

激光与光电子学进展

纳米光遗传探针的发展与应用

唐艺恒^{1,2}, 翁阳^{1,2}, 陈泽群^{1,2}, 李晓静^{3,4}, 斯科^{3,4,5}, 龚薇^{3,4}, 林宏焘^{4,6}, 李兰^{1,2*}¹西湖大学工学院浙江省 3D 微纳加工和表征研究重点实验室, 浙江 杭州 310030;²浙江西湖高等研究院前沿技术研究所, 浙江 杭州 310024;³浙江大学脑科学与脑医学学院, 浙江 杭州 310058;⁴浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心, 浙江 杭州 310058;⁵浙江大学光电科学与工程学院, 浙江 杭州 310027;⁶浙江大学信息与电子工程学院, 浙江 杭州 310027

摘要 作为光遗传学的重要工具, 纳米光遗传探针用于实现对生物体神经元的光刺激, 能够辅助神经科学家更具特异性地探索大脑的工作机制, 有望用于神经疾病的发病机理分析和治疗。研究人员针对光遗传学刺激的刺激强度、刺激范围、刺激模式、时空分辨率等要求, 开发了具有不同光学功能的探针, 也针对丰富探针功能如原位电生理记录、化学或生物分子递送等要求, 开发了多功能的神经探针。为克服传统光电子器件刚性不可弯折、易对生物体造成损伤等弊端, 柔性光学神经探针应运而生。这一类探针在植入时对生物体的损伤小, 在植入后能够维持稳定的出光强度, 其使用寿命得到保证。本文围绕不同类型、不同功能的光遗传探针以及光遗传探针中的柔性技术进行综述和展望。

关键词 光学神经探针; 光遗传学; 柔性; 波导集成型探针; 深脑部刺激; 生物兼容材料

中图分类号 O436

文献标志码 A

DOI: 10.3788/LOP231425

Development and Application of Nano-Optogenetic Probes

Tang Yiheng^{1,2}, Weng Yang^{1,2}, Chen Zequn^{1,2}, Li Xiaojing^{3,4}, Si Ke^{3,4,5}, Gong Wei^{3,4},
Lin Hongtao^{4,6}, Li Lan^{1,2*}¹Key Laboratory of 3D Micro/Nano Fabrication and Characterization of Zhejiang Province, School of Engineering, Westlake University, Hangzhou 310030, Zhejiang, China;²Institute of Advanced Technology, Westlake Institute for Advanced Study, Hangzhou 310024, Zhejiang, China;³School of Brain Science and Brain Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, Zhejiang, China;⁴MOE Frontier Science Center for Brain Research and Brain-Machine Integration, Hangzhou 310058, Zhejiang, China;⁵College of Optical Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, Zhejiang, China;⁶College of Information Science and Electronic Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, Zhejiang, China

Abstract Optogenetic nanoprobes are an important technique in optogenetics, utilized to deliver precise light stimulation to neurons in organisms, aiding neuroscientists in investigating the working mechanisms of the brain. Optogenetic nanoprobes have the potential to be used in the diagnosis and treatment of neurological disorders. To fulfill stimulation requirements such as stimulation intensity, stimulation range, stimulation patterns, and temporal and spatial resolution, researchers have developed probes capable of performing various optical functions. To fulfill functional requirements such as *in-situ* electrophysiological recording and delivery of chemical or biological molecules, scientists have developed multifunctional probes. In order to overcome the disadvantages of traditional optoelectronic devices, as they are rigid and easy to cause severe damage to organisms, flexible optical neural probes have been invented. This type of probe causes minimal harm to the organism during implantation and maintains a consistent level of light illumination, ensuring a prolonged life span. This paper provides an overview and the prospects for different types and functions of optogenetic probes, as well as

收稿日期: 2023-06-01; 修回日期: 2023-06-21; 录用日期: 2023-06-21; 网络首发日期: 2023-06-30

基金项目: 浙江大学教育部脑与脑机融合前沿科学中心、西湖大学启动基金

通信作者: *lilan@westlake.edu.cn

their flexible technologies.

Key words optical neural probes; optogenetics; flexibility; waveguide-integrated probe; deep brain stimulation; biocompatible materials

1 引言

神经科学的相关研究极大地推进了对神经系统控制行为这一机制的探索和认知,也促进了各类神经疾病发病机理的研究以及预防、治疗手段的开发^[1-4]。对特定神经元进行高时空精度的调制和记录为上述研究提供了实验手段和数据支持。为了在相关领域取得突破性进展,科学技术部于2021年推出科技创新2030“脑科学与类脑研究”重大科技项目计划^[5]。该计划的目标是通过神经元进行高时空分辨率的调控和记录,以绘制高精度脑神经网络图谱,为神经疾病的预防和诊治、脑认知功能的基础原理等研究提供坚实的基础。为了实现这些目标,相应的神经元调制和记录技术也成为了神经科学领域的研究重点。

随着科学技术的发展,越来越多的方法被应用于对神经元的调制当中。常用的方法包括电刺激、化学刺激和光遗传刺激等。电刺激法通过可植入电极,在特定区域内刺激神经元,但是电刺激缺乏特异性,无法精确刺激特定的细胞,在治疗如帕金森症等疾病方面可能有致人抑郁的副作用^[6-8]。而且,由于电流流经组织会产生大量焦耳热,在如人造耳蜗这样空间有限的应用场景下难以提升电极数量,不利于提高使用者对声音频率的分辨能力^[9-11]。化学刺激能够通过药物和基因编辑等方法刺激、抑制特定的神经元,但是化学刺激达到效果的时间周期也会更长,并且也无法

实现高时空精度的神经刺激^[12]。磁刺激^[13-14]和超声刺激^[15-16]具有实现非侵入地调控神经元的能力,现已针对人体开展了较为广泛的应用与研究,但二者空间分辨率有限^[17]。而对于拥有复杂神经系统的脊椎动物,其神经元在生理行为、基因表达和神经连接等方面都有着很强的特异性。仅通过电刺激、化学刺激、磁刺激或超声刺激均无法做到单细胞精度的神经元刺激^[2]。

光遗传刺激结合了光学和基因学手段,具有实现毫秒-亚毫秒量级的单个神经元调制的能力,在推动神经科学研究方面表现出了独特的优势^[18]。在该技术中,特定的神经元通过基因工程的手段在细胞膜上表达出光敏分子通道(光敏蛋白),例如ChR2、iC1C2、eNpHR3.0、eBR等^[8]。这些光敏蛋白受到可见光波长的光源照射后能调控钠离子、钙离子、氢离子、氯离子等的跨膜流动,达到刺激(去极化)或者抑制(过极化)该神经元的效果^[19-21],如图1^[2]所示。另外,光敏G蛋白偶联受体OptoXR也是一种能够表达在细胞膜上的光敏蛋白,它的作用并不是直接调控离子的跨膜流动,而是通过光激活来改变细胞内信号传导的路径。适用于高时空精度刺激的光遗传技术有助于实现双向的神经调控(同一个神经元同时表达了流入正负离子的光敏蛋白,可以被相应波长的光刺激或者抑制),为神经科学家们阐明大脑的工作原理以及神经疾病的发病机理提供了重要的技术支持^[22-24]。

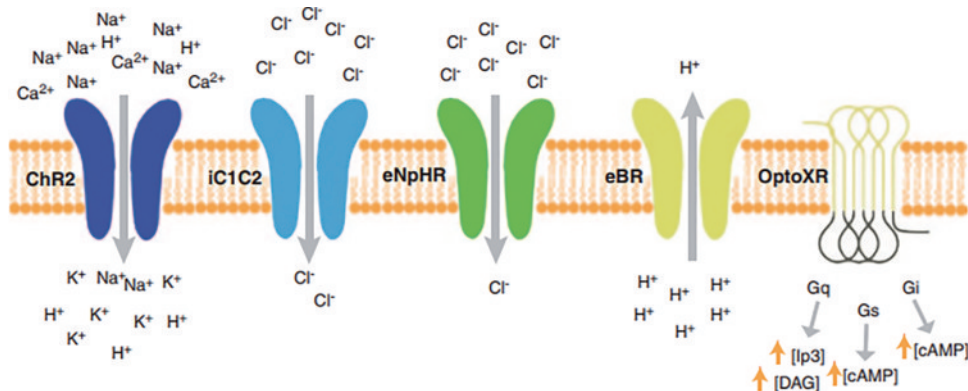


图1 不同类型的光敏蛋白与通道内部的相关离子流动^[2]

Fig. 1 Different kinds of photosensitive proteins with corresponding ion flow inside the channels^[2]

光遗传刺激采用400~700 nm波长范围内的可见光照射光敏蛋白以调控神经活动^[19]。然而,由于大脑对可见光有很强的吸收和散射作用,可见光在脑组织中的穿透深度有限。为了实现更可靠地对深脑区和大脑皮层神经元的光遗传刺激,需要有特定的器件将光传导至目标刺激点位附近。可植入式光学神经探针

(此处和下文中的“探针”均指传导光的工程器件,而非遗传编码荧光探针中“探针”所指的如GCaMPs指示剂等蛋白表达工具)能够对此提供解决方案,其开发是近年来的研究重点^[4]。

由于可植入式神经探针会不可避免地损伤生物组织,因此,开发基于长波长或红外波段的光遗传探针

制备侵入性更小的光遗传刺激系统也具有重要意义。这是因为长波长的光具有更弱的光毒性^[25],在脑组织中的散射程度低、穿透性强^[2]。最早实现光遗传刺激的光敏蛋白 ChR2^[19]的工作中心波长约为 473 nm^[26], Lin 等^[27]研制了最佳工作波长在 590 ~ 630 nm 的 ReaChR 光敏蛋白,采用放置于皮外的 LED 进行照射,实现了对小鼠触须运动的控制。Inagaki 等^[28]借助 ReaChR 通过 LED 的体外照射实现了对果蝇社会性行为的调控。此外,在激活神经元的研究中也可采用 Chrimson 和 ChrimsonR 蛋白(工作中心波长约为 590 nm)^[29],在抑制神经元的研究中则可采用 Jaws 蛋白(工作中心波长为 632 nm)^[30]。红外波段的光具有更优的穿透性能,有助于刺激深脑区,然而目前尚未发现相应工作波长的光敏蛋白^[31]。因此,当前利用红外波段光实现光遗传刺激需要借助上转换纳米粒子,使进入脑组织的红外光经过目标神经元附近的上转换材料转换为可见光,进而激活光敏蛋白^[32-33]。

目前,为实现更可靠的光遗传刺激,普遍开展的仍然是以可植入式探针为刺激工具的研究。在性能上要求植入后的探针出射光能准确照射目标神经区域,并且达到刺激阈值,实现对局部神经元的刺激。

总体上,光遗传探针除了用于刺激大脑皮层和深部脑区,还能用于刺激脊髓中的神经元^[34]或者心脏和肌肉等其他器官^[35-37],研究人员相应也开发了光纤神经袖带植入物^[38]、硬膜外光纤植入物^[39]、透皮照明^[35-36]等诸多方案,这些方案进一步丰富了光遗传探针的应用场景。总体上,光遗传探针在过去十几年的发展已经取得一些成果,对于脑科学而言,更常用的几种可植入式探针类型包括基于光学纤维结构的光纤型神经探针、集成微型发光二极管(μ -LED)型神经探针以及基于集成光学的神经营养探针等^[40-45]。从临床应用的表现看,现已借助这些光遗传探针,缓解了患有帕金森症^[23]、抑郁症^[46]、癫痫^[47]等疾病的小鼠的症状,克制了可卡因成瘾小鼠的毒品依赖性^[48],重建了一种失明小鼠眼球对光的敏感度^[49]。而对于非人灵长类动物恒河猴^[49],现已经成功开展刺激其额叶皮层神经元并观察到神经响应信号的实验。对于人类^[50],也已经成功开展了针对视网膜神经节细胞的刺激实验。

对于基于硬质材料制备的传统神经探针,探针的杨氏模量大约在 10 GPa 量级,远大于神经组织的杨氏模量(1~10 kPa)。在手术植入时,硬质神经探针的力学性能失配会直接对神经组织造成伤害^[51]。对于长期植入而言,动物的呼吸和血管循环会使脑组织在颅腔内产生数个微米乃至数十微米的移动,力学性能失配的探针无法跟随神经组织移动因而对神经组织产生切割,而动物的行为运动和探针通过牵引结构传递的外部振动也会加剧这种切割的发生,最终导致生物组织产生严重的免疫反应^[52]。免疫反应会促使星形胶质细胞逐渐在探针表面聚集,最终形成星形胶质瘢痕,以绝

缘层的形式包裹探针,致使器件性能退化,记录的信噪比和刺激效率降低,探针的使用寿命缩短^[53-56]。除了生物环境对探针性能的折损,刚性神经探针自身也可能产生裂纹或分层^[57],并且与神经组织之间的相对移动会导致光遗传刺激点位发生偏移^[58],刺激效果及准确度降低。因此,生物兼容的柔性神经探针的开发,对于减少手术伤害、炎症反应,以及实现高精度、长期稳定的神经调制有着重要意义。选择合适的柔性材料是实现柔性探针的基础^[59-61]。由于器件的硬度除了探针材料之外还取决于探针的形状,宽而薄的柔性探针即便在弯曲时也可能在沿波导截面宽的方向产生更强的硬度,引起组织的反应^[62]。因此,制作小尺寸、结构紧凑的探针同样为柔性探针的实现提供了思路,另外也有利于缩减探针植入手术的创口大小。目前基于柔性材料制备的光遗传探针仍主要面向动物行为开展生物实验,调控了动物运动(方向、速度、偏好与厌恶的位置)^[22, 51, 63]与社交^[64]的情况,以证明相应柔性探针方案的可行性,未来有望进一步系统性地研究将其用于神经疾病治疗的方案。

本综述提供了近期光学神经探针发展的概况。第一部分分析了精准神经调制对于脑科学等研究的意义,首先比较介绍了常用的神经调控手段,其中光遗传刺激技术在时空精度分辨上具有优越性,进而提出发展光刺激探针的原因。然后进一步在探针种类中强调发展柔性探针的必要性。第二部分讲述了光遗传探针中实现光刺激功能的三类探针:光纤型探针、 μ -LED 探针、波导集成型探针,在每一类探针中特别探究了柔性探针的研制情况。第三部分对光遗传探针的其他功能及其实现方式进行了分析,如原位电生理记录等,着重探讨了柔性探针在实现各种功能上的思路。第四部分总结了全文对于几种光遗传神经探针及其功能和性能的讨论,明确了理想神经探针应该具有的特点,并将其和最新的研究成果相对应进行展望,强调了光遗传探针在脑科学研究领域的发展方向和重要作用。

2 光遗传探针发展现状

光在脑组织中的有效传输并且完成光遗传学刺激是一项颇具挑战的任务。它要求光遗传学刺激探针的出射光功率充足,即便刺激对象位于深脑区,也能够有效地照射光敏蛋白,同时也要求刺激系统具备最小化的组织侵入性和热损伤,并与生物体的特性兼容。此外,还要求探针具备高空间、高时间分辨率的光遗传学刺激能力和神经电信号记录能力,以匹配单个神经元的尺寸与神经响应信号的时间^[65]。为此,研究人员首先研制了光纤型探针,使植入生物体内的光纤能将光导引至需要照射的位点。为了试图解决光纤牵引与复杂庞大的外部光源的问题,他们进一步研制了能够实现无线工作模式的 μ -LED 型探针。随着微纳加工工艺的进步,近来基于集成光学的波导集成型探针也飞

速发展,通过在微纳尺度进行元件设计,达到减小探针出射光斑尺寸,提升出光可控性的目的。在材料方面,这几类探针也分别引入了柔性材料进行探索,三种探针的生物兼容性得以提升。这些研究优化了光遗传探针的光刺激功能。

2.1 光纤型探针

光纤是进行体内光遗传研究的重要手段之一。首次成功的小鼠体内行为刺激实验便是用光纤实现的,由 Deisseroth 团队于 2007 年开展,如图 2(a)^[66]所示,从光纤出射的光功率密度达到 380 mW/mm^2 (工作波长为 473 nm),成功刺激了啮齿动物颅内控制运动系统的皮层。

为了刺激更多的脑部区域,各研究组分别开发了不同的方案。2008 年 Xu 等^[67]把光纤阵列和二维 LED

阵列耦合,将每一根光纤都与一个 LED 相连,通过控制 LED 的亮灭在出光口形成不同的照明图案。Royer 等^[68]于 2010 年设计了多柄探针,柄尖端集成了金属电极用于记录神经响应信号,每个柄上方分别承载了一根单模光纤。此外,在原有设计基础上,该团队尝试在各探针柄下方开槽内嵌光纤,以提升探针的出光位点数目,如图 2(b)所示。然而,该设计方案中单根探针柄对应通道数(1 或 2 个)有限,依然需要多个独立的外部光源来分别控制每个柄的输出。此外,柄与柄之间较大的间距也会增大植入创口。除了传统型的光纤,光纤束的研究也非常广泛。Zorzos 等^[69]提出用光纤束配合扫描振镜或数字微镜的方案,实现多路光控制,如图 2(c)所示。扫描振镜的扫描频率与机械结构相关,这种方案一次只能点亮一个通道,而数字微镜虽然单

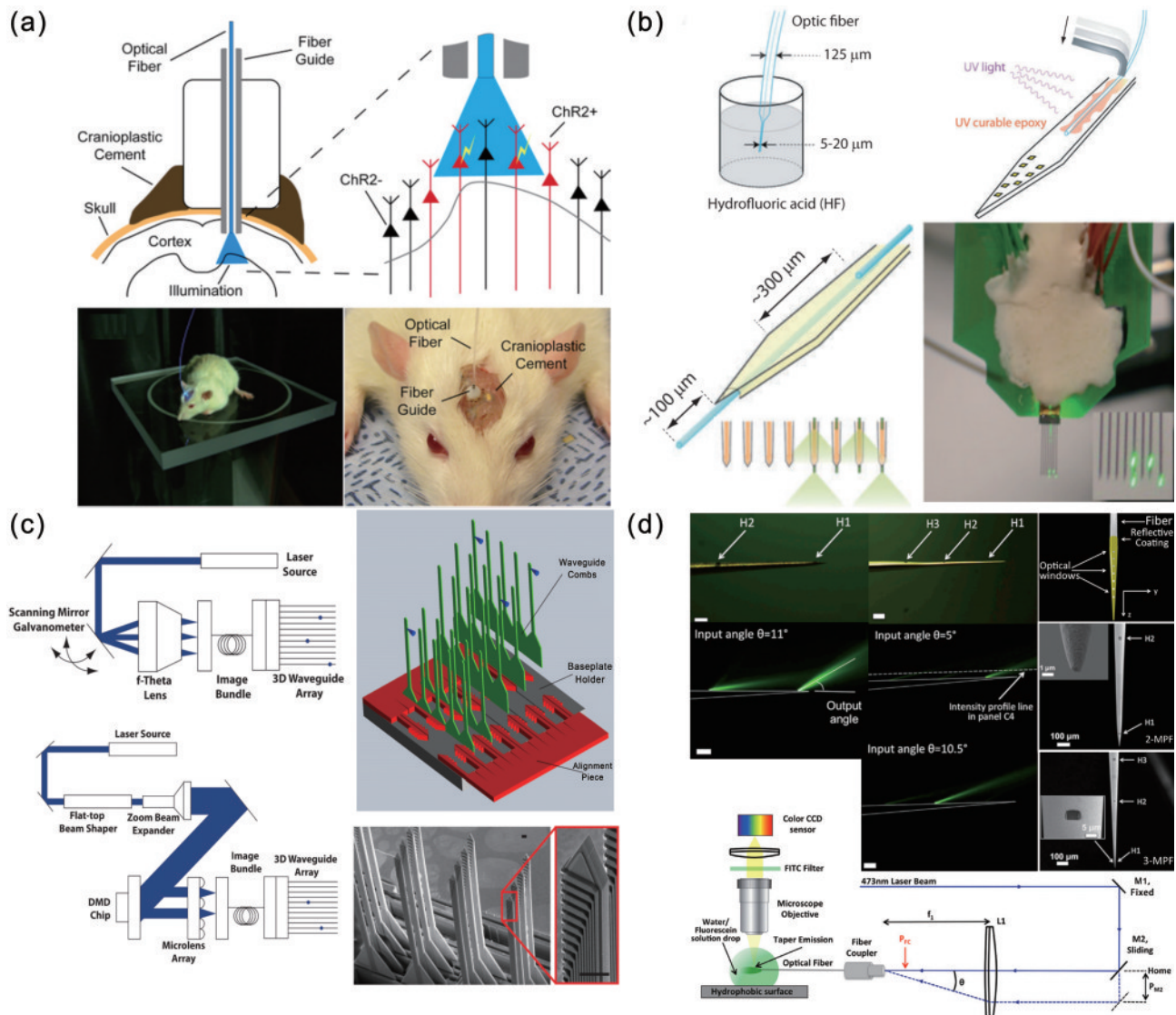


图 2 硬质光纤型探针。(a)最早成功进行的体内实验^[66];(b)一根柄上下放置两根长短不同光纤^[68];(c)利用图像束与数字微镜或扫描振镜^[69];(d)基于模分复用的锥形光纤^[71]

Fig. 2 Rigid optical fiber probe. (a) First successful *in vivo* experimental demonstration^[66]; (b) a longer fiber and a shorter fiber set on the upper and lower sides of the shank, respectively^[68]; (c) the use of image bundle with digital micromirror device or scanning galvanometer^[69]; (d) tapered optical fiber based on the mode-division multiplexing^[71]

次点亮通道数目更多,但对应需要高强度的光源,器件工作效率不高。Farah 等^[70]则提出借助空间光调制器和光纤束相连的方案,解决了光能效率的问题。这几种采用光纤束的方案虽然在刺激通道数目上提升显著,但仍旧依赖于复杂且庞大的外部光源结构,不利于探针系统的集成化。Pisanello 等^[71]则设计了多窗口的锥形光纤,基于模分复用的方法,通过控制机械结构来改变耦合进光纤的光的入射角,在单根锥形光纤上实

现了多点位的光出射,如图 2(d)所示。尽管这种方法已经可以实现单柄多通道出光,也能在特定角度下实现数个出光点的同时出光,但它要求出光窗口之间有较大间隔,不利于有限探针尺寸下的通道数提升。表 1 对这些硬质光纤探针及其相关工作参数与尺寸情况进行了总结。此外,通有气体的中空光纤可以激发从深紫外到中红外波长的光,也有望用于设计相应的探针系统^[72]。

表 1 几种硬质光纤型探针及其参数

Table 1 Several kinds of rigid optical fiber probes and their parameters

Year ^[Ref.]	Material (refractive index n /numerical aperture NA)	Dimension	Output light intensity / ($\text{mW} \cdot \text{mm}^{-1}$)	Number of channels	Working wavelength λ /nm	Experiment condition
2007 ^[66]	Silica (NA=0.37)	200 μm (core diameter)	380	1	473	<i>In vivo</i>
2008 ^[67]	Silica/silicone resin	28 μm (core diameter), 750 μm (total diameter)	—	—	450-492	<i>In vivo</i>
2010 ^[68]	NA=0.13	3.5 μm (core diameter), 125 μm (fiber diameter), 5-20 μm (after etching fiber diameter), 250 μm (shank separation)	>150	1,2	473,561	<i>In vivo</i>
2013 ^[69]	$n_{\text{SiO}_2}=1.53$, $n_{\text{SiO}_2}=1.46$	8 μm (core diameter), 9.5 mm (bundle diameter), 9 $\mu\text{m} \times 60 \mu\text{m}$ (output aperture)	148 \pm 56, 200	—	473	—
2015 ^[70]	NA=0.64	70 μm (core diameter) 50 μm (core diameter),	12	—	473	<i>In vitro</i>
2014 ^[71]	$n_1=1.464$, $n_2=1.447$	125 μm (fiber diameter), 25 $\mu\text{m} \times 25 \mu\text{m}$ (window size)	>160	2,3,7	473,593	<i>In vivo</i>

光纤型探针系统中,目标动物受限与光纤的牵引无法自由活动,这会为生物实验带来不便并且也可能影响实验结果的可靠程度。此外,动物在携带整个装置移动的过程容易导致光纤产生打结的问题,进而导致光纤断裂^[72]。Klorig 等^[73]于 2014 年引入的光纤换向器能够解决这一问题。作为一个可旋转的关节它能保证小鼠的自由活动,同时也不会影响光传输的质量。虽然引入光纤换向器对光纤型探针系统有一定改善,但本质上这一类探针系统仍普遍存在一些问题:连接庞大复杂的外部光源结构让小鼠移动不便、通道数难以提升、出光光斑大难以实现单细胞刺激、出光光路不可控等。

并且,如上方案中均采用硬质光纤,其力学性能和脑组织并不匹配,平均杨氏模量(大约 10 GPa)比脑组织(大约 1 kPa)大 6 个数量级,植入时会对脑组织造成严重损伤^[51]。而对于术后的长期阶段而言,因为大脑在颅腔内有一定的活动,探针和脑组织界面产生错切会导致炎症的发生。柔性探针有更接近脑组织的杨氏模量,在慢性植入阶段能够随着脑组织的微小移动而移动,相应制备柔性光纤探针的方案可以应对这一问题^[63]。早期许多研究利用常用聚合物材料柔软的特点,开发了初步的柔性光纤型探针,但这些方案对柔性

的提升并不显著,仍应采用其他材料来提升探针与脑组织的力学匹配程度^[74-75]。2018 年 Wang 等^[76]以海藻酸钠-聚丙烯酰胺(PAAm)为主要原材料制作了水凝胶光纤探针,如图 3(a)所示。其杨氏模量在几十 kPa 左右,更匹配脑组织的杨氏模量,并且拉伸性更高。在长期的功能性测试中,它表现出了比硬质硅基光纤更低的免疫排斥反应和更多的细胞存活量。但此方案仍然有待进一步减小光纤尺寸,以满足光遗传刺激中对多位点和小创口的要求。然而,由于水凝胶光纤折射率和脑组织接近,光学传输损耗大,针对深脑区刺激的柔性光遗传探针仍应借助其他材料体系。同年, Fu 等^[77]基于左旋聚乳酸制作了柔性并且生物可降解的光纤型探针,如图 3(b)所示。探针的弯曲刚度比传统石英光纤小一个数量级。该方案尚未设计包层结构,可以通过增设水凝胶包层进一步降低传输损耗。2021 年 Cao 等^[51]以聚二甲基硅氧烷(PDMS)为纤芯、水凝胶为包层制备了柔性光纤型探针,如图 3(c)所示。其杨氏模量在 1~2 MPa 左右,高于水凝胶光纤。尽管柔性程度不如水凝胶光纤,但该探针的纤芯和包层的折射率分别为 1.4109 和 1.3440,数值孔径更大,适用于探针弯折更大的场景。

柔韧度高的材料植入后虽然对生物组织的损伤比

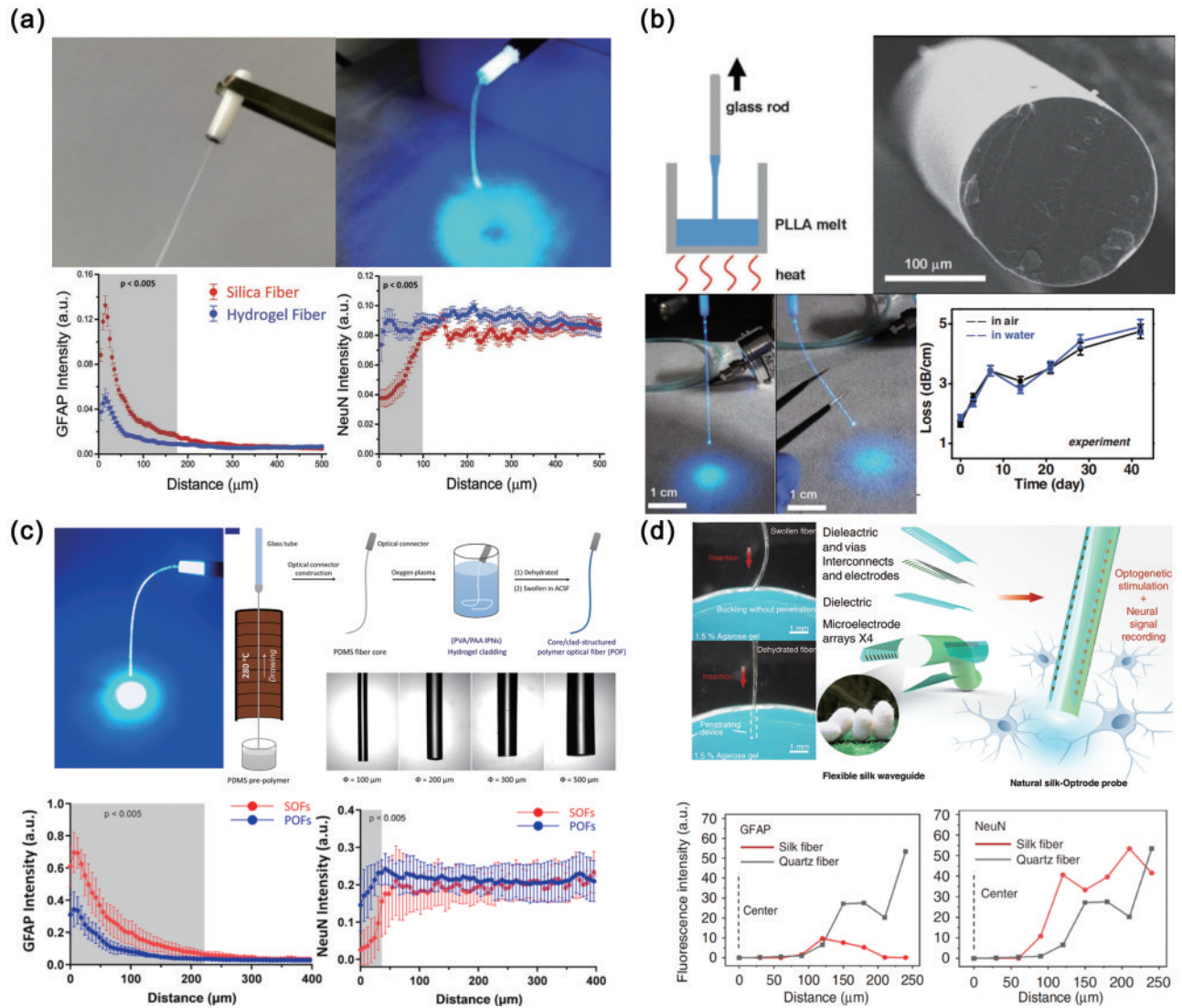


图3 几种不同材料的柔性光纤型探针。(a)水凝胶^[76];(b)左旋聚乳酸^[77];(c)聚二甲基硅氧烷^[51];(d)蚕丝^[63]

Fig. 3 Flexible optical fiber probes made from different materials. (a) Hydrogel^[76]; (b) poly(L-lactic acid)^[77]; (c) PDMS^[51]; (d) silk^[63]

硬质探针小,但其植入过程本身面临更多挑战。因为单独的柔性探针并不容易实现精准地植入,若辅以刚性的导引结构,从某种程度上讲反而会再度对脑组织造成损伤。2022年Zhou等^[63]开发了以蚕丝为光纤材料的探针,如图3(d)所示。在植入前先对探针进行脱

水可以保证其具有一定的刚度,方便精准植入。在植入后探针和脑组织液接触变软,成为和脑组织力学性能匹配的柔性探针。表2对这几种柔性光纤探针的柔性程度及其他参数进行了总结。

表2 几种柔性光纤型探针及其参数

Table 2 Several kinds of flexible optical fiber probes and their parameters

Year ^[Ref.]	Material (refractive index n/numerical aperture NA)	Stiffness (Young's modulus)	Dimension (fiber diameter / μm)	Working wavelength λ / nm	Experiment condition
2018 ^[76]	$n_{\text{alginate-PAAm hydrogel}} = 1.3454 - 1.3533$	48.234–90.849 kPa	75, 150, 300	472	<i>In vivo</i>
2018 ^[77]	$n_{\text{poly(L-lactic acid)}} = 1.47$	3–5 GPa, 1.5 $\times 10^4$ N/m (bending stiffness)	220	473, 488	<i>In vitro</i> , <i>In vivo</i>
2021 ^[51]	$n_{\text{PDMS}} = 1.4109$, $n_{\text{poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) hydrogel}} = 1.3440$	1.22 MPa	200	472	<i>In vivo</i>
2022 ^[63]	Silk	3.53–38.7 MPa	200	465	<i>In vitro</i> , <i>in vivo</i>

总体上,当前实现柔性光纤型探针的关键点集中在材料的选取方面,包括本身具有更大柔性的材料,以及植入前后发生性变的材料。柔性探针通常面临植入困难的问题,除了会变性的蚕丝材料能够提供一种解决方案,寻找体内可降解的硬质材料辅助柔性探针的植入也是可行的,具体通过将柔性探针附着于特殊的硬质材料上,或者以硬质材料作为包层,保证探针植入时的刚度需求^[78]。另外,大小和形状的设计常见于柔性电学器件,借鉴其中的思路也有助于提升光纤型探针的柔韧度^[79]。即便柔性光纤型探针造成的脑组织损伤小,但依然面临除炎症反应之外硬质光纤型探针系统所造成的各种常见问题,仍需要开发其他类型的光遗传探针。

2.2 μ -LED 型探针

第二类常见的光学神经探针使用 μ -LED 作为光源。这类神经探针通过植入 μ -LED 至特定神经区域附近并提供特定波长的光信号,实现光遗传刺激或者其他神经调制效果^[44]。此类方案用低功耗的 μ -LED 光源取代了复杂庞大的外部光源,配合无线工作模式能够避免光纤对生物实验对象的牵引,这是因为电子驱动的 LED 适合与无线通信设备集成,使探针系统成为独立的组件,完全或部分植入生物体后保证了动物的自由活动^[80]。

2010 年, Grossman 等^[81]首次用自行制作的高功率 μ -LED 阵列进行了体外实验,实现了高密度高空间分辨率的神经调制。但这种相对简单的设计无法刺激深部脑区,单纯的平板面阵结构也不方便集成如原位电生理记录电极等其他结构。并且这种设计 LED

密度大,可能诱发发热问题。为了能够刺激大脑深部, μ -LED 型探针有两种普遍形式^[80]。其一是在 μ -LED 前端连接一小段光纤(波导)^[82]或者光电极^[83-84],如图 4(a)所示,以将 μ -LED 出射的光聚拢并传输至需要照射的位点。例如 Schwaerzle 等^[82]借助商用 LED 配合自制的硅外壳,将每个 LED 出射的光耦合进一根光纤。但这种方案的耦合效率非常低,因而对施加电压有更高的要求,进一步会导致器件产热的问题,并且这种耦合方案步骤相对繁琐,非常耗费人力。 μ -LED 的产热问题需要通过提升工作效率来得到缓解。其二是在 μ -LED 安装在探针最前端,直接照射刺激部位。例如 McAlinden 等^[85-86]在探针柄的最前端布置了 5 个 μ -LED,实现不同深度的刺激。该方案采用导热性好的蓝宝石衬底,虽然解决了一定的产热问题,但蓝宝石硬度大,植入时会给生物体造成严重的炎症反应。Wu 等^[44]将 μ -LED 和记录电极一起制作出了硅基刚性探针,如图 4(b)所示。探针一共有四个柄,每个柄上有三个 μ -LED,能实现小于 $1\ \mu\text{m}$ 的空间分辨率。表 3 给出了上述介绍的几种硬质 μ -LED 型探针及其参数。从表 3 中可以看出基于 GaN 或 InGaN 制作 LED 更为普遍,这是因为它们的出光波长在可见光范围内容易调制,以刺激相应的光敏通道蛋白。但它们的衬底选择有限,常用蓝宝石和碳化硅(SiC)减小位错密度,其中蓝宝石导热性好,但蓝宝石本身透明容易散光,会导致探针空间分辨率降低^[44]。并且蓝宝石硬度高,通常采用转印的方法将蓝宝石衬底上的 LED 转移到其他材料上,这种方法正是制作柔性探针的主要思路之一。

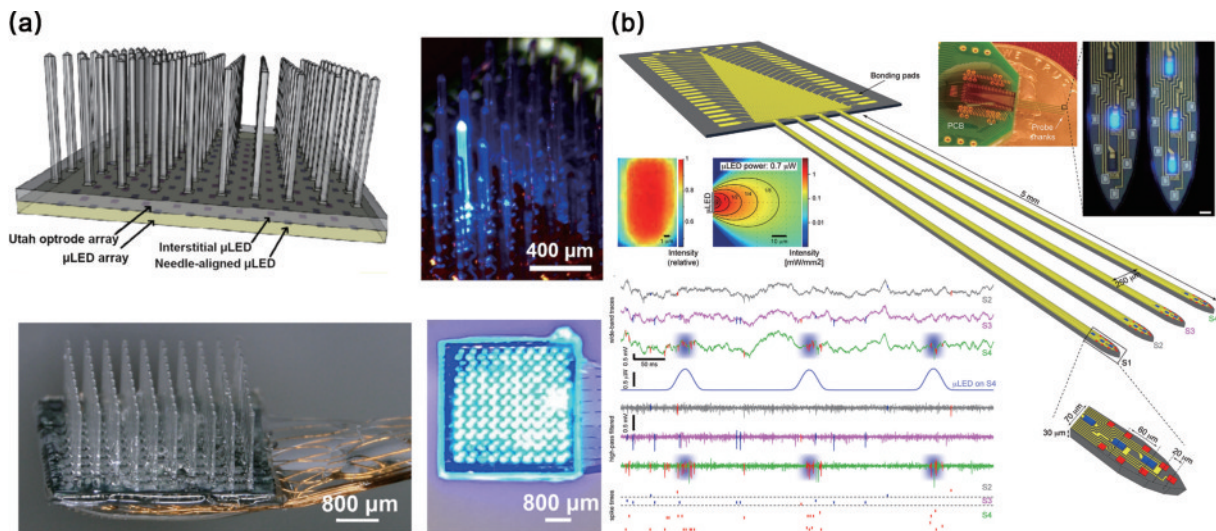


图4 硬质 μ -LED 型探针。(a)以蓝宝石为衬底,在 μ -LED 阵列芯片前耦合光电极^[83]; (b)每个柄前端集成 3 个 μ -LED^[44]
Fig. 4 Rigid μ -LED probes. (a) Sapphire as the substrate material with the optrodes coupled to an μ -LED array chip^[83]; (b) the tip of each shank contained three μ -LEDs^[44]

柔性 μ -LED 型探针在设计思路与光纤型探针不同,在不引入小段波导结构时,它引入的柔性材料主要作为承载 μ -LED 光源的基底,柔性材料本身不传输

光,因此无须关注柔性材料的光学传输能力。目前常见的柔性 μ -LED 型探针结构以生物兼容的材料制备柔性衬底,在其上方集成 μ -LED 和其他光学与电学的

表 3 几种硬质 μ -LED 型探针及其参数
Table 3 Several kinds of rigid μ -LED probes and their parameters

Year ^[Ref.]	Material (LED/wafer)	Dimension	Output light intensity / (mW·mm ⁻¹)	Number of channels	Working wavelength λ /nm	Light delivery efficiency /%	Experiment condition
2010 ^[81]	GaN/sapphire	20 μ m (LED diameter), 50 μ m (LED separation)	250	64×64	470±22	—	<i>In vitro</i>
2014 ^[82]	InGaN/SiC glass(optical fiber)	105 μ m (core diameter), 125 μ m (fiber diameter)	0.89-1.28	3×3	456	0.88 1.27	—
2019 ^[83]	GaN/sapphire	80 μ m×80 μ m (LED size), 1.5 mm (needle length), 75 μ m×75 μ m (needle base size), 400 μ m (needle pitch)	>80	181	450	—	<i>In vivo</i>
2013 ^[85]	GaN/sapphire	1.3 mm×80 μ m (tip size), 40 μ m (LED diameter), 250 μ m (LED separation)	350,600	5×1	446±17, 443±21	2	—
2015 ^[44]	GaN/Si	250 μ m (shank separation), 70 μ m×5 mm (shank width×shank length)	353	4×3	460	0.87	<i>In vivo</i>

结构^[45]。常用的柔性衬底制备材料包括 PDMS、SU-8、聚酰亚胺 (PI)、Parylene C、环氧树脂等^[87-88]。Kim 等^[22]开发了基于聚酯纤维的多功能柔性神经探针,如图 5(a)所示,探针由多层柔性聚酯结构黏合而成,包含从蓝宝石衬底转印来的 μ -LED 阵列层、用于记录的铂电极阵列层、监控温度的温度传感器层、测光强的光电二极管层,以及用于释放柔性探针的一层硬质结构。Fan 等^[89]制作的 μ -LED 型探针具有 SU-8-金属-SU-8 的三明治结构,采用的是三星的 LED。Cao 等^[90]将商用的贴片式 μ -LED 安装到用 PI 制作的探针柄前端,并在 LED 前方安装了一个聚合物透镜用于将 LED 出射的发散光会聚起来。为了解决加工工艺复杂的问题,Reddy 等^[91]开创性地提出了一种一体化集成的方式,在晶圆尺度的微纳加工中集成 μ -LED。他们用 Parylene C 薄膜包裹 LED 并引入供电用的金属电路,最后将结构从硅片表面释放以形成完整的柔性神经探针,如图 5(b)所示,该探针通道数达到 32。2018 年, Klein 等^[92]以纯环氧树脂为衬底材料,针对性地设计了一款光学耳蜗神经刺激探针,实现多达 144 个通道的刺激,如图 5(c)所示。该方案 LED 工作效率高,器件温升控制在 1 K 的范围内,解决了 μ -LED 型神经探针普遍存在的产热问题,为实现大规模、多位点、精确可控的神经刺激提供了参考。此外, Li 等^[64]以 PI 为衬底,研制了一种通过堆叠 InGaP μ -LED、氧化硅/氧化钛光学过滤层、InGaN μ -LED,发出双色(红光与蓝光)光的无线神经刺激探针,如图 5(d)所示,为实现双向神经调控(红光抑制、蓝光激活)提供了方案。上述讨

论的几种柔性 μ -LED 型探针的参数总结在表 4 中。

特殊结构设计的引入,也为克服 μ -LED 的产热效应,提升出光效率提供了解决方案。Xie 等^[93]在 μ -LED 探针上引入了和柔性衬底集成兼容的超薄钻石薄膜结构,利用了钻石薄膜高达 700~2200 W/(m·K) 的导热系数,增强了 μ -LED 型探针的散热性能。Klein 等^[94]从减小 μ -LED 出射光发散的角度提高探针工作效率。他们采用先筑模后浇注再转移的方法,在聚合物衬底的 μ -LED 神经探针上增加了 PDMS 微透镜阵列,使神经探针在空气、水中的整体光采集效率分别提升了 115% 和 83%,出射光峰值强度分别提升了 145% 和 95%。Liu 等^[95]研发了一种生物兼容的光学滤波薄膜,它在 420~550 nm 区间内的反射效率约为 99%,可以通过转印的方式与 μ -LED(470 nm 波长)背面结合,用于增强 μ -LED 的出光强度。这些设计均有益于提升 μ -LED 型神经探针的出光效率,降低驱动 μ -LED 所需的电流强度,缓解 μ -LED 的产热问题。

柔性 μ -LED 型神经探针的发展非常迅速,已被广泛应用于各类光遗传神经调制实验中,总体的进展包括:开发了一体化的加工技术方案;提出了产热问题的多种解决策略;增加了探针的刺激通道数目;开发了双波长出射的功能等。但是对于 μ -LED 型神经探针而言,未来的发展依旧存在一定的挑战。由于 μ -LED 结构出光的发散性,限制了其进行高精度神经调制的能力,虽然为增大出光精度 μ -LED 的尺寸能够缩至 10~20 μ m,但尺寸减小的同时会损失出光效率,并且会引起严重的产热问题^[96-97]。因此,开发长期安全稳定的、

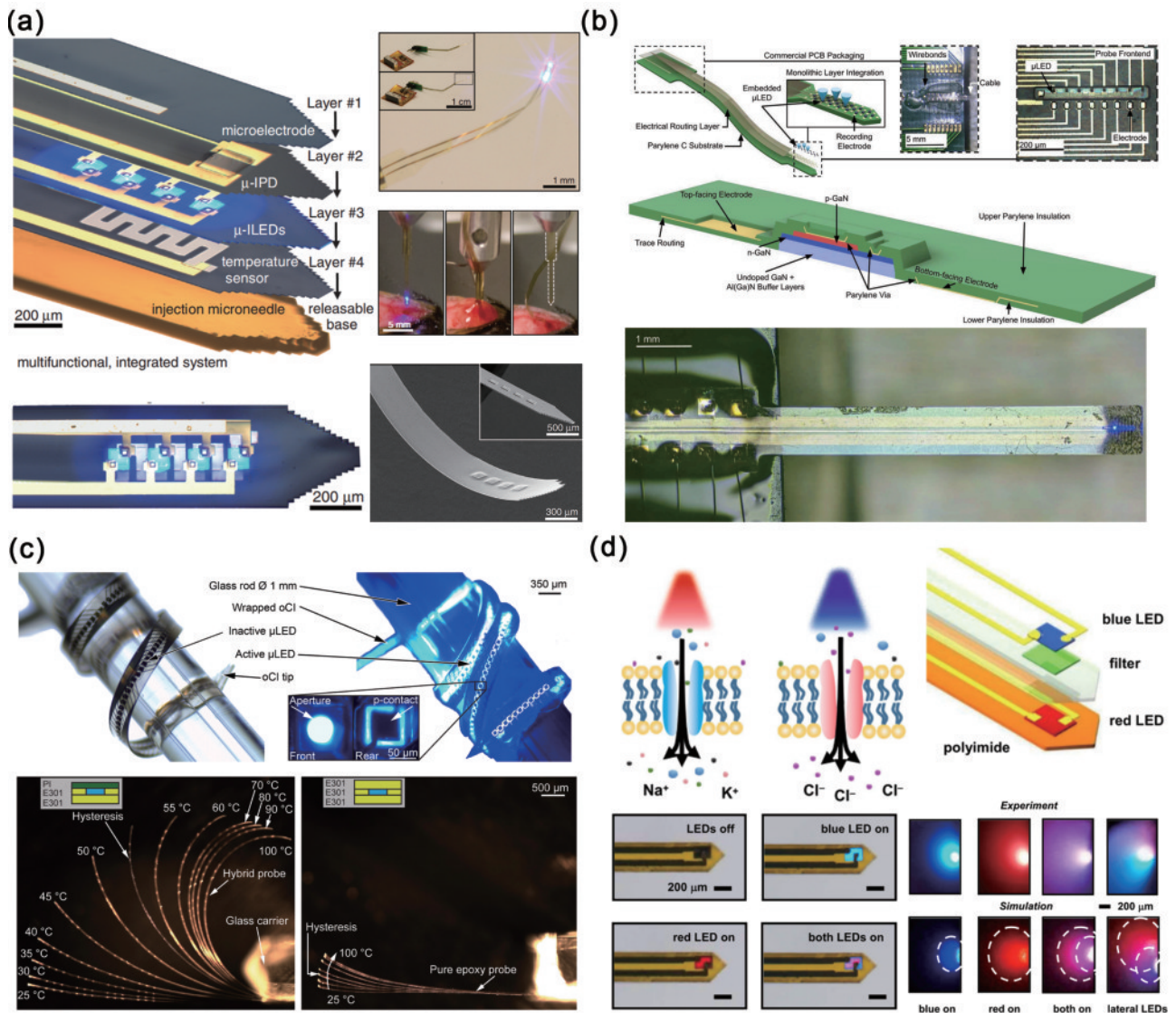


图5 柔性 μ -LED型探针。(a)基于PDMS衬底的多层结构多功能探针^[22]；(b)基于Parylene C衬底的探针^[91]；(c)基于环氧树脂衬底的多通道光学耳蜗^[92]；(d)基于聚酰亚胺衬底的双色光探针^[64]

Fig. 5 Flexible μ -LED probes. (a) A multilayer and multifunction probe based on the PDMS substrate^[22]; (b) a probe based on the Parylene C substrate^[91]; (c) a multichannel optical cochlear implant based on the epoxy substrate^[92]; (d) a bicolor light emission probe based on the PI substrate^[64]

有着高精度刺激能力的柔性、小尺寸 μ -LED型神经探针有望实现高时空分辨的光遗传刺激。

2.3 波导集成型探针

波导集成型探针的飞速发展得益于微纳加工工艺的不断进步,相比前两种类型的探针,它依赖微纳光学元件,对光的调控灵活性高。通过设计出光结构,探针出射的小尺寸光斑易于匹配单细胞的尺寸,达到单细胞精度的刺激。探针通过引入如Y型分束器、定向耦合器、多模干涉耦合器(MMI)等元件实现光的分束、合束,仅依赖单个光源便可实现多个出光位点的多通道刺激。在此基础上安装光开关器件,每路出射光会具有独立的可控性。探针引入响应随波长变化的光学相控阵(OPA)型器件,能够使出射光发生偏转,扩大了探针的有效刺激范围。另外,波导集成型探针的光

从位于探针后端的光源耦合进入每根波导,这些光源保持在组织之外,避免了对组织或者照明过程产生影响。

2010年,Cho等^[98]通过采用SU-8波导,首次在装有16个铱电极的探针柄上实现了单通道的波导集成型探针。但该探针未集成波导之外的微纳光学元件,硅基探针柄上仅集成了一根光刺激波导。为了增强出光可控性,波导集成型探针需要引入一系列微纳光学的单元器件。Son等^[99]引入Y型分束器设计了基于SU-8波导的4通道硅基光遗传探针,如图6(a)所示。该探针借助分束器使波导通道数得到提升,但光从波导出射后仍只能沿探针的方向传播,不能照亮探针的周边区域,并且出射光会照射记录电极,产生不必要的伪影干扰。Sacher等^[100]引入光栅耦合器实现垂直出

表 4 几种柔性 μ -LED 型探针及其参数Table 4 Several kinds of flexible μ -LED probes and their parameters

Year ^[Ref.]	Material (LED/ substrate)	Dimension	Output light Intensity / (mW·mm ⁻¹)	Number of channels	Working wavelength λ /nm	Light delivery efficiency /%	Experiment condition
2013 ^[22]	GaN/PDMS	50 μ m \times 50 μ m (LED size), 20 μ m (probe thickness), 400 μ m (probe width) 0.55 mm \times 0.29 mm \times 0.1 mm (LED size),	17.7, 23.5	4 \times 1	450	—	<i>In vivo</i>
2014 ^[89]	—/SU-8	4.2 mm (shank length), 0.86 mm (shank width), 0.28 mm (shank thickness) 1 mm \times 0.6 mm \times 0.2 mm (LED size),	0.8	1	450–460	—	<i>In vivo</i>
2012 ^[90]	InGaN/PI	12 mm (shank length), 900 μ m (shank width)	0.7	1	465	—	<i>In vivo</i>
2019 ^[91]	GaN/ Parylene C	22 μ m \times 22 μ m (LED size), 1 mm (shank width)	>1	32	445	6.5	<i>In vitro</i>
2018 ^[92]	GaN/epoxy	50 μ m \times 50 μ m (LED size), 1.5 cm (shank length), 350 μ m (shank width), 26 μ m (shank thickness)	407	144	462	—	—
2022 ^[64]	InGaP+ InGaN/PI	125 μ m \times 180 μ m (LED size), 120 μ m (shank thickness), 320 μ m (shank width)	50, 200	1	630, 480	—	<i>In vitro</i> , <i>in vivo</i>

光,如图 6(b)所示。他们以氮化硅为波导制作了硅基探针,21根波导末端的光栅耦合器使光垂直于柄出射,并且出射光束窄,探针的空间分辨率高。但该探针前端仍与图像束(或多芯光纤)和外部扫描系统(或空间光调制器)连接来进行多个通道的选择,器件整体复杂度高,系统 5 ms 的光学调制速度无法匹配亚毫秒量级时间响应^[101-102]的光敏蛋白。分光的微纳元件和探针其他部分的制备遵循一体化的流程,不依赖外部的机械装置,在提升波导集成型探针的刺激通道数方面颇具优势。Shim 等^[103]设计的 9 通道氮化硅波导探针引入定向耦合器实现多路分光,同时也采用光栅耦合器出光,如图 6(c)所示。但定向耦合器的工艺容差性不好,影响器件稳定性,并且由于光路中仅包含无源器件,9 路通道的出光会同时发生,单路通道仍旧缺乏光路可控性。Mohanty 等^[104]给出了比较完美的解决方案,如图 6(d)所示。他们采用性能更稳健的 MMI 进行分束和合束,并特别设计了由两个 2 \times 2 MMI 与一个马赫-曾德尔干涉仪(MZI)结构组成的热光开关。MZI 其中一臂上方排布了电极,通电后电极对波导加热,改变波导材料折射率,从而对穿过 MZI 两臂的光相位进行调制,进而改变从整个光开关器件出射光的通路。通过级联 3 个热光开关器件,最终实现了对 4 路通道的独立控制。波导前端仍借助光栅耦合器,实现了小发散角的出光。最终探针开关和路由多束光的响应时间达 20 μ s。

除了在同一波长下实现多路分光,借助元件和波长之间固有的响应,可建立光波长和出光通道之间的对应关系,实现多通道的神经探针。Lanzio 等^[105]引入了无源微环谐振器结构,如图 6(e)所示。该探针在探针柄的不同长度处设计了不同半径的微环结构,以路由不同波长的光,由此实现的多通道探针克服了探针尺寸和出光口数量之间的制约关系,出光口沿探针柄长的方向呈纵向排列。而 Segev 等^[41]在单根探针柄上利用阵列波导光栅(AWG)结构,最终将不同波长谱线的光分至 9 根波导中,再由对应的 9 个光栅实现光束发射,如图 6(f)所示。出射光发散度小,在脑组织中传播 70 μ m 远后,光束宽度仍仅为 17 μ m,光斑大小能够匹配单个神经元的尺寸。这种较优的出射光方向性也为探针柄上集成更多的出光单元创造了条件。如上两种多通道光遗传探针的可控性主要通过调控输入光谱实现。

常规光栅耦合器具有特定的工作波长,出射光束方向恒定,为了从光束转向的角度提升探针出光的可控性,需要引入 OPA 辅助出光。OPA 通过调制入射波长,进而调制 OPA 不同通道间出射光的相位差,表现为在某一个维度上远场出射光束角度的变化。2019 年, Sacher 等^[106]报道了第一个利用氮化硅 OPA 作为微尺度光发射器的可植入式光束转向神经探针,如图 6(g)所示。探针 4 个柄上各有 4 个 OPA,各 OPA 通道的选择通过基于微电子机械制造工艺(MEMS)的机械结

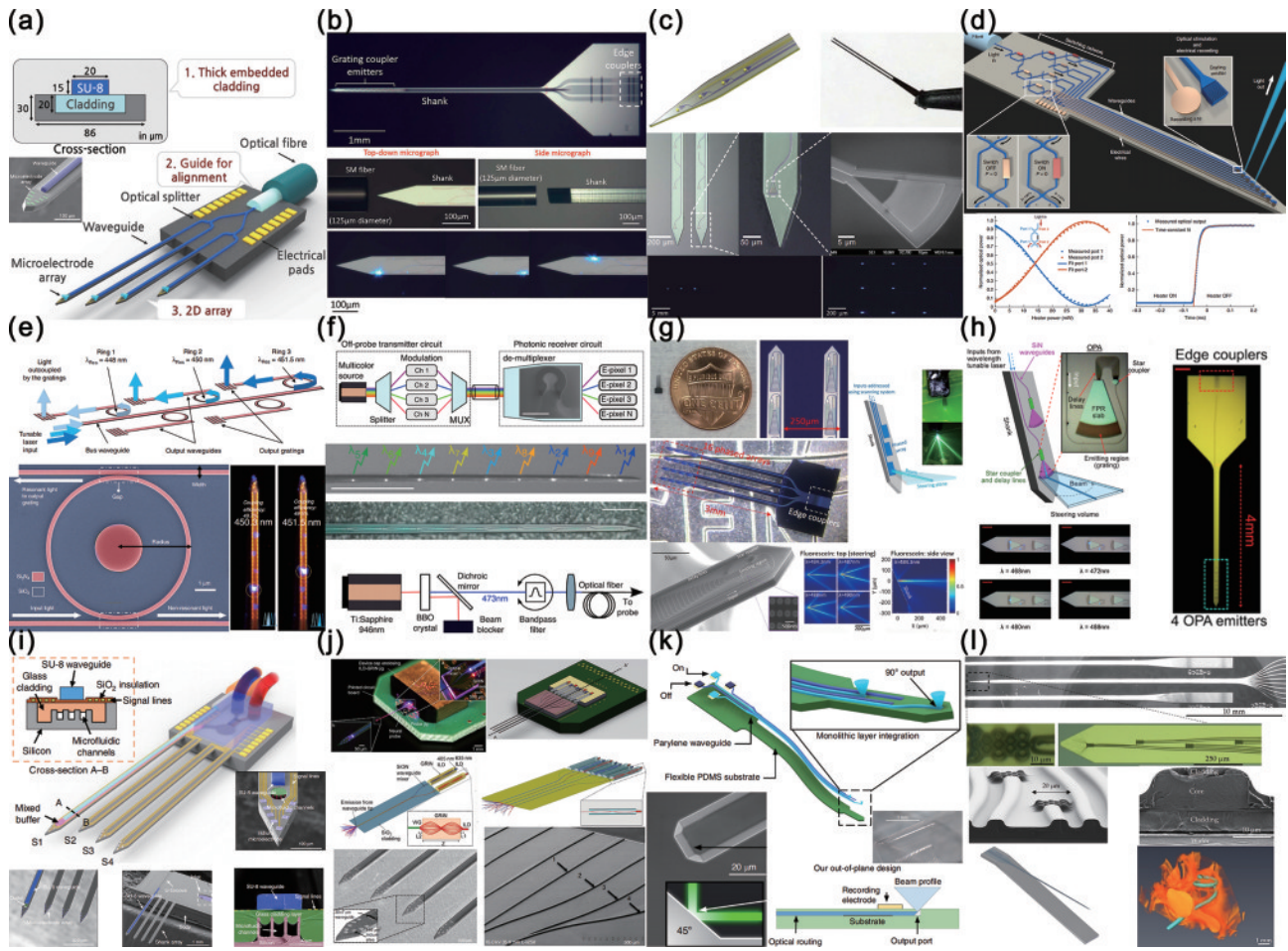


图 6 波导集成型探针。(a) Y型分束器,4通道^[99]; (b)光栅耦合器出光,21通道^[100]; (c)定向耦合器分光,9通道^[103]; (d)含热光开关,可重构8通道^[104]; (e)无源微环谐振器分波长出光^[105]; (f)利用波分复用与解复用原理和AWG结构,9通道^[41]; (g)借助OPA波长控制光束转向^[106]; (h)引入自由传输区于OPA前^[107]; (i)实现光刺激、电记录、药物递送多个功能^[108]; (j)双色光源出光^[109-110]; (k)引入微反射镜的基于柔性Parylene C/PDMS的光学探针^[112]; (l)基于柔性SU-8/PMMA的光学耳蜗设计^[113]

Fig. 6 Waveguide-integrated probes. (a) Y splitter, four channels^[99]; (b) grating couplers as emitters, 21 channels^[100]; (c) directional coupler to splitting the light, nine channels^[103]; (d) thermal optical switch, reconfigurable eight channels^[104]; (e) light emission via passive micro-ring resonators^[105]; (f) light delivery based on the theory of wavelength division multiplexing and demultiplexing, nine channels^[41]; (g) the steer of the light beam achieved by OPA technology^[106]; (h) FPR used in front of the OPA design^[107]; (i) optical probes with several additional functions including optical stimulation, electrical recording and drug delivery^[108]; (j) bicolor light emission^[109-110]; (k) the optical probe based on the flexible Parylene C/PDMS substrate with the utilisation of micromirrors^[112]; (l) optical cochlear implant based on the flexible SU-8/PMMA^[113]

构来实现。该器件出光采用AWG结构,但由于采用的AWG光栅周期远大于半个波长,每个OPA最终出光产生了干扰主瓣的三个旁瓣,这有望通过设计非周期的AWG,提升波导厚度等方法加以抑制。在OPA结构的基础上,Chen等^[107]在出光口处引入了一个锥形的自由传输区(FPR)平板和最终的出射光栅拼接,如图6(h)所示。从端射OPA发出的光产生的多余级次的衍射光能以足够大的角度传播,并和平板侧壁相互作用后消除,最终只保留了一个衍射级次从光栅耦合器输出,从而达到消除旁瓣的目的。

此外基于多功能探针的发展需求,Shin等^[108]研制了集成光刺激通道、微电极阵列以及药物递送通道于一体的探针,如图6(i)所示。基于双向刺激神经元的

需求,Kampasi等^[109]以两种波长的注入式激光二极管(ILD)作光源,经格林透镜会聚再通入两根氮掺杂二氧化硅(SiON)波导中,如图6(j)所示。两根波导与耦合区域相连,最终以一根波导出射,借助单通道的双色出光,实现了对海马体CA1区锥体细胞的激活和抑制。其中,ILD相比LED结构紧凑程度大,出射光束方向性好、耦合效率高。2018年,Kampasi等^[110]集成了8个ILD,实现了4个通道的双色出光,调控神经元的范围增大,能够同时或分别激活海马体CA1区的锥体细胞和小胶质细胞。表5总结了上述讨论的波导集成型探针及其参数。

上述探针中以SU-8为波导材料的几种设计,虽然加工便捷,但由于材料折射率不高,所制备的器件尺寸

表 5 几种硬质波导集成型探针及其参数

Table 5 Several kinds of rigid waveguide-integrated probes and their parameters

Year ^[Ref.]	Material (waveguide/ substrate)	Dimension	Output light Intensity / (mW·mm ⁻¹)	Number of channels	Working wavelength λ /nm	Light delivery efficiency /%	Experiment condition
2010 ^[98]	SU-8/Si	5 μm (waveguide thickness), 80 μm (shank width), 12 μm (shank thickness) 30 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$	>60	1	475	12.4	—
2014 ^[99]	SU-8/Si	(waveguide cross-section), 86 μm (shank width), 30 μm (shank thickness) 340 nm \times 135 nm	500–583	4	475	2	<i>In vivo</i>
2019 ^[100]	SiN/Si	(waveguide cross-section), 4 mm (shank length), 100 μm (shank width), 92 μm (shank thickness), 10 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ (grating size) 400 nm \times 200 nm	—	21	430–645	—	—
2016 ^[103]	SiN/Si	(waveguide cross-section), 0.7 cm (shank length), 90 μm (shank width), 20 $\mu\text{m} \times 15 \mu\text{m}$ (grating size) 350 nm \times 200 nm	630	3 \times 3	473	24.4	—
2020 ^[104]	SiN/Si	(waveguide cross-section), 250 $\mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ (tip size), 20 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ (grating size) 250 nm \times 160 nm	15	4,8	473	—	<i>In vivo</i>
2021 ^[105]	SiN/Si	(waveguide cross-section), 45 nm \times 20 μm (tip size), 5 $\mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$ (grating size) 240 nm \times 200 nm	100	5	449–452.5	~0.375	<i>In vitro</i> , <i>in vivo</i>
2017 ^[41]	SiN/Si	(waveguide cross-section), 20 μm (shank width), 18 μm (shank thickness), 10 $\mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$ (grating size) 240 nm \times 200 nm	—	9	473	—	<i>In vivo</i>
2019 ^[106]	SiN/Si	(waveguide cross-section), 3 mm (shank length), 50 μm (shank width), 18 μm (shank thickness), 30 $\mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$ (grating size) 200 nm (waveguide thickness),	—	4 \times 4	484.3–491	—	<i>In vitro</i>
2021 ^[107]	SiN/Si	4 mm (shank length), 100 μm (probe thickness), 150 $\mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ (slab size) 40 $\mu\text{m} \times 15 \mu\text{m}$	—	4	460–492	—	—
2019 ^[108]	SU-8/Si	(waveguide cross-section), 128 μm (shank width), 40 μm (shank thickness)	167	1	473	1.4	<i>In vivo</i>
2016 ^[109]	SiON/Si	30 $\mu\text{m} \times 7 \mu\text{m}$ (waveguide cross-section)	1928, 2905	1	405, 635	6.75, 10.2	<i>In vivo</i>
2018 ^[110]	SiON/Si	(waveguide cross-section), 70 μm (shank width), 22 μm (shank thickness)	1714, 2523	4	405, 635	5, 8.2	<i>In vivo</i>

较大,不利于提升集成度。相比较而言,氮化硅在可见光波段透明,传输损耗低,并且可以使用 CMOS 兼容的标准沉积和蚀刻工艺来制造^[104],作为波导集成型探

针的材料更具优越性。

尽管上述设计在提升通道数、减小探针尺寸、减小出射光斑大小、增强光束可控性等方面有许多进展,但

如上探针均采用硬质硅基衬底,在植入时虽然方便精确定位,却会对生物体自身造成伤害。类似于光纤型与 μ -LED型探针,需要开发相应的柔性波导集成型探针来进一步拓宽应用前景。虽然相关研究起步较晚,但柔性波导集成型探针仍可借鉴其他两类光遗传探针的设计思路,甚至电学柔性神经探针的选材和结构。

Nizamoglu等^[111]研制的基于左旋聚乳酸生物高聚物的梳状平板波导可以用于光化学组织黏合,成功在深层组织引起了光化学反应。虽然并不用于光遗传刺激,但这种柔性波导也为光遗传探针提供了参考。微纳尺度的光波导结构和光纤的制作不同,依托于硬质的衬底形成图案,柔性波导的图案同理。对此,制作波导集成型探针的主要思路是在硬质衬底上增加一层释放层(或称牺牲层),柔性波导附着在这一层结构上,再通过相应手段去除释放层,将柔性波导结构分离出来。2020年,Reddy等^[112]以氧化硅为释放层制备了一种基于生物相容材料Parylene C(1.5~4 GPa)和PDMS(1.32~2.97 MPa)的柔性波导集成型探针,如图6(k)所示。相比于一般硬质材料,Parylene C和PDMS的杨氏模量与脑组织的杨氏模量(0.9~3.1 kPa)更接近。虽然当前探针还在技术验证阶段,波导横截面较大,但鉴于这两种材料的折射率对比度大($\Delta n=0.239$),最终有望将波导截面缩小至 $1\ \mu\text{m}\times 1\ \mu\text{m}$,实现探针的微创手术植入。该探针还引入了微反射镜的结构出光,微反射镜相比于光栅耦合器对波长不灵敏,响应带宽大。2022年,Helke等^[113]同样选用氧化硅作为释放层制作了聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)为包层,SU-8为波导芯层的柔性探针,如图6(l)所示。他们设计了厚度约为 $10\sim 15\ \mu\text{m}$ 、长度为 $11.5\ \text{mm}$ 的光学耳蜗探针,并将其植入死后的沙鼠耳蜗,探索了探针植入的可行性,但尚未开展刺激实验。除了采用氢氟酸腐蚀氧化硅的方案释放柔性探针,也可采用过氧化氢体积分数为1%的溶液腐蚀二氧化锗(GeO_2)^[114]。2023年,Singer等^[115]借助低损的PDMS尝试制作柔性波导,他们以玻璃为衬底,再用手术刀切去玻璃部分。此外,他们提出未来可以用激光进行更精确地切割以剥离硬质衬底。

柔性波导集成型探针为了满足植入时的刚度需求,既可采用植入套管^[116]或者利用包覆生物可吸收的加强剂^[117],也可在植入前将波导前端刻蚀成尖锐状^[118],或者采用另外的辅助支架等。

目前关于柔性波导集成型光遗传探针的研究较少,存在探针光刺激功能性不强、探针尺寸偏大的问题。并且当前研究多停留在技术验证阶段,基本未开展相应的生物实验。柔性探针中也未囊括硬质探针中功能多样的单元器件,导致探针缺乏出光光束可控性。因此,柔性波导集成型探针的研究亟需新的设计、加工和应用方案。

3 多功能的光遗传探针

先进的光学神经探针除了实现基本的光刺激,通常集成了用于表征和测量神经活动、药物递送、无线供能和数据传输等结构,这些设计丰富了探针的功能,使生物实验更加便捷。本章节将从这一方面出发,介绍包含多个功能单元的光学神经探针,其中重点介绍柔性的多功能神经探针的应用和研究进展。

3.1 电生理记录功能

集成有电生理记录功能的神经探针适于探测神经元被激活的情况。在神经系统中,神经回路通过神经元之间的生物电信号来传递、处理生物信息^[119],这些生物电信号通过神经元上跨膜蛋白通道中的离子交换来实现^[120]。光遗传刺激可以诱发神经元发生这种离子交换也即产生生物电信号,记录这些生物电信号是记录神经活动的重要方法之一,它也是光遗传刺激实验是否成功的证明之一^[121]。单独引入的电极阵列记录探针虽然可以观测这些电信号,但是,此类方案通常伴随更大的植入创口。并且电记录探针的植入位置是否准确也值得考虑,尤其对于在光遗传探针后二次手术植入的电记录探针而言,只有将它植入在目标细胞旁才有可能探测到信号。直接在光学神经探针上集成电生理记录电极避免了这些问题。对于硬质探针而言,这种集成方式多在硬质的探针柄上排布电极,如图7(a)、(b)^[68, 122]所示,或者将导电层包覆在光传输通道之外以实现集成,如图7(c)、(d)^[84, 123]所示。

柔性探针的记录电极相应以柔性的衬底做支撑,例如上文中基于蚕丝材料的柔性光纤型探针,是基于前期Shi等^[63, 124]对柔性共形电子器件的探索。其记录电极以柔性PI为衬底,附着在蚕丝光纤上,如图7(e)所示。整个电极阵列非常薄,不会明显增大植入创口。此外,在植入前还在记录电极处沉积了导电聚合物,以减小植入后微电极和周围液体环境界面之间的阻抗,从而降低电记录时的热噪声。在上文提到的多功能柔性 μ -LED型神经探针^[22]中,用于电生理记录的铂微型电极排布在PDMS衬底上,能够同时实现光遗传刺激和原位电生理记录,为制备高精度脑神经图谱提供了参考。

事实上,光刺激有可能会对电记录造成一定干扰,在这种记录过程中若光照射到电极,则会诱发如光电效应等各种电伪影^[125]。在波导集成性探针中引入光栅或微反射镜结构有利于规避这一问题,使出光方向垂直于探针柄。上文中Reddy等^[112]设计的PDMS/Parylene C柔性探针便采用了这种方案提高电生理记录的准确程度,如图7(f)所示。电信号对光信号也存在可能的干扰,这是由于传导电信号的常用金属材料(包括金、铂、钛、铝)在可见光波段都有较大的吸收系数,排布在波导附近容易造成光学传输损耗^[126]。在

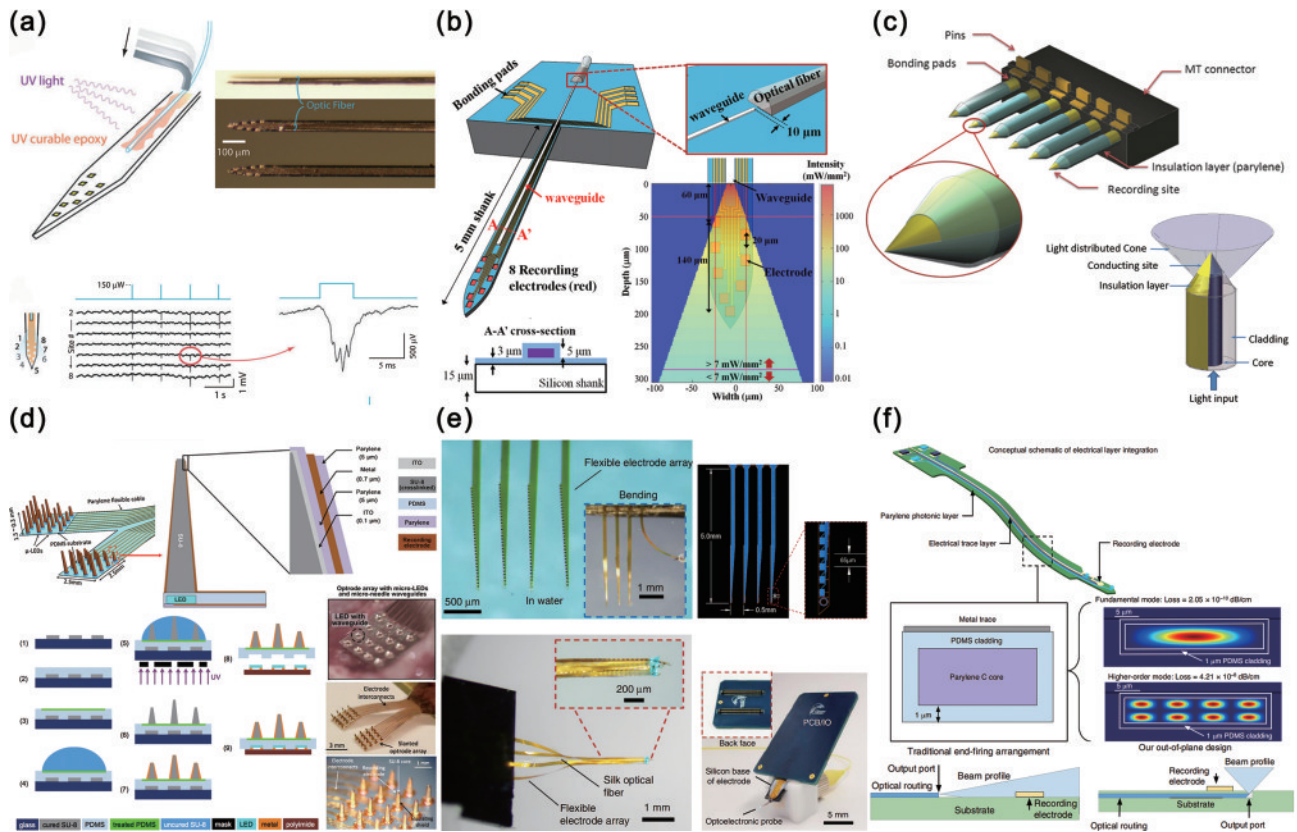


图 7 集成电生理记录功能的探针。(a)集成电极,硬质光纤型^[68]; (b)集成电极,硬质波导集成型^[122]; (c)集成导电通道包层,硬质光纤型^[123]; (d)导电包层附于光波导外,硬质 μ -LED型^[84]; (e)柔性电极阵列附于蚕丝材料外,柔性光纤型^[63]; (f)采用微反射镜出光不照射电极,柔性波导集成型^[112]

Fig. 7 Integrated electrophysiological recording probes. (a) Integrated electrodes, rigid optical fiber^[68]; (b) integrated electrodes, rigid waveguide-integrated probe^[122]; (c) integrated conductive cladding of the core, rigid optical fiber^[123]; (d) conductive cladding attached to the optical waveguide, rigid μ -LED^[84]; (e) flexible electrodes array attached to the silk fiber, flexible optical fiber^[63]; (f) light emission achieved through micromirrors without illuminating the electrodes, flexible waveguide-integrated^[112]

Reddy等^[112]设计的探针中,波导和导电通道是平行分布的,他们因此特别探究了实现较小吸收损耗的金属层和波导芯层的间距,最终得出需要 $1\ \mu\text{m}$ 厚的Parylene C用以阻隔金属和波导模式间的作用。

另外,发展更成熟的柔性神经电极阵列也为柔性光遗传探针集成电生理记录功能提供了重要参考。Xie等^[127]开发的网格状大孔结构的三维神经电极阵列具有极强的生物兼容性,弯曲刚度比硅基电极阵列低4~7个量级^[128]。在长期植入的过程中神经元会与电极阵列融为一体,形成稳定的接触界面。Luan等^[129-130]研制了电极沿探针纵向分布的超柔性纳米电子线神经探针,其薄而微小,不易触发人体的免疫反应,并且纳米电子线也具有机械顺应性,易于实现与神经组织的无缝隙集成。Guan等^[131]发明了一种自组装式的柔性神经流苏电极,先将流苏浸入聚乙二醇形成复合细丝,保护植入过程中脑组织不受电极的损伤,在植入后,聚乙二醇会在脑内降解。该方案相比前两者更便于提升通道数,并且该探针在长期实验中并未引起明显的神经元密度损失。这些方案主要依托于器件薄的结构^[132]而非柔软的材料来实现柔性的神经电极阵列,和

柔性光遗传探针的结合亟待进一步探索。其中,Guan等^[131]已经开展了将流苏电极直接黏附在硬质光纤型光遗传探针表面做原位电生理记录的实验。

3.2 生物或化学递送功能

生物或化学递送功能有助于开展生物实验,通常采用基于MEMS的微流控通道和探针结构集成。动物活体光遗传刺激实验的手术通常分两次开展,第一次需要将病毒载体注射到特定的脑区,使特定的神经元表达光敏蛋白,第二次将光遗传探针植入动物脑内,使探针刺激选定的神经元。由于手术的分批次开展,一方面会造成二次创伤,另一方面必然会存在两次手术靶向偏差的可能,也即光遗传探针未能成功照射表达了光敏蛋白的神经元。药物递送的主要递送对象是辅助实验的药剂,也会面临同样的问题。因此,需要将实现这类功能的通道集成至光遗传探针上。

对于光纤型探针而言,多用热拉法将微流控通道集成入光纤端面的多芯结构中。Canales等^[133]制作的环烯烃共聚物-聚碳酸酯柔性多功能光纤型探针中,保留出的中空通道即为微流控通道,如图8(a)所示。该MIT的Anikeeva团队于2021年又将各种功能性通道

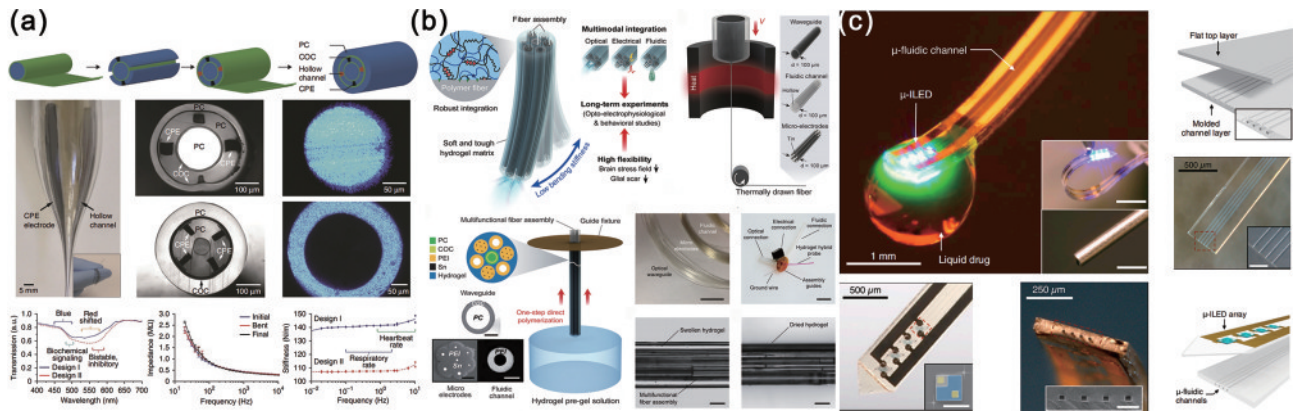


图 8 集成化学或生物递送功能的探针。(a)基于热拉法形成的中空通道为微流控通道,柔性光纤型^[133]; (b)水凝胶包覆微流控通道等多个功能性通道,柔性光纤型^[134]; (c)两层PDMS夹成微流控通道,柔性 μ -LED型^[135]

Fig. 8 Integrated probes with delivery functions of biological and chemical signals. (a) Hollow structure designed to be microfluidics channels and formed via the thermal drawing process, flexible optical fiber^[133]; (b) microfluidic and other functional channels surrounded by hydrogel, flexible optical fiber^[134]; (c) microfluidic channels formed via the sandwiched two PDMS layers, flexible μ -LED^[135]

组装在水凝胶中,进一步提升探针的柔性,其中微流控通道采用聚以太酰亚胺为包层的中空光纤,如图 8(b)^[134]所示。柔性 μ -LED型探针也有相关设计,如 Jeong 等^[135]开发了一款无线控制的微流控光学神经探针,其中包含微流控通道和匹配单细胞尺寸大小的 μ -LED阵列,如图 8(c)所示,微流控通道是两片带有刻蚀槽的PDMS相叠形成的四个通道。其中柔性微流控通道与一个储存药物的贮液槽相连,在控制器等装置的帮助下,实现了可控的药物递送。

除了微流控通道,具有生物兼容性和水溶性的丝纤维蛋白包覆载体病毒后再附着到植入探针的前端,也可在植入手术后将病毒于预定位置释放出来^[136]。Zou 等^[137]研究了类似的具有生物兼容性和生物可降解性的熔融聚乙二醇。先将探针蘸入混有病毒载体的熔融聚乙二醇再拉出到空气中,带有病毒的聚乙二醇被探针中的柔性微电极细丝捕获并迅速固化,植入后再于生物体

内降解释放病毒。这两种方案在植入前后的硬度以及形态变化有利于辅助柔性光遗传探针的植入。

3.3 无线供能和数据传输

无线工作模式的探针增添了器件整体的便携性,避免了牵引结构对装置、生物体以及实验结果造成的影响,通常采用感应的电学结构驱动探针上包括光源在内的有源器件。但无线操控目前主要针对 μ -LED型神经探针,通过在器件上集成小型无线电频率共振模块、控制芯片和蓝牙模块等,即可实现整体器件的无线供能、控制和数据传输等功能^[138-140]。

如图 9(a)所示,Shin 等^[138]开发了含有无线、近场供电模块的柔性 μ -LED型神经探针。其中的供电模块主要由磁线圈天线构成,需要和一个外界环形天线配合使用,两者之间通过 13.56 MHz 的电感耦合实现由外界环形天线往磁线圈的供电,而且几乎不受外界物体和障碍物的干扰。将外界环形天线与 12 W 输

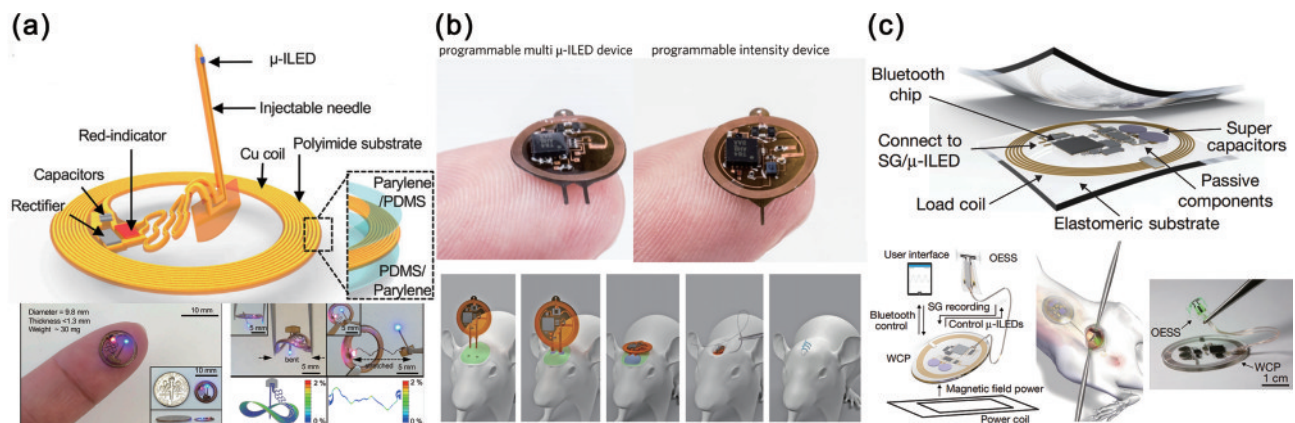


图 9 集成无线传输功能的探针。(a)外界环形天线向磁线圈供电,柔性 μ -LED型^[138]; (b)加入微型控制器和DAC,柔性 μ -LED型^[96]; (c)引入蓝牙模块,柔性 μ -LED型探针^[141]

Fig. 9 Integrated wireless probes. (a) The realisation of power supply through external coil antenna, flexible μ -LED^[138]; (b) a probe with a microcontroller and a DAC module, flexible μ -LED^[96]; (c) bluetooth-enabled probe, flexible μ -LED^[141]

输出功率的射频(RF)信号发生器连接,即可在 30 cm 的范围内为 LED 供电,并且出射光功率密度达到 $50 \text{ mW}/\text{mm}^2$ (工作波长为 470 nm),能满足大部分光遗传刺激实验的要求^[138]。在相关实验中,该探针功能在小鼠大脑中长期稳定,且不会对目标小鼠的移动、脑组织和社会行为造成明显的负面影响。Gutruf 等^[96]在实现无线供电的基础之上向整体神经探针器件中加入用于控制 μ -LED 发光参数的微型控制器和数字模拟转换器(DAC),如图 9(b)所示。通过微型控制器内部的自定义协议,控制外界 RF 信号发生器的功率参数,即可实现对多个 μ -LED 的独立控制,包括 LED 的开关、发光频率、发光强度等。该系统也为可控制、可编程的神经调控提供方法参考。Mickle 等^[141]在无线柔性光学神经探针的基础之上加入蓝牙模块,如图 9(c)所示,进一步实现了与外界用户界面的双向互通。通过蓝牙模块和系统控制模块的信息交互,该神经系统中力学传感器所侦测的数据可以被无线传输至外界用户界面,与此同时,外界用户界面也能对系统中的 μ -LED 和能源管理进行无线控制。

电生理记录电极的集成思路对集成探测其他物理量的传感器有借鉴意义。如 Kim 等^[22]开发的多层结构的柔性探针,除了用于电生理记录的一层结构,还包含微型无机光电探测器,可用在脑组织深部实时监测 μ -LED 的出光情况,以及温度传感器,以接近 1 mK 的精度确定局部加热的程度,预防探针可能造成的组织热损伤。

总体上,除了追求更高性能的光刺激,针对光遗传探针附加功能的诸多研究丰富了光遗传探针的整个技术体系,为将来光遗传探针走出实验室实现产业化奠定了一定基础。

4 结束语

本文从光遗传学的背景切入,对光遗传探针的发展现状进行了介绍,首先对光纤型、 μ -LED 型与波导集成型三大探针类别下的多种设计进行了讨论,具体明确了:光纤型结构简单,但实验生物体与光源或其他外部复杂庞大的结构间存在牵引问题; μ -LED 型采用无线模式后可以避免光纤牵引,但此类探针存在工作效率低、产热与加工工艺复杂等问题;波导集成型探针相比其他两者在光路可控性方面与实现单细胞刺激层面有显著的优势,也依然具有更多的发展空间。为减少生物组织损伤,针对这三类探针开发柔性探针具有必要性。对于柔性光纤型探针而言,通过热拉法集成多功能通道非常便捷,但却并不利于通道数的提升。并且为了减小光在脑组织中的损耗,柔性光纤型探针材料折射率的要求更严格。对于柔性 μ -LED 型探针而言,层式结构非常普遍,它不必考虑材料导光的性能,但也面临柔性材料导热性差加剧 LED 的产热问题。对于柔性波导集成型探针而言,尚未有成熟的研

究将硬质衬底上用于分光合光等的微纳光学元件引入柔性的光路中,相关研究亟待开展。本文还讨论了光遗传探针除光刺激功能之外的其他功能的集成方案。在多功能柔性探针的实现上,不仅介绍了特殊的柔性结构设计,也凸显了三类探针与柔性电子、生物兼容的性变材料,以及天线、控制芯片、蓝牙模块等更多其他领域技术的紧密联系。

对于目前的发展情况而言,三类探针各有利弊,我们设想未来会有一种侵害性更小的光遗传探针的设计,能够实现多光谱、多通道、多目标、多功能的光学神经接口,实现无线、实时、双向和同时询问活体动物神经信号的工作模式,并且探针具有理想的系统稳定性和生物相容性^[64-65, 142]。现有的许多技术进展可以支持这一愿景,下面将对此进行简要讨论:

1) 多光谱与双向。Li 等^[143]开发的三色堆叠式 μ -LED 在现有的双色探针基础上提供了更多波长的出光,为实现多光谱探针奠定了基础,该光源不仅能做到双向刺激,还为选用多种不同响应波长的光敏通道蛋白创造了可能。

2) 多通道与无线。波导集成型探针非常利于实现多通道的光遗传学刺激。现有的芯片级集成光子回路的研究有利于为器件的设计思路提供参考^[144-146]。若在波导集成型探针中不采用光纤耦合而将其光源更改为 LED,则有望实现无线的工作模式,但此方案中光源和波导耦合效率低的问题仍待解决^[72],具体的无线供能与数传模块也尚需进一步探索。

3) 多目标。控制光束转向从而变换刺激目标的功能已经在波导集成型探针上得到了初步验证,针对光学相控阵的研究有利于实现探针发射光束的转向。其中,我们应着力解决旁瓣抑制问题,以提高刺激的空间分辨率^[147]。此外,在变换刺激目标或者变换导通光路的过程中仍需要避免引入外部的机械结构,微纳尺度的有源光开关器件更适用于片上的一体化集成。

4) 多功能与实时询问。多功能的实现是一项交融各个学科与领域的任务,现有的各种形式的探针在集成微电极与微流控通道方面,以及 μ -LED 型探针在集成无线通信模块方面已经取得初步进展。如何保证电记录器件在探针上尤其在柔性衬底上的性能,同时不影响光传输的效果^[124],如何保证数据的实时传输、通信模块的准确收发以及系统的反馈刺激等需要开展更多专项的研究。此外,柔性电子器件中实现电刺激的相关设计也具有借鉴意义^[148]。

5) 系统稳定与生物相容。探针的材料选择是研究要点之一,也即考察材料是否具有柔性、生物兼容性、生物可降解性等特质。其中,借助植入前后有硬度变化的性变材料,实现从植入到刺激再到自然降解只需一次手术的侵害性相对较小,为后续探针的开发提供了重要参考^[63, 111]。对于光传输而言,材料对光场的限制能力也需要进行分析,为了实现脑深部刺激,要求光

在探针中传输时损耗小,出射光的光功率密度达到开启光敏蛋白的阈值。因此,传导光的光纤和波导需要选用高折射率对比度的芯层和包层,通常无机材料波导相较于聚合物折射率对比度更大,有助于实现尺寸更小、结构更紧凑的光遗传探针^[149-151]。近年来以氧化钛为材料制备了柔性热光开关^[152-153],采用 GeO₂ 为牺牲层(用水来腐蚀去除)制备了高质量的柔性氮化硅薄膜^[154],这些研究为开发基于无机材料的柔性波导集成型探针奠定了基础。另外,近年来的新型传感材料 MXene 因其具有出色的光学、电学、热学、力学性能并且与生物体兼容,也有望用于柔性光遗传探针的制备^[155]。

6)小侵害性。若选用近红外波段的光搭配相应的光敏蛋白则有望消除上述讨论中的植入式探针对生物体的影响,因为近红外波段的光穿透深度更大,无需光学结构便能够传导至大脑深处。但目前尚未发现相应响应波长的光敏蛋白,若仍然选用可见光波段响应的光敏蛋白,则需要在目标刺激位点附近借助上转换纳米粒子将红外光转换为可见光,用可见光刺激神经元^[156-157]。

如上讨论仅为实现一个功能和性能更加强大的光遗传探针而提出了初步的见解,许多工作和深入性的研究亟待完成。总而言之,光遗传技术为实现细胞的特异性刺激提供了一个可行的解决方案,但这离不开光遗传探针在多个方向的技术发展和进步,其中,研究和开发柔性光遗传探针是当前面临的重要挑战之一,此类探针的成功研制有助于实验以和生物体更兼容的方式开展。这对神经科学家探索理解神经编码、治疗神经疾病等诸多方面意义深远。

参 考 文 献

- [1] Bouthour W, Mégevand P, Donoghue J, et al. Biomarkers for closed-loop deep brain stimulation in Parkinson disease and beyond[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2019, 15(6): 343-352.
- [2] Guru A, Post R J, Ho Y Y, et al. Making sense of optogenetics[J]. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2015, 18(11): pyv079.
- [3] Frank J A, Antonini M J, Anikeeva P. Next-generation interfaces for studying neural function[J]. *Nature Biotechnology*, 2019, 37(9): 1013-1023.
- [4] Vázquez-Guardado A, Yang Y Y, Bandodkar A J, et al. Recent advances in neurotechnologies with broad potential for neuroscience research[J]. *Nature Neuroscience*, 2020, 23(12): 1522-1536.
- [5] 陆林, 刘晓星, 袁凯. 中国脑科学计划进展[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2022, 54(5): 791-795.
Lu L, Liu X X, Yuan K. Progress of China brain science program[J]. *Journal of Peking University (Health Sciences)*, 2022, 54(5): 791-795.
- [6] Lozano A M, Dostrovsky J, Chen R, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the

- disruption[J]. *The Lancet Neurology*, 2002, 1(4): 225-231.
- [7] Borchers S, Himmelbach M, Logothetis N, et al. Direct electrical stimulation of human cortex—the gold standard for mapping brain functions? [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2012, 13(1): 63-70.
- [8] Chen R, Canales A, Anikeeva P. Neural recording and modulation technologies[J]. *Nature Reviews Materials*, 2017, 2: 16093.
- [9] Hernandez V H, Gehrt A, Reuter K, et al. Optogenetic stimulation of the auditory pathway[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(3): 1114-1129.
- [10] Goßler C, Bierbrauer C, Moser R, et al. GaN-based micro-LED arrays on flexible substrates for optical cochlear implants[J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2014, 47(20): 205401.
- [11] Cogan S F. Neural stimulation and recording electrodes [J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2008, 10: 275-309.
- [12] Won S M, Song E M, Reeder J T, et al. Emerging modalities and implantable technologies for neuromodulation [J]. *Cell*, 2020, 181(1): 115-135.
- [13] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain[J]. *Nature*, 2000, 406(6792): 147-150.
- [14] 李静, 段晓琴, 张海娜, 等. 经颅磁刺激在特发性面神经麻痹中的应用与研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2023, 27(2): 222-225.
Li J, Duan X Q, Zhang H N, et al. Application and research progress of transcranial magnetic stimulation in idiopathic facial paralysis[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2023, 27(2): 222-225.
- [15] Sarica C, Nankoo J F, Fomenko A, et al. Human studies of transcranial ultrasound neuromodulation: a systematic review of effectiveness and safety[J]. *Brain Stimulation*, 2022, 15(3): 737-746.
- [16] 张大曲. 经颅超声神经刺激的抗抑郁研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
Zhang D Q. Antidepressant-like effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2018.
- [17] Edelman B J, Johnson N, Sohrabpour A, et al. Systems neuroengineering: understanding and interacting with the brain[J]. *Engineering*, 2015, 1(3): 292-308.
- [18] Karl D. Optogenetics[J]. *Nature Methods*, 2011, 8(1): 26-29.
- [19] 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.
- [20] Fenno L, Yizhar O, Deisseroth K. The development and application of optogenetics[J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2011, 34: 389-412.
- [21] Yizhar O, Fenno L E, Davidson T J, et al. Optogenetics in neural systems[J]. *Neuron*, 2011, 71(1): 9-34.
- [22] Kim T I, McCall J G, Jung Y H, et al. Injectable, cellular-scale optoelectronics with applications for wireless optogenetics[J]. *Science*, 2013, 340(6129): 211-216.

- [23] Gradinaru V, Mogri M, Thompson K R, et al. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry[J]. *Science*, 2009, 324(5925): 354-359.
- [24] Häusser M. Optogenetics: the age of light[J]. *Nature Methods*, 2014, 11(10): 1012-1014.
- [25] Icha J, Weber M, Waters J C, et al. Phototoxicity in live fluorescence microscopy, and how to avoid it[J]. *BioEssays*, 2017, 39(8): 1700003.
- [26] Nagel G, Szellas T, Huhn W, et al. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(24): 13940-13945.
- [27] Lin J Y, Knutsen P M, Muller A, et al. ReaChR: a red-shifted variant of channelrhodopsin enables deep transcranial optogenetic excitation[J]. *Nature Neuroscience*, 2013, 16(10): 1499-1508.
- [28] Inagaki H K, Jung Y, Hoopfer E D, et al. Optogenetic control of drosophila using a red-shifted channelrhodopsin reveals experience-dependent influences on courtship[J]. *Nature Methods*, 2014, 11(3): 325-332.
- [29] Klapoetke N C, Murata Y, Kim S S, et al. Independent optical excitation of distinct neural populations[J]. *Nature Methods*, 2014, 11(3): 338-346.
- [30] Chuong A S, Miri M L, Busskamp V, et al. Noninvasive optical inhibition with a red-shifted microbial rhodopsin[J]. *Nature Neuroscience*, 2014, 17(8): 1123-1129.
- [31] Yin H Q, Jiang W Q, Liu Y Y, et al. Advanced near-infrared light approaches for neuroimaging and neuromodulation[J]. *BMEMat*, 2023: e12023.
- [32] Ding H, Lu L H, Shi Z, et al. Microscale optoelectronic infrared-to-visible upconversion devices and their use as injectable light sources[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(26): 6632-6637.
- [33] Chen S, Weitemier A Z, Zeng X, et al. Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics[J]. *Science*, 2018, 359(6376): 679-684.
- [34] Montgomery K L, Iyer S M, Christensen A J, et al. Beyond the brain: optogenetic control in the spinal cord and peripheral nervous system[J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(337): eaad7577.
- [35] Kim T, Folcher M, Baba M D E, et al. A synthetic erectile optogenetic stimulator enabling blue-light-inducible penile erection[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(20): 5933-5938.
- [36] Baumbauer K M, DeBerry J J, Adelman P C, et al. Keratinocytes can modulate and directly initiate nociceptive responses[J]. *eLife*, 2015, 4: 09674.
- [37] Knollmann B C. Pacing lightly: optogenetics gets to the heart[J]. *Nature Methods*, 2010, 7(11): 889-891.
- [38] Towne C, Montgomery K L, Iyer S M, et al. Optogenetic control of targeted peripheral axons in freely moving animals[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72691.
- [39] Bonin R P, Wang F, Desrochers-Couture M, et al. Epidural optogenetics for controlled analgesia[J]. *Molecular Pain*, 2016, 12: 174480691662905.
- [40] Miyamoto D, Murayama M. The fiber-optic imaging and manipulation of neural activity during animal behavior[J]. *Neuroscience Research*, 2016, 103: 1-9.
- [41] Segev E, Reimer J, Moreaux L C, et al. Patterned photostimulation via visible-wavelength photonic probes for deep brain optogenetics[J]. *NeuroPhotonics*, 2016, 4(1): 011002.
- [42] Buzsáki G, Stark E, Berényi A, et al. Tools for probing local circuits: high-density silicon probes combined with optogenetics[J]. *Neuron*, 2015, 86(1): 92-105.
- [43] Seymour J P, Wu F, Wise K D, et al. State-of-the-art MEMS and microsystem tools for brain research[J]. *Microsystems & Nanoengineering*, 2017, 3: 16066.
- [44] Wu F, Stark E, Ku P C, et al. Monolithically integrated μ LEDs on silicon neural probes for high-resolution optogenetic studies in behaving animals[J]. *Neuron*, 2015, 88(6): 1136-1148.
- [45] Qazi R, Kim C Y, Byun S H, et al. Microscale inorganic LED based wireless neural systems for chronic *in vivo* optogenetics[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12: 764.
- [46] Covington H E, Lobo M K, Maze I, et al. Antidepressant effect of optogenetic stimulation of the medial prefrontal cortex[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2010, 30(48): 16082-16090.
- [47] Wykes R C, Heeroma J H, Mantoan L, et al. Optogenetic and potassium channel gene therapy in a rodent model of focal neocortical epilepsy[J]. *Science Translational Medicine*, 2012, 4(161): 161ra152.
- [48] Stefanik M T, Moussawi K, Kupchik Y M, et al. Optogenetic inhibition of cocaine seeking in rats[J]. *Addiction Biology*, 2013, 18(1): 50-53.
- [49] Van Wyk M, Pielecka-Fortuna J, Löwel S, et al. Restoring the ON switch in blind retinas: opto-mGluR6, a next-generation, cell-tailored optogenetic tool[J]. *PLoS Biology*, 2015, 13(5): e1002143.
- [50] Sengupta A, Chaffiol A, Macé E, et al. Red-shifted channelrhodopsin stimulation restores light responses in blind mice, macaque retina, and human retina[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2016, 8(11): 1248-1264.
- [51] Cao Y, Pan S W, Yan M Y, et al. Flexible and stretchable polymer optical fibers for chronic brain and vagus nerve optogenetic stimulations in free-behaving animals[J]. *BMC Biology*, 2021, 19(1): 252.
- [52] Al Abed A, Amatoury J, Khraiche M. Finite element modeling of magnitude and location of brain micromotion induced strain for intracortical implants[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2022, 15: 727715.
- [53] Kim C K, Adhikari A, Deisseroth K. Integration of optogenetics with complementary methodologies in systems neuroscience[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2017, 18(4): 222-235.
- [54] Salatino J W, Ludwig K A, Kozai T D Y, et al. Glial responses to implanted electrodes in the brain[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1(11): 862-877.

- [55] 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.
- [56] Moshayedi P, Ng G, Kwok J C F, et al. The relationship between glial cell mechanosensitivity and foreign body reactions in the central nervous system[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(13): 3919-3925.
- [57] Cogan S F, Guzelian A A, Agnew W F, et al. Over-pulsing degrades activated iridium oxide films used for intracortical neural stimulation[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2004, 137(2): 141-150.
- [58] Lago N, Cester A. Flexible and organic neural interfaces: a review[J]. *Applied Sciences*, 2017, 7(12): 1292.
- [59] Song E M, Li J H, Won S M, et al. Materials for flexible bioelectronic systems as chronic neural interfaces [J]. *Nature Materials*, 2020, 19(6): 590-603.
- [60] Tang X, Shen H, Zhao S Y, et al. Flexible brain-computer interfaces[J]. *Nature Electronics*, 2023, 6(2): 109-118.
- [61] Ahmed Z, Reddy J W, Malekshoaraie M H, et al. Flexible optoelectric neural interfaces[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2021, 72: 121-130.
- [62] Nguyen J K, Park D J, Skousen J L, et al. Mechanically-compliant intracortical implants reduce the neuroinflammatory response[J]. *Journal of Neural Engineering*, 2014, 11(5): 056014.
- [63] Zhou Y, Gu C, Liang J Z, et al. A silk-based self-adaptive flexible opto-electro neural probe[J]. *Microsystems & Nanoengineering*, 2022, 8: 118.
- [64] Li L Z, Lu L H, Ren Y Q, et al. Colocalized, bidirectional optogenetic modulations in freely behaving mice with a wireless dual-color optoelectronic probe[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 839.
- [65] Chen Z Q, Li L. Flexible photonic probes for new-generation brain-computer interfaces[J]. *Accounts of Materials Research*, 2021, 2(5): 315-318.
- [66] 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-S156.
- [67] Xu H, Davitt K M, Dong W, et al. Combining multicore imaging fiber with matrix addressable blue/green LED arrays for spatiotemporal photonic excitation at cellular level[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2008, 14(1): 167-170.
- [68] Royer S, Zemelman B V, Barbic M, et al. Multi-array silicon probes with integrated optical fibers: light-assisted perturbation and recording of local neural circuits in the behaving animal[J]. *The European Journal of Neuroscience*, 2010, 31(12): 2279-2291.
- [69] 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.
- [70] Farah N, Levinsky A, Brosh I, et al. Holographic fiber bundle system for patterned optogenetic activation of large-scale neuronal networks[J]. *Neurophotonics*, 2015, 2(4): 045002.
- [71] 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.
- [72] Tsakas A, Tselios C, Ampeliotis D, et al. (INVITED) review of optical fiber technologies for optogenetics[J]. *Results in Optics*, 2021, 5: 100168.
- [73] Klorig D C, Godwin D W. A magnetic rotary optical fiber connector for optogenetic experiments in freely moving animals[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2014, 227: 132-139.
- [74] Park S, Guo Y Y, Jia X T, et al. One-step optogenetics with multifunctional flexible polymer fibers[J]. *Nature Neuroscience*, 2017, 20(4): 612-619.
- [75] 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.
- [76] Wang L L, Zhong C, Ke D N, et al. Ultrasoft and highly stretchable hydrogel optical fibers for *in vivo* optogenetic modulations[J]. *Advanced Optical Materials*, 2018, 6(16): 1800427.
- [77] Fu R X, Luo W H, Nazempour R, et al. Implantable and biodegradable poly(l-lactic acid) fibers for optical neural interfaces[J]. *Advanced Optical Materials*, 2018, 6(3): 1700941.
- [78] Zhang S, Wang C J, Gao H, et al. A removable insertion shuttle for ultraflexible neural probe implantation with stable chronic brain electrophysiological recording[J]. *Advanced Materials Interfaces*, 2020, 7(6): 1901775.
- [79] Park S, Loke G, Fink Y, et al. Flexible fiber-based optoelectronics for neural interfaces[J]. *Chemical Society Reviews*, 2019, 48(6): 1826-1852.
- [80] Fan B, Li W. Miniaturized optogenetic neural implants: a review[J]. *Lab on a Chip*, 2015, 15(19): 3838-3855.
- [81] Grossman N, Poher V, Grubb M S, et al. Multi-site optical excitation using ChR2 and micro-LED array[J]. *Journal of Neural Engineering*, 2010, 7(1): 016004.
- [82] Schwaerzle M, Elmlinger P, Paul O, et al. Miniaturized 3×3 optical fiber array for optogenetics with integrated 460 nm light sources and flexible electrical interconnection [C]//2015 28th IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), January 18-22, 2015, Estoril, Portugal. New York: IEEE Press, 2015: 162-165.
- [83] Mcalinden N, Cheng Y, Scharf R, et al. Multisite microLED optrode array for neural interfacing[J]. *Neurophotonics*, 2019, 6(3): 035010.
- [84] Kwon K Y, Lee H M, Ghovanloo M, et al. Design, fabrication, and packaging of an integrated, wirelessly-powered optrode array for optogenetics application[J]. *Frontiers in systems neuroscience*, 2015, 9: 69.
- [85] McAlinden N, Massoubre D, Richardson E, et al. Thermal and optical characterization of micro-LED probes for *in vivo* optogenetic neural stimulation[J]. *Optics Letters*, 2013, 38(6): 992-994.

- [86] McAlinden N, Gu E D, Dawson M D, et al. Optogenetic activation of neocortical neurons *in vivo* with a sapphire-based micro-scale LED probe[J]. *Frontiers in Neural Circuits*, 2015, 9: 25.
- [87] Guo Z J, Ji B W, Wang M H, et al. A polyimide-based flexible optoelectrodes for low-noise neural recording[J]. *IEEE Electron Device Letters*, 2019, 40(7): 1190-1193.
- [88] Ji B W, Ge C F, Guo Z J, et al. Flexible and stretchable opto-electric neural interface for low-noise electrocorticogram recordings and neuromodulation *in vivo*[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020, 153: 112009.
- [89] Fan B, Kwon K Y, Weber A J, et al. An implantable, miniaturized SU-8 optical probe for optogenetics-based deep brain stimulation[C]//2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, August 26-30, 2014, Chicago, IL, USA. New York: IEEE Press, 2014: 450-453.
- [90] Cao H, Gu L, Mohanty S K, et al. An integrated μ LED optrode for optogenetic stimulation and electrical recording [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2013, 60(1): 225-229.
- [91] Reddy J W, Kimukin I, Stewart L T, et al. High density, double-sided, flexible optoelectronic neural probes with embedded μ LEDs[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 745.
- [92] Klein E, Gossler C, Paul O, et al. High-density μ LED-based optical cochlear implant with improved thermomechanical behavior[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12: 659.
- [93] Xie Y, Wang H C, Cheng D L, et al. Diamond thin films integrated with flexible substrates and their physical, chemical and biological characteristics[J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2021, 54(38): 384004.
- [94] Klein E, Kaku Y M, Paul O, et al. Flexible μ LED-based optogenetic tool with integrated μ -lens array and conical concentrators providing light extraction improvements above 80%[C]//2019 IEEE 32nd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), January 27-31, 2019, Seoul, Korea (South). New York: IEEE Press, 2019: 632-635.
- [95] Liu C B, Zhang Q Y, Wang D, et al. High performance, biocompatible dielectric thin-film optical filters integrated with flexible substrates and microscale optoelectronic devices[J]. *Advanced Optical Materials*, 2018, 6(15): 1800146.
- [96] Gutruf P, Krishnamurthi V, Vázquez-Guardado A, et al. Fully implantable optoelectronic systems for battery-free, multimodal operation in neuroscience research[J]. *Nature Electronics*, 2018, 1(12): 652-660.
- [97] Olivier F, Tirano S, Dupré L, et al. Influence of size-reduction on the performances of GaN-based micro-LEDs for display application[J]. *Journal of Luminescence*, 2017, 191: 112-116.
- [98] Cho I J, Baac H W, Yoon E. A 16-site neural probe integrated with a waveguide for optical stimulation[C]//2010 IEEE 23rd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), January 24-28, 2010, Hong Kong, China. New York: IEEE Press, 2010: 995-998.
- [99] Son Y, Lee H J, Kim J, et al. *In vivo* optical modulation of neural signals using monolithically integrated two-dimensional neural probe arrays[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 15466.
- [100] Sacher W D, Luo X S, Yang Y S, et al. Visible-light silicon nitride waveguide devices and implantable neurophotonic probes on thinned 200 mm silicon wafers [J]. *Optics Express*, 2019, 27(26): 37400-37418.
- [101] Hight A E, Kozin E D, Darrow K, et al. Superior temporal resolution of Chronos versus channelrhodopsin-2 in an optogenetic model of the auditory brainstem implant[J]. *Hearing Research*, 2015, 322: 235-241.
- [102] Shemesh O A, Tanese D, Zampini V, et al. Temporally precise single-cell-resolution optogenetics[J]. *Nature Neuroscience*, 2017, 20(12): 1796-1806.
- [103] Shim E, Chen Y, Masmanidis S, et al. Multisite silicon neural probes with integrated silicon nitride waveguides and gratings for optogenetic applications[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 22693.
- [104] Mohanty A, Li Q, Tadayon M A, et al. Reconfigurable nanophotonic silicon probes for sub-millisecond deep-brain optical stimulation[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2020, 4(2): 223-231.
- [105] Lanzio V, Telian G, Koshelev A, et al. Small footprint optoelectrodes using ring resonators for passive light localization[J]. *Microsystems & Nanoengineering*, 2021, 7: 40.
- [106] Sacher W D, Liu X Y, Chen F D, et al. Beam-steering nanophotonic phased-array neural probes[C]//Conference on Lasers and Electro-Optics, May 5-10, 2019, San Jose, California. Washington, D.C.: Optica Publishing Group, 2019: ATh4I.4.
- [107] Chen F D, Jung Y, Xue T Y, et al. Sidelobe-free beam-steering using optical phased arrays for neural probes[C]//Conference on Lasers and Electro-Optics, May 9-14, 2021, San Jose, California. Washington, D.C.: Optica Publishing Group, 2021: SW3B.2.
- [108] Shin H, Son Y, Chae U, et al. Multifunctional multi-shank neural probe for investigating and modulating long-range neural circuits *in vivo*[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 3777.
- [109] Kampasi K, Stark E, Seymour J, et al. Fiberless multicolor neural optoelectrode for *in vivo* circuit analysis [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 30961.
- [110] Kampasi K, English D F, Seymour J, et al. Dual color optogenetic control of neural populations using low-noise, multishank optoelectrodes[J]. *Microsystems & Nanoengineering*, 2018, 4: 10.
- [111] Nizamoglu S, Gather M C, Humar M, et al. Bioabsorbable polymer optical waveguides for deep-tissue photomedicine[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 10374.
- [112] Reddy J W, Lassiter M, Chamanzar M. Parylene

- photonics: a flexible, broadband optical waveguide platform with integrated micromirrors for biointerfaces[J]. *Microsystems & Nanoengineering*, 2020, 6: 85.
- [113] Helke C, Reinhardt M, Arnold M, et al. On the fabrication and characterization of polymer-based waveguide probes for use in future optical cochlear implants[J]. *Materials*, 2022, 16(1): 106.
- [114] Kalmykov A, Huang C J, Bliley J, et al. Organ-on-a-chip: three-dimensional self-rolled biosensor array for electrical interrogations of human electrogenic spheroids [J]. *Science Advances*, 2019, 5(8): eaax0729.
- [115] Singer J A, Stramm T, Fasel J, et al. Flexible polymer optical waveguides for integrated optogenetic brain implants[C]//2023 IEEE 36th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), January 15-19, 2023, Munich, Germany. New York: IEEE Press, 2023: 370-373.
- [116] Pas J, Rutz A L, Quilichini P P, et al. A bilayered PVA/PLGA-bioresorbable shuttle to improve the implantation of flexible neural probes[J]. *Journal of Neural Engineering*, 2018, 15(6): 065001.
- [117] Xiang Z L, Yen S C, Xue N, et al. Ultra-thin flexible polyimide neural probe embedded in a dissolvable maltose-coated microneedle[J]. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2014, 24(6): 065015.
- [118] Shoffstall A J, Srinivasan S, Willis M, et al. A mosquito inspired strategy to implant microprobes into the brain[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 122.
- [119] Yang X, Zhou T, Zwang T J, et al. Bioinspired neuron-like electronics[J]. *Nature Materials*, 2019, 18(5): 510-517.
- [120] Hong G, Fu T-M, Qiao M, et al. A method for single-neuron chronic recording from the retina in awake mice [J]. *Science*, 2018, 360(6396): 1447-1451.
- [121] Muskovich M, Bettinger C J. Biomaterials-based electronics: polymers and interfaces for biology and medicine[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2012, 1(3): 248-266.
- [122] Wu F, Stark E, Im M, et al. An implantable neural probe with monolithically integrated dielectric waveguide and recording electrodes for optogenetics applications[J]. *Journal of Neural Engineering*, 2013, 10(5): 056012.
- [123] Chen S Y, Pei W H, Gui Q, et al. A fiber-based implantable multi-optrode array with contiguous optical and electrical sites[J]. *Journal of Neural Engineering*, 2013, 10(4): 046020.
- [124] Shi Z F, Zheng F M, Zhou Z T, et al. Silk-enabled conformal multifunctional bioelectronics for investigation of spatiotemporal epileptiform activities and multimodal neural encoding/decoding[J]. *Advanced Science*, 2019, 6(9): 1801617.
- [125] Sarah L, Luis H, Marleen W, et al. Proximal and distal modulation of neural activity by spatially confined optogenetic activation with an integrated high-density optoelectrode[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2018, 120(1): 149-161.
- [126] Rakic A D, Djuricic A B, Elazar J M, et al. Optical properties of metallic films for vertical-cavity optoelectronic devices[J]. *Applied Optics*, 1998, 37(22): 5271-5283.
- [127] Xie C, Liu J, Fu T M, et al. Three-dimensional macroporous nanoelectronic networks as minimally invasive brain probes[J]. *Nature Materials*, 2015, 14(12): 1286-1292.
- [128] Lee H, Bellamkonda R V, Sun W, et al. Biomechanical analysis of silicon microelectrode-induced strain in the brain[J]. *Journal of Neural Engineering*, 2005, 2(4): 81-89.
- [129] Luan L, Wei X L, Zhao Z T, et al. Ultraflexible nanoelectronic probes form reliable, glial scar-free neural integration[J]. *Science Advances*, 2017, 3(2): e1601966.
- [130] Zhao Z T, Zhu H L, Li X, et al. Ultraflexible electrode arrays for months-long high-density electrophysiological mapping of thousands of neurons in rodents[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2023, 7(4): 520-532.
- [131] Guan S, Wang J, Gu X, et al. Elastocapillary self-assembled neurotassels for stable neural activity recordings[J]. *Science Advances*, 2019, 5(3): eaav2842.
- [132] He F, Lycke R, Ganji M, et al. Ultraflexible neural electrodes for long-lasting intracortical recording[J]. *iScience*, 2020, 23(8): 101387.
- [133] Canales A, Jia X T, 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.
- [134] Park S, Yuk H, Zhao R K, et al. Adaptive and multifunctional hydrogel hybrid probes for long-term sensing and modulation of neural activity[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 3435.
- [135] Jeong J W, McCall J G, Shin G, et al. Wireless optofluidic systems for programmable *in vivo* pharmacology and optogenetics[J]. *Cell*, 2015, 162(3): 662-674.
- [136] Jackman S L, Chen C H, Chettih S N, et al. Silk fibroin films facilitate single-step targeted expression of optogenetic proteins[J]. *Cell Reports*, 2018, 22(12): 3351-3361.
- [137] Zou L, Tian H H, Guan S L, et al. Self-assembled multifunctional neural probes for precise integration of optogenetics and electrophysiology[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 5871.
- [138] 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): 509-521.
- [139] 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): 969-974.
- [140] Samineni V K, Mickle A D, Yoon J, et al. Optogenetic silencing of nociceptive primary afferents reduces evoked and ongoing bladder pain[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 15865.
- [141] Mickle A D, Won S M, Noh K N, et al. A wireless

- closed-loop system for optogenetic peripheral neuromodulation[J]. *Nature*, 2019, 565(7739): 361-365.
- [142] Shen J Y, Zhang B J. Research progress of integrated implanted biological optrode devices applied in optogenetics[J]. *Semiconductor Optoelectronics*, 2021, 42(2): 158.
沈俊宇, 张佰君. 应用于光遗传学的集成式注入型生物光电极器件的研究进展[J]. *半导体光电*, 2021, 42(2): 158-167.
- [143] Li L Z, Tang G, Shi Z, et al. Transfer-printed, tandem microscale light-emitting diodes for full-color displays[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(18): e2023436118.
- [144] Righini G C, Krzak J, Lukowiak A, et al. From flexible electronics to flexible photonics: a brief overview[J]. *Optical Materials*, 2021, 115: 111011.
- [145] Meng Y, Chen Y Z, Lu L H, et al. Optical meta-waveguides for integrated photonics and beyond[J]. *Light: Science & Applications*, 2021, 10: 235.
- [146] Atabaki A H, Moazeni S, Pavanello F, et al. Integrating photonics with silicon nanoelectronics for the next generation of systems on a chip[J]. *Nature*, 2018, 556(7701): 349-354.
- [147] McManamon P F, Dorschner T A, Corkum D L, et al. Optical phased array technology[J]. *Proceedings of the IEEE*, 1996, 84(2): 268-298.
- [148] McGlynn E, Nabaei V, Ren E, et al. The future of neuroscience: flexible and wireless implantable neural electronics[J]. *Advanced Science*, 2021, 8(10): 2002693.
- [149] Li L, Lin H T, Qiao S T, et al. Integrated flexible chalcogenide glass photonic devices[J]. *Nature Photonics*, 2014, 8(8): 643-649.
- [150] Li L, Lin H T, Qiao S T, et al. Monolithically integrated stretchable photonics[J]. *Light: Science & Applications*, 2018, 7(2): 17138.
- [151] Li L, Lin H T, Huang Y Z, et al. High-performance flexible waveguide-integrated photodetectors[J]. *Optica*, 2018, 5(1): 44-51.
- [152] Chen Z Q, Wei M L, Sun B, et al. Flexible waveguide integrated thermo-optic switch based on TiO₂ platform [J]. *Optics Letters*, 2023, 48(12): 3239-3242.
- [153] Chen Z Q, Wei M L, et al. Efficient and compact sol-gel TiO₂ thermo-optic microring resonator modulator[J]. *Optical Materials Express*, 2022, 12(10): 4061-4071.
- [154] Chen Z Q, Shi Y L, Wei M L, et al. A universal approach to high-index-contrast flexible integrated photonics[J]. *Advanced Optical Materials*, 2023, 11(9): 2202824.
- [155] Wu L M, Yuan X X, Tang Y X, et al. MXene sensors based on optical and electrical sensing signals: from biological, chemical, and physical sensing to emerging intelligent and bionic devices[J]. *Photonix*, 2023, 4(1): 1-56.
- [156] Wang Y, Lin X D, Chen X, et al. Tetherless near-infrared control of brain activity in behaving animals using fully implantable upconversion microdevices[J]. *Biomaterials*, 2017, 142: 136-148.
- [157] Lin X D, Wang Y, Chen X, et al. Multiplexed optogenetic stimulation of neurons with spectrum-selective upconversion nanoparticles[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2017, 6(17): 1700446.