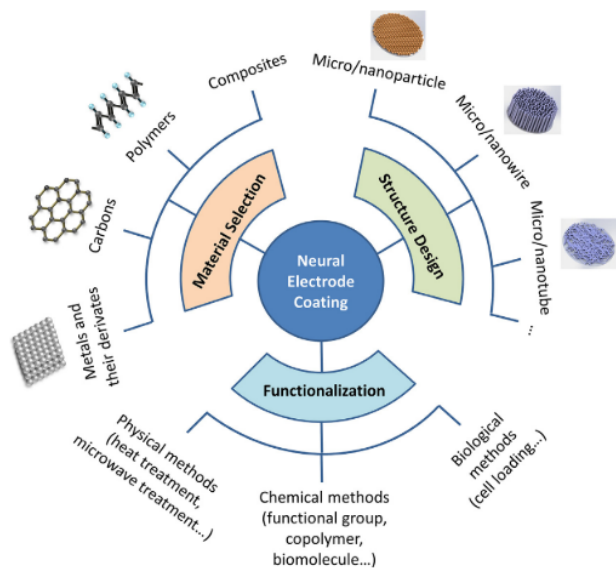


图 3 神经电极涂层的设计思路^[3]

De Haro 等^[14]在含有氯铂酸（ H_2PtCl_6 ）的溶液中进行铂电沉积，在可植入微电极阵列上涂覆铂层。电化学实验表明，电镀铂的电极在刺激实验中的表现比普通溅射铂电极更优，表现为较低的阻抗和较高的电化学稳定性。

Fedel 等^[15]研究了原子层沉积（ALD）技术在沉积薄而致密的陶瓷涂层以保护 AISI 316L 不锈钢免受腐蚀方面的潜力。通过 ALD 方法在镜面抛光的 AISI 316L 表面沉积了 Al_2O_3 涂层，以提高其耐久性，并探讨了不同气-固界面反应次数对沉积物厚度和性能的影响。

Hyakumura 等^[16]研究了一种新型低膨胀导电水凝胶（CH）涂层在深部脑刺激（DBS）电极中的应用。这项研究旨在解决传统电极在高电荷密度条件下可能导致的安全性问题，并为开发更小尺寸的高性能 DBS 电极提供技术支持。低膨

胀 CH 涂层通过降低阻抗和提升电荷注入限值（CIL），显著改善了电极的电化学性能，同时减少了因电极尺寸减小而带来的不利影响。

Ruiz-Diaz 等^[17]提出了一种新的电极涂层技术，通过将碘掺杂的聚吡咯（PPPy/I）涂覆在植入电极上，以增强其生物相容性和电信号记录能力。结果显示，涂有 PPPy/I 的电极在信号质量和稳定性上优于未涂层电极。随着时间的推移，PPPy/I 涂层电极表现出了更强的信号功率和频率响应。

Viana 等^[18]研究并展示了石墨基薄膜微电极技术在高精度、高分辨率神经接口中的应用。总而言之，具备低阻抗、低功耗、高电荷储存能力和高信噪比的微电极阵列不仅能够高效地记录神经信号，还能精准地实施神经电刺激。

综上所述，电极涂层与表面改性技术的不断创新为植入式电极的性能提升提供了多种解决方案，未来研究将继续聚焦于优化材料选择、制造工艺和生物相容性，以推动神经接口技术的进一步发展。

2.4. 闭环调控对电极的挑战

随着神经调控技术的不断进步，集成信号采集与神经刺激功能的闭环系统正在成为研究的热点。这种集成化设计将显著提高神经接口的适应性和智能化水平，为精准医疗和神经调控技术的进一步发展提供强有力的支持。

McCreery 等^[19]介绍了一种适用于长期植入的微电极阵列，能够在丘脑下核（STN）或苍白球内部进行微刺激和单个神经元的记录。研究发现，在刺激和记录微电极之间存在明显的时序性响应，通过后刺激时间直方图（PSTH）分析，可以观察到神经元的反应。

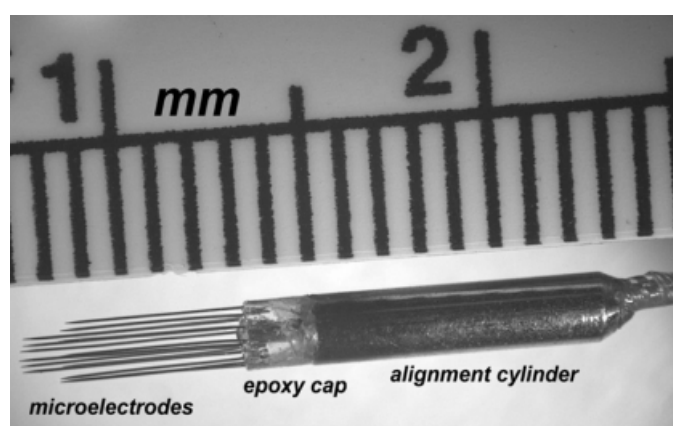


图 4 同时进行微刺激和神经元记录的微电极阵列^[19]

Herron 等^[20]探讨了自适应深脑刺激（aDBS）的潜力与挑战，尤其是在脑皮层信号采集方面。目前，皮层信号记录需要额外的电极和技术支持，这增加了设备的复杂性和手术风险。同时，由于刺激会引起伪影，皮层记录受影响，必须克

服这些干扰才能稳定提取有效的生物标志物。

Wang 等^[21]提出了一种超柔性神经电极，能够在小鼠大脑中进行多巴胺浓度和神经电活动的长期稳定检测。这种电极采用了还原氧化石墨烯(rGO)和聚(3,4-乙烯二氧噻吩)：聚(钠 4-苯乙烯磺酸盐) (rGO/PEDOT:PSS) 复合材料改性，从而提高了电极的电稳定性和表面积，增强了对多巴胺的灵敏度。

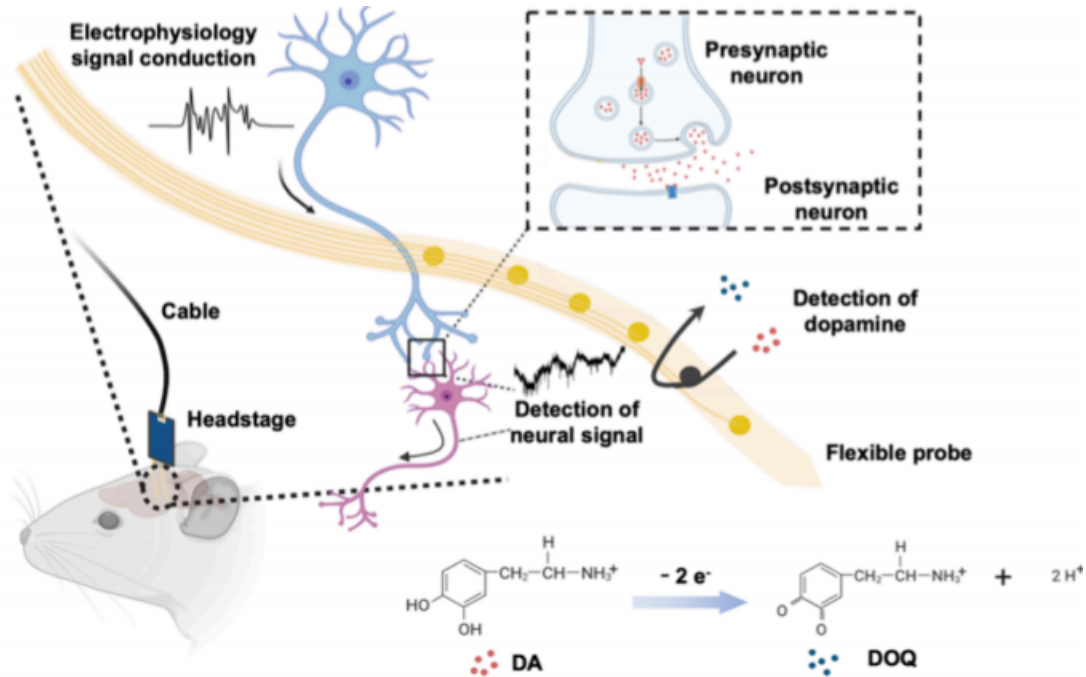


图 5 柔性神经电极对小鼠脑内神经元信号和多巴胺浓度进行原位双模检测^[21]

Hong 等^[22]提出了一种新型的超薄金微电极阵列 (MEA)，利用聚电解质多层 (PEM) 作为金属薄膜的成核诱导种子层。该电极阵列旨在为神经研究提供高效的电光接口技术，兼具高空间分辨率的光学神经接口和高时间分辨率的电学信号记录。

这些研究展示了微电极阵列、柔性电极和超薄电极阵列的创新设计，推动了神经调控技术的发展，尤其是在长期植入、信号采集与神经刺激功能的集成化方面。未来，这些技术的进一步发展将有助于为精准医疗和神经疾病治疗提供更为高效、智能的解决方案。

2.5. 量子隧穿对电极界面的影响

最后，从量子隧穿的角度探讨其对电荷转移过程的影响，尤其是限制隧穿效应对界面电阻、离子传输效率和刺激性能优化中的潜在影响，旨在为提高电荷传输效率和优化神经刺激效果提供新的理论依据。

Schuegraf 等^[23]探讨了不同情况下隧穿公式的适用性。文中提到，在电极导

电性的限制下适用 Fowler-Nordheim 隧穿公式：

$$J = A \cdot E_{ox}^2 e^{-\frac{B}{E_{ox}}}$$

$$B = \frac{8\pi\sqrt{2m_{ox}}}{3hq} \phi_b^{3/2}$$

其中， J 是电流密度， E_{ox} 是氧化层中的电场强度， ϕ_b 是势垒高度， m_{ox} 是氧化物中电子质量， h 是普朗克常数， q 是电子电荷， B 是拟合参数。而在薄膜相导电性限制下则适用 Frenkel-Poole 扩散理论：

$$J = E \cdot \exp \left(-\frac{q(\phi_b - \sqrt{\frac{qE}{\pi\epsilon}})}{kT} \right)$$

其中 ϵ 是材料的介电常数， k 是玻尔兹曼常数。特别是在氧化层在 6nm 厚度以下，要用到直接隧穿（Direct tunneling）理论，即在 WKB 近似理论上加上以下系数：

$$\frac{(1+R)^2}{(1-R)^2 + 4R \sin^2 \left(\frac{B(V_{ox} + E_{tr} - \phi_b)^{3/2}}{E_{ox}} - \frac{\pi}{2} \right)}$$

其中， R 是氧化层界面的波反射率。综上，势垒高度对电流密度有决定性影响。

Sánchez 等^[24]基于量子力学原理详细分析了异质电化学界面中的电子转移机制。他们通过理论和实验验证了量子电容与量子电导之间的关系，并成功利用这一关系计算电子转移速率常数，推广了常用的 Randles 模型^[25]。此外，通过电化学阻抗谱的测量，进一步揭示了电荷转移电阻的量子力学本质。这一研究表明，量子特性可用于精确描述电化学界面行为，为电化学界面优化提供了理论依据。

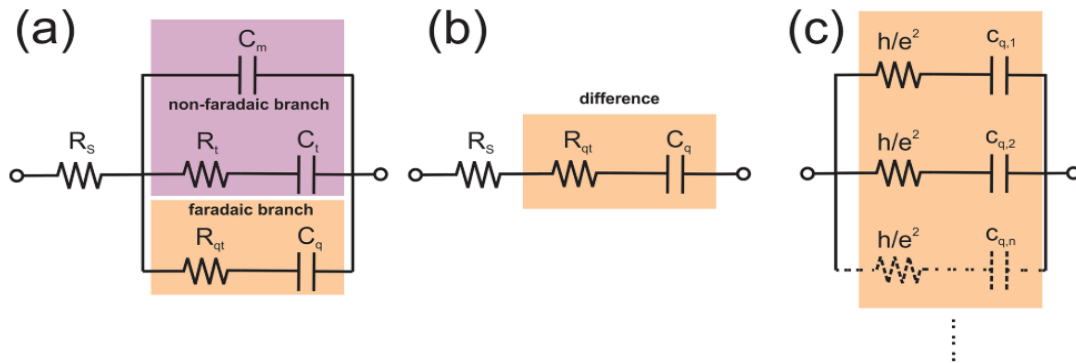


图 6 (a) 和 (b) 是电化学等效电路模型，(c) 是量子 RC 模型^[24]

其中，量子电阻 $h/2e^2$ 和电容 c_q 的组合构成了界面的量子热力学微观形态。

Wu 等^[26]从材料制备的角度入手，介绍了利用真空原子层沉积（ALD）技术制备超薄且无缺陷的隧道势垒（TB）的方法。他们开发了一种结合超高真空物

理气相沉积（PVD）和扫描探针显微镜的定制系统，实现了隧道势垒的原子级控制。研究发现，隧道势垒的厚度和质量是影响电子隧穿行为的关键因素，而 ALD 技术在制备厚度可控、性能优越的薄膜材料方面具有独特优势，为高性能电子器件的开发奠定了基础。

Wilt 等^[27]进一步拓展了对界面层的研究。他们结合分子动力学模拟研究了界面层的形成过程，采用 ALD 技术制备了高质量的 Al_2O_3 薄膜，并通过超高真空扫描隧道光谱系统研究了电子隧穿行为。

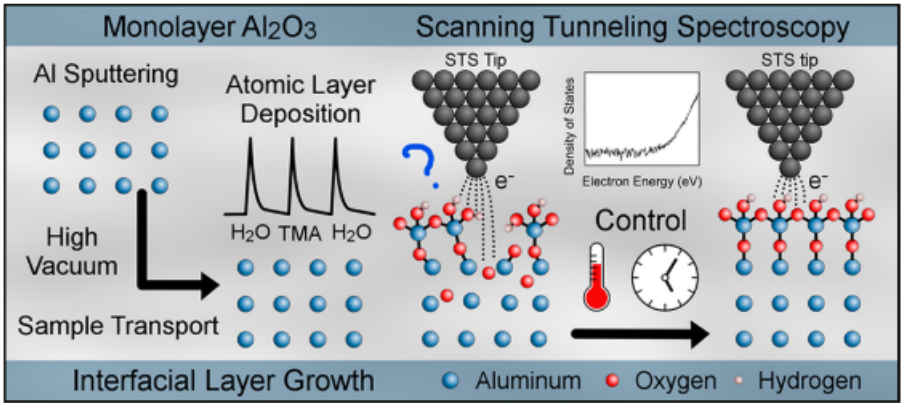


图 7 在 ALD 中最小化界面层的方法^[27]

Wong 等^[28]探讨了基于经典模型方程对超薄栅介质薄膜中直接隧穿（DT）电流的建模与表征，并提出了一种简化的双层介质薄膜建模方法，通过引入有效势垒高度和有效厚度来表征双层堆叠结构的隧穿特性，这种简单方法对器件设计和工艺评估具有重要实用价值。

这些研究共同指出，界面质量和材料特性对电子隧穿行为具有决定性作用。通过精确的原子级控制和量子力学分析，可以研究隧穿效应对电极界面动力学的影响，这一方向的研究为理解和优化电极界面的量子效应提供了坚实的基础。

3. 总结

通过对电极-组织界面电化学反应的深入分析，本文不仅阐明了各类材料和技术在提升电极性能中的作用，还揭示了电极与组织相互作用中的复杂物理化学过程。特别是在提高电极稳定性、降低电化学腐蚀、优化电荷传输效率以及提升刺激性能方面，涂层技术、闭环调控系统和量子隧穿效应等创新思路提供了新的解决方案。未来的研究将更加注重电极设计的精细化和多功能集成，推动神经调控和智能化医疗设备的发展，为临床应用带来更加高效和可靠的神经接口技术。

参考文献

- [1] Merrill D R, Bikson M, Jefferys J G. Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols [J]. *J Neurosci Methods*, 2005, 141(2): 171-98.
- [2] Cogan S F. Neural stimulation and recording electrodes [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2008, 10: 275-309.
- [3] Chen N, Tian L, Patil A C, et al. Neural interfaces engineered via micro- and nanostructured coatings [J]. *Nano Today*, 2017, 14: 59-83.
- [4] Evers J, Sridhar K, Liegey J, et al. Stimulation-induced changes at the electrode-tissue interface and their influence on deep brain stimulation [J]. *J Neural Eng*, 2022, 19(4).
- [5] Sridhar K, Evers J, Lowery M. Nonlinear effects at the electrode-tissue interface of deep brain stimulation electrodes [J]. *J Neural Eng*, 2024, 21(1).
- [6] Wellman S M, Eles J R, Ludwig K A, et al. A Materials Roadmap to Functional Neural Interface Design [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(12).
- [7] Chang B Y, Park S M. Electrochemical impedance spectroscopy [J]. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*, 2010, 3: 207-29.
- [8] Li C K, Zhang J, Huang J. Impedance response of electrochemical interfaces. III. Fingerprints of couplings between interfacial electron transfer reaction and electrolyte-phase ion transport [J]. *J Chem Phys*, 2022, 157(18): 184704.
- [9] Wei C, Rao R R, Peng J, et al. Recommended Practices and Benchmark Activity for Hydrogen and Oxygen Electrocatalysis in Water Splitting and Fuel Cells [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(31): e1806296.
- [10] Celano U, Hantschel T, Giammaria G, et al. Evaluation of the electrical contact area in contact-mode scanning probe microscopy [J]. *Journal of Applied Physics*, 2015, 117(21).
- [11] Lang K M, Hite D A, Simmonds R W, et al. Conducting atomic force microscopy for nanoscale tunnel barrier characterization [J]. *Review of Scientific Instruments*, 2004, 75(8): 2726-31.
- [12] Bhadra N. Physiological principles of electrical stimulation [M]. *Implantable Neuroprostheses for Restoring Function*. 2015: 13-43.
- [13] Ng P R, Bush A, Vissani M, et al. Biophysical Principles and Computational Modeling of Deep Brain Stimulation [J]. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2024, 27(3): 422-39.
- [14] De Haro C, Mas R, Abadal G, et al. Electrochemical platinum coatings for improving performance of implantable microelectrode arrays [J]. *Biomaterials*, 2002, 23(23): 4515-21.
- [15] Fedel M, Deflorian F. Electrochemical characterization of atomic layer deposited Al₂O₃ coatings on AISI 316L stainless steel [J]. *Electrochimica Acta*, 2016, 203: 404-15.
- [16] Hyakumura T, Aregueta-Robles U, Duan W, et al. Improving Deep Brain Stimulation Electrode Performance in vivo Through Use of Conductive Hydrogel Coatings [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 761525.
- [17] Ruiz-Diaz D, Manjarrez-Marmolejo J, Diaz-Ruiz A, et al. Development and Characterization of Electrodes Coated with Plasma-Synthesized Polypyrrole Doped with Iodine, Implanted in the Rat Brain Subthalamic Nucleus [J]. *Polymers (Basel)*, 2024, 16(6).

- [18] Viana D, Walston S T, Masvidal-Codina E, et al. Nanoporous graphene-based thin-film microelectrodes for in vivo high-resolution neural recording and stimulation [J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(4): 514-23.
- [19] Mccreery D, Lossinsky A, Pikov V, et al. Microelectrode array for chronic deep-brain microstimulation and recording [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2006, 53(4): 726-37.
- [20] Herron J, Kullmann A, Denison T, et al. Challenges and opportunities of acquiring cortical recordings for chronic adaptive deep brain stimulation [J]. *Nat Biomed Eng*, 2024.
- [21] Wang X, Xu M, Yang H, et al. Ultraflexible Neural Electrodes Enabled Synchronized Long-Term Dopamine Detection and Wideband Chronic Recording Deep in Brain [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(50): 34272-87.
- [22] Hong W, Lee J W, Kim D, et al. Ultrathin Gold Microelectrode Array using Polyelectrolyte Multilayers for Flexible and Transparent Electro-Optical Neural Interfaces [J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 32(9).
- [23] Schuegraf K, King C, Hu C. Ultra-thin silicon dioxide leakage current and scaling limit; proceedings of the 1992 Symposium on VLSI technology digest of technical papers, F, 1992 [C]. IEEE.
- [24] Sánchez Y P, Santos A, Bueno P R. Quantum Mechanical Meaning of the Charge Transfer Resistance [J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2022, 126(6): 3151-62.
- [25] Randles J E B. Kinetics of rapid electrode reactions [J]. *Discussions of the Faraday Society*, 1947, 1.
- [26] Wu J Z, Acharya J, Goul R. In vacuo atomic layer deposition and electron tunneling characterization of ultrathin dielectric films for metal/insulator/metal tunnel junctions [J]. *Journal of Vacuum Science & Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films*, 2020, 38(4).
- [27] Wilt J, Sakidja R, Goul R, et al. Effect of an Interfacial Layer on Electron Tunneling through Atomically Thin Al(2)O(3) Tunnel Barriers [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(42): 37468-75.
- [28] Wong H, Iwai H. Modeling and characterization of direct-tunneling current in dual-layer ultrathin-gate dielectric films [J]. *Journal of Vacuum Science & Technology B: Microelectronics and Nanometer Structures Processing, Measurement, and Phenomena*, 2006, 24(4): 1785-93.