

· 研究论文 ·

丝素蛋白基离子选择性柔性神经电极的研究

黄启楣 胡展翱 耿敬敬 姚响* 张耀鹏*

(东华大学材料科学与工程学院 先进纤维材料全国重点实验室 上海 201620)

摘要 为开发在体微量离子信号的监测电极, 选用具有优异生物相容性和低模量特征的丝素蛋白(silk fibroin, SF)薄膜作为基底, 选用导电高分子聚(3,4-乙烯二氧噻吩)-聚(苯乙烯磺酸盐)(PEDOT:PSS)作为柔性导电材料, 结合喷墨打印技术和热温辅助图案转移技术, 在柔性SF膜基底上制备了高导电的PEDOT:PSS电极通路. 在PEDOT:PSS电极末端, 按需集成了具有 K^+ 、 Ca^{2+} 或 Na^+ 选择性的电极功能层, 构筑了具有单一离子信号监测功能的SF基离子选择性柔性神经电极. 在此基础上, 在SF膜上进一步集成了可同时监测2种离子信号的多个通道, 构筑了具有良好多重离子响应功能和细胞相容性的柔性神经电极.

关键词 丝素蛋白; 离子信号监测; 离子选择性电极; 柔性电极; 导电高分子

引用: 黄启楣, 胡展翱, 耿敬敬, 姚响, 张耀鹏. 丝素蛋白基离子选择性柔性神经电极的研究. 高分子学报, 2026, 57(3), 695-708.

Citation: Huang, Q. M.; Hu, Z. A.; Geng, J. J.; Yao, X.; Zhang, Y. P. Study on silk fibroin-based flexible ion-selective neural electrodes. *Acta Polymerica Sinica* (in Chinese), 2026, 57(3), 695-708.

大脑就像复杂机器中的中央处理器一样控制着人体, 来自大脑的各种信号通过中枢和外周神经系统进行双向传递^[1]. 在这个信号传输的过程中, 大脑通过控制各种神经化学物质的分泌或分解, 达到传递信号和控制生物体行为的目的. 这些神经化学物质包括离子(如 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Na^+)、神经化学递质(如多巴胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱)等^[2]. 其中, 神经金属离子是神经信号传递的重要物质, 它们在神经元细胞膜内外的动态流动可以调节膜电位, 实现神经电信号的传递. 神经金属离子在细胞膜内外的异常分布可能会导致神经信号的不稳定或异常传输, 破坏系统的功能, 形成严重的神经系统疾病, 如癫痫、阿尔茨海默病和帕金森等^[3]. 因此, 持续稳定监测电生理信号和/或各种神经化学离子的变化情况以协助诊疗退行性神经疾病是当前医疗领域中的重要

需求. 但是, 现有的离子检测手段存在各种局限, 如微透析法检测效率低、所需成本高, 荧光光谱法的可检测离子种类有限等. 因此, 急需开发出一种可以实时、简便、快速地检测多种神经离子信号的方法.

理想的脑机接口(brain computer interface, BCI)技术可以通过信号采集设备在脑与外界仪器之间建立直接连接, 采集电生理信号或特征离子信号, 是一种操作简便、采集实时性强、信号精度高的采集方式^[4]. 在BCI技术中, 最为关键的部件是连接生物脑组织和外部设备的神经电极(neural electrode, NE), 电极的共形性及其特征信号响应和传输性能直接决定了神经信号的采集质量^[5]. 理想的皮层脑电图(electrocorticography, ECoG)电极是一种高柔性的薄膜状电极, 可以直接附着在脑组织表面, 与脑组织形成共形接触的

2025-09-12收稿, 2025-12-02录用, 2026-01-08网络出版.

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金(项目号 2232024D-01)、国家自然科学基金面上项目(项目号 52173031, 52273125)和东华大学2024年学科创新领域培育项目(项目号 xkcx-202414).

* 通信联系人, E-mail: yaoxiang@dhu.edu.cn; zyp@dhu.edu.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2025.25240; CSTR: 32057.14.GFZXB.2025.7529

界面,采集神经元簇产生的综合电生理信号^[6,7].然而,目前已报道的ECoG电极并不具备特征性离子信号监测功能.

为监测环境中的特征离子信号,开发出了微透析法^[8-10]、荧光光谱法^[11-14]、离子选择性电极法^[15,16]等方法.其中离子选择性电极技术由于其制备简单、成本低、尺寸小、时效性高等优点,有望发展成为一种有效检测神经系统特征离子信号的手段^[17,18].例如,Zhao等^[19]基于铜丝构筑了离子选择性电极,采集癫痫状态下大鼠脑组织深处离子信号.不过,该电极为针状插入电极、侵入性较强,极可能对神经组织造成严重伤害.Yang等^[20]基于PDMS柔性薄膜上的碳纳米管电极阵列(carbon nanotube array, CNTA)构筑了离子选择性电极.不过,由于CNTA在PDMS上垂直排列,导致电子在CNTA中传递时存在空间位阻,导电阵列的阻抗较大,影响其信号采集效果.此外,此类材料基底为非可降解材料,信号采集完毕后还面临二次手术取出等不足.

丝素蛋白(silk fibroin, SF)是一种从天然蚕丝中提取出的蛋白质,具有优异的生物相容性、生物可降解、易加工性和模量可调性^[21],将其作为神经电极的基底有望最大程度地提升电极与脑组织的共形性以及整个器件的生物相容性,尽可能降低对活体脑组织的损伤^[7].针对电极制备所需的SF薄膜材料,已有部分前沿报道证实其具有较好的可降解特性^[7,22],且在含有适量蛋白酶的环境中其降解行为还可得到有效地加快与调控^[22].由此可见,SF同时具有可降解而避免二次手术取出的潜力优势.本研究利用丝素蛋白材料,结合神经电极和离子选择性电极技术,开发了可同时监测2种神经特征性离子变化水平的多通道集成式柔性离子选择性神经电极.相关研究有望为开发微型化多重离子选择性柔性神经电极提供新的思路和策略.

1 实验部分

1.1 实验材料

桑蚕丝,陕西安康西北桑蚕基地;溴化锂(LiBr),上海市中锂实业有限公司;聚(3,4-乙炔二氧噻吩)-聚(苯乙烯磺酸盐)(PEDOT:PSS),贺利氏(中国)有限公司;无水乙醇(EtOH)、无水碳

酸氢钠、乙二醇、甘油、甲酸、氯化钾、氯化钙、氯化钠、硫酸钠,国药集团化学试剂有限公司;硅片,苏州晶硅科技;聚氯乙烯(PVC)、Ca²⁺载体II、Na⁺载体X、四氢呋喃(THF),美国Sigma-Aldrich公司;四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸钠(NaTFPB),北京百灵威科技有限公司;癸二酸二异辛酯(DOS),上海阿拉丁生化科技股份有限公司;缬氨霉素(VAN),上海麦克林生化科技股份有限公司;雪旺细胞,武汉普诺赛生命科技有限公司;磷酸盐缓冲液(PBS),美国Hyclone公司;胎牛血清、青霉素-链霉素混合液、DMEM培养基,美国Gibco公司;钙黄绿素、碘化丙啶,上海翌圣生物科技有限公司;Cell counting kit-8试剂、Assay Buffer缓冲液,美国MCE公司.

1.2 SF水溶液的制备

将蚕茧在煮沸的0.5 wt%的碳酸氢钠溶液中脱胶2次,每次脱胶30 min,每次脱胶后用去离子水清洗,以完全去除丝胶蛋白^[23-25].将脱胶蚕丝在60 °C的烘箱中放置24 h,使其完全脱水.随后,将干燥的脱胶丝在浓度为9.3 mol/L、温度为40 °C的LiBr溶液中溶解2 h,之后对溶液进行2次抽滤.对抽滤后的SF溶液进行10次以上的透析,直至最后一次透析的去离子水的电导率低于2 mS/cm.最后,将SF水溶液在4 °C下浓缩至17 wt%,于4 °C下保存待用.

1.3 SF基单通道离子选择性神经电极的制备

1.3.1 SF基导电阵列的制备

采用氧等离子(苏州奥普斯等离子体科技有限公司,DT-01)预处理硅片3 min,功率为500 W.采用纳米材料功能薄膜沉积系统(美国Microfab公司,Jetlab 4)将单通道PEDOT:PSS导电阵列打印至硅片,打印电压为60~70 V,打印周期为30~40 μ s.其中的打印周期指代的是压电式喷墨打印设备完成一次完整的液滴生成与准备过程所需的时间.导电层的方形接触位点边长为1 mm,连接接触位点的导线宽度设计为0.33 mm,导线长度设计为30 mm.之后,将硅片置于150 °C的热台上退火30 min.采用流延法将质量分数为17%的SF水溶液均匀浇筑于打印有导电阵列的硅片,并在60 °C热台上加热30 min,使SF溶液完全固化为SF薄膜.将负载有SF薄膜的硅片放入由无水乙醇(anhydrous ethanol, EtOH)和甘油(glycerol, Gly) ($m(\text{EtOH}):m(\text{Gly}) = 1:1$)组成的后

处理溶液中浸泡 5 h. 再将其放入乙二醇(ethylene glycol, EG)溶液中浸泡 2 h, 充分去除导电阵列

中的 PSS^[7,22]. 随后, 用去离子水清洗硅片, 并揭下 SF 基导电阵列(图 1).

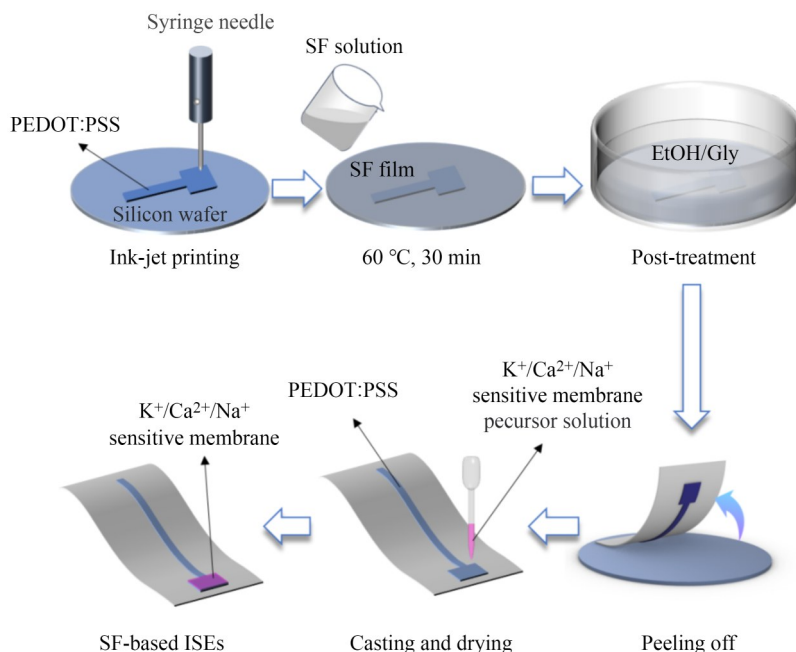


Fig. 1 Preparation process of SF-based single channel ion selective electrode.

1.3.2 SF 基离子选择性电极的制备

3 种离子选择性敏感膜前驱体溶液的配制方法如下所述^[20].

K^+ 选择性敏感膜前驱体溶液的配制: 将聚氯乙烯(PVC, 81.75 mg)、癸二酸二异辛酯(DOS, 177 μ L)、四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸钠(NaTFPB, 1.25 mg)、缬氨霉素(VAN, 5 mg)溶解于 2.5 mg 四氢呋喃(THF)中, 以 100 r/min 的转速搅拌 1 h.

Ca^{2+} 选择性敏感膜前驱体溶液的配制: 将 PVC (66 mg)、DOS (143.2 μ L)、NaTFPB (1 mg)、 Ca^{2+} 载体(2 mg)溶解于 2 mL THF 中, 以 100 r/min 的转速搅拌 1 h.

Na^+ 选择性敏感膜前驱体溶液的配制: 将 PVC (66 mg)、DOS (145 μ L)、NaTFPB (1.1 mg)、 Na^+ 载体(2 mg)溶解于 2 mL THF 中, 以 100 r/min 的转速搅拌 1 h.

将上述配制好的离子选择性敏感膜前驱体溶液滴涂于 1.3.1 节中 PEDOT 导电阵列末端的“正方形”接触位点, 滴涂浓度为 1 μ L/ mm^2 . 连续滴涂 2 次, 每次间隔 10 min, 保证上一次滴涂的前驱体溶液完全成膜, 成型后该膜的边缘略超接触位点. 空气中静置 24 h.

1.4 SF 薄膜的 β -折叠构象含量表征

参照 1.3.1 节中的方法, 在硅片上制备没有电极图案的纯 SF 薄膜, 以表征不同后处理条件下 SF 薄膜的 β -折叠构象含量. SF 薄膜固化成形后, 小心将其从硅片上揭下. 其中 Original 组是未经过任何处理的薄膜; EtOH/Gly 组在固化后放入由无水乙醇和甘油组成的后处理溶液中浸泡 5 h; EtOH/Gly-water 组在浸泡后, 用去离子水清洗表面残留的无水乙醇和甘油. 使用 Nicolet 6700 型傅里叶变换红外光谱分析仪(Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)表征 3 组 SF 薄膜的红外光谱, 扫描范围为 1800~1000 cm^{-1} . 为进一步分析无水乙醇和甘油混合溶液对 SF 薄膜 β -折叠构象含量的影响, 利用 Peakfit 软件对红外光谱中 1600~1700 cm^{-1} 的吸收峰进行拟合分峰, β -折叠构象含量是基于 1616~1637 cm^{-1} 范围内的峰面积与 1600~1700 cm^{-1} 范围内的整体峰面积的比值计算获得.

1.5 SF 薄膜的力学性能表征

将 SF 溶液倒入培养皿中, 在 60 $^{\circ}C$ 热台上加热 30~40 min, 使其完全成膜. 将薄膜在乙醇/甘油溶液中后处理后(该 SF 薄膜的成型及后处理条件与 1.3.1 节中一致), 将其从培养皿中揭下, 裁

剪成 $0.5\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ 的长方形薄膜. 利用万能材料试验机(英斯特朗(上海)试验设备贸易有限公司, Instron 5565)测试 SF 薄膜的拉伸性能. 用试验机的夹具固定 SF 薄膜, 夹具之间的初始距离为 1 cm , 薄膜的初始应力和应变为 0, 设置拉伸速度为 1 mm/min . 进一步根据胡克定律(式 1)^[26] 计算薄膜在 0.5% 的应变范围内的杨氏模量:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (1)$$

式中, $E(\text{Pa})$ 为弹性模量, $\sigma(\text{Pa})$ 为 SF 薄膜的应力, ε 为 SF 薄膜的应变.

1.6 导电层的电化学阻抗测试

用电化学工作站(瑞士万通中国有限公司, PGSTAT201)的电化学阻抗谱(electrochemical impedance spectroscopy, EIS)程序测试所制备 SF 基底表面导电层的阻抗, 其中 Ag/AgCl 电极为参比电极, 铂电极为对电极. 在浓度为 0.01 mol/L 的 PBS 溶液中对工作电极施加 0.01 V 的交流电, 测试接触位点尺寸为 $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ 的电极在 $0.1\sim 1000\text{ Hz}$ 频率下的阻抗.

1.7 灵敏度测试

用电化学工作站的开路电压法(open circuit potential, OCP)测试 1.3 节中所制备离子选择性电极的灵敏度. 采用两电极体系测试, 将离子选择性电极(工作电极)和商用 Ag/AgCl 电极(参比电极)接入电化学工作站中, 通入含有特定浓度

的待测目标离子(K^+ 、 Ca^{2+} 或 Na^+)的电解液中. 其电解液分别由 KCl、 CaCl_2 、NaCl 配制而成. 启用 OCP 程序记录离子选择性电极在该浓度下的电势响应, 1 次记录 50 s . 记录离子选择性电极在浓度梯度下的待测目标离子的电势响应情况, 并依据能斯特方程的原理计算其灵敏度系数.

1.8 离子选择性及抗蛋白质干扰性能测试

用电化学工作站的 OCP 法测试离子选择性电极的选择性. 首先测试电极对目标离子的灵敏度, 再测试电极对干扰离子的灵敏度(例如对于 Na^+ 选择性电极, 其干扰离子为 Ca^{2+} 、 K^+ , 使用 CaCl_2 、KCl 作为电解液). 此外, 还依据文献策略^[27] 测试了单通道离子选择性电极在部分模拟复杂环境下的抗蛋白质干扰性能. 分别将 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Na^+ 离子选择性电极在质量浓度为 1 mg/mL 的牛血清白蛋白(BSA)溶液中浸泡 2 h , 测试浸泡前后 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Na^+ 离子选择性电极的灵敏度系数, 并分析了相关电极浸泡前后的变化情况.

1.9 SF 基多通道集成式离子选择性神经电极的制备

1.9.1 SF 基多通道导电阵列的制备

SF 基多通道导电阵列的制备方法见 1.3.1 节, 不同之处在于将预设的单通道 PEDOT:PSS 导电阵列图案改为双通道 PEDOT:PSS 导电阵列图案, 如图 2 所示.

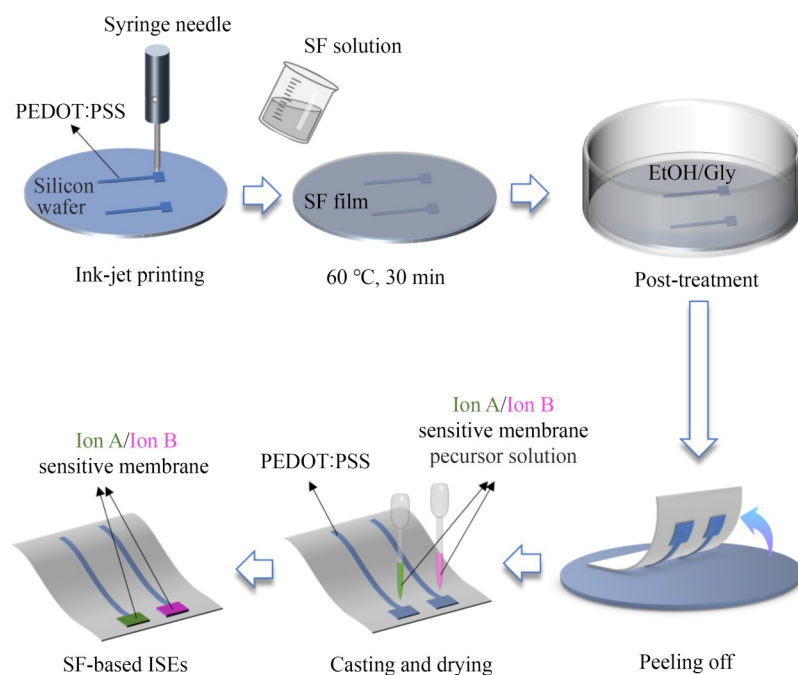


Fig. 2 Preparation process of SF-based multichannel ion selective electrode.

1.9.2 SF基多通道集成式离子选择性电极的制备

将2种不同的离子选择性敏感膜前驱体溶液分别滴涂于1.8.1节中所制备的双通道PEDOT导电阵列末端的方形接触位点(见图2), 滴涂工艺及参数同1.3.2节。

1.10 集成电极的响应性测试

利用电化学工作站测试1.8节中所制备的3种两通道集成式电极中所对应2种目标离子通道的响应性能。通道同时接入电化学工作站后, 每个离子通道分别连接一个Ag/AgCl参比电极, 浸泡在同一个电解池中, 电解池中电解液体积为500 mL。从第0 s开始记录2种通道在去离子水中的电势响应, 之后, 每间隔50 s依次向电解液中加入0.05 mmol的A⁺、0.05 mmol的B⁺、0.45 mmol的A⁺、0.45 mmol的B⁺(A⁺和B⁺分别代表对应集成电极的2种目标离子), 使电解液中2种目标离子的浓度依次交替达到10⁻¹ mmol/L和1 mmol/L, 记录2个离子通道的电势响应情况。

1.11 SF基电极的细胞相容性表征

1.11.1 细胞的培养与传代

将装有冻存细胞(雪旺细胞)的冻存管从-80 °C冰箱中取出, 在37 °C水浴中解冻。细胞冻存液溶解后, 将其转移至T75培养瓶中, 并在培养瓶中加入10 mL细胞培养液(低糖DMEM培养基:胎牛血清:青霉素-链霉素, V:V:V=100:10:1), 随后放置在37 °C、体积分数5% CO₂的细胞培养箱内培养。细胞复苏后的第1天更换1次新的培养液, 之后间隔2天更换新的细胞培养液, 当细胞达到80%汇合度后进行细胞传代扩增。

1.11.2 细胞接种

将SF薄膜, SF-PEDOT和SF-PEDOT-PVC电极样品切成直径为9 mm的圆片。随后将样品放置在48孔板中, 用不锈钢环将样品固定在孔板底部。用75 wt%乙醇浸泡样品和钢环2 h进行灭菌处理, 随后用PBS溶液润洗2次。在每个样品上接种约3×10⁴个雪旺细胞, 并将孔板放入37 °C、体积分数5%的CO₂的培养箱(德国 Heraeus公司, BB15)中培养, 间隔2天更换1次培养液。

1.11.3 细胞增殖情况评估

使用细胞活力测量试剂(cell counting kit-8, CCK-8)评估48孔板中各种样品表面雪旺细胞的

活力和生长趋势。将CCK-8试剂和细胞培养液以体积比1:9混合, 配制成CCK-8工作液, 避光备用。在对应的细胞培养时间节点(1、4、7天)将48孔板中的细胞培养液吸出, 更换为CCK-8工作液(300 μL/孔), 并在培养箱中避光孵育2 h。孵育完成后, 将CCK-8工作液转移至96孔板中, 用酶标仪(瑞士 Tecan公司, Infinite 200)评估450 nm波长处光密度(optical density, OD)值。

1.11.4 细胞活/死染色监测

取适量10×Assay Buffer溶液解冻, 用去离子水稀释10倍得1×Assay Buffer溶液。在第1、7天将48孔板中的细胞培养液吸出, 用1×Assay Buffer溶液清洗样品2次(300 μL/孔)。浸泡15 min后, 更换孔板内液体为细胞活/死染液。染液中, V(钙黄绿素溶液(2 mmol/L)):V(碘化丙啶溶液(1.5 mmol/L)):V(1×Assay Buffer溶液)=1:3:1000。每孔添加染液300 μL, 在培养箱中避光孵育1 h后, 用1×Assay Buffer溶液(300 μL/孔)清洗样品, 最后吸出培养液, 用倒置荧光显微镜(德国 Leica公司, DMi8)观察和拍摄荧光照片。

2 结果与讨论

2.1 单通道离子选择性电极的综合性能

为使简单浇注成型的再生SF膜不溶于水, 采用乙醇/甘油体系对其进行后处理。未经乙醇/甘油处理的SF薄膜样品(original)、经过乙醇/甘油处理的SF薄膜样品(EtOH/Gly)以及乙醇/甘油处理并用去离子水清洗过的SF薄膜样品(EtOH/Gly-water)中的β-折叠构象含量及薄膜的杨氏模量如图3(a)和3(b)所示。Original、EtOH/Gly、EtOH/Gly-water 3种SF膜中的β-折叠构象含量依次为16 mol%、23 mol%和24 mol%, 这说明乙醇/甘油后处理明显提升了SF薄膜的结晶度, 见图3(a)。相关薄膜的水溶性结果表明, Original组的SF薄膜有较高的水溶性, 会在遇水后1 min内溶解, 而EtOH/Gly、EtOH/Gly-water组的SF薄膜可在水中长期存在。Original、EtOH/Gly、EtOH/Gly-water 3种SF薄膜的杨氏模量分别为26、50、42 MPa(图3(b)), 表明后处理过程也提高了SF薄膜的力学性能。这可能是由于乙醇/甘油后处理过程诱导SF分子链形成了更多的β-折叠结构, 增加了其水不溶性^[28]; 去离子水浸泡和清洗后, SF薄膜表面的乙醇和甘油被洗去, 乙醇无法继

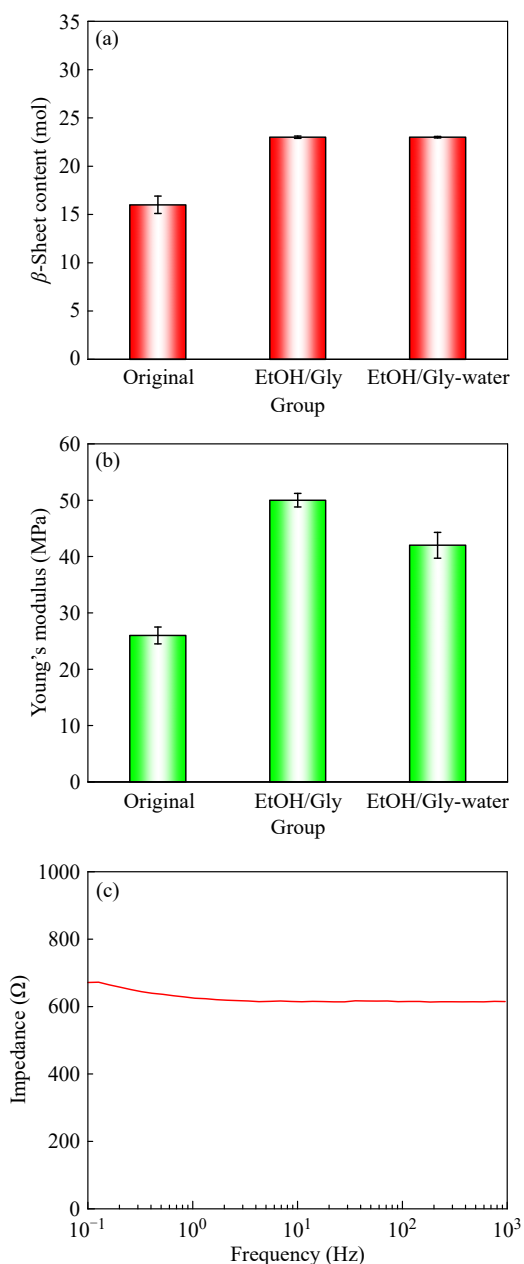


Fig. 3 (a) The β -sheet content (mole fraction) and (b) the Young's modulus of untreated SF film, EtOH/Gly post-treated SF film and EtOH/Gly-water post-treated SF film; (c) Impedance of the SF-based electrode without ion sensitive film in the frequency range of 0.1~1000 Hz.

续通过脱水的方式诱导分子链发生有序折叠。同时，水分进入薄膜内部，减少了分子间的相互作用，起到增塑的作用，因此去离子水清洗后薄膜的杨氏模量有一定程度的下降^[29]。真实环境下，颅脑内存在大量脑脊液，因此EtOH/Gly-water组SF薄膜的力学性能最接近实景中SF基电极的力学性能，其杨氏模量较低，有望作为构筑神经电极的高柔薄膜基底。

本研究制备的SF基底表面PEDOT:PSS导电层的阻抗如图3(c)所示。结果表明，在0.1~1000 Hz的频率范围内，导电层的阻抗处于600~680 Ω 之间，优于现有的大多数生物基神经电极，具有良好的导电性^[30~32]。

灵敏度系数是用于衡量电极对目标离子活度(浓度)变化响应能力的关键参数。离子选择性电极的工作原理是基于电解液中的离子吸附引起的电极表面电势差^[15]。该电势差与电解液中的离子浓度存在一定的定量关系，可用能斯特方程表示(式2)^[33]：

$$\varphi = \varphi_0 + \frac{RT}{z_1 F} \ln a_1 \quad (2)$$

式中： φ (V)为工作电极的电势， φ_0 (V)为 $a_1=1$ 时的电极电位，即电极的标准电位， a_1 为待测离子活度^[33]。 R 为气体常数， T (K)为绝对温度， F (C/mol)为法拉第常数， z_1 为被测离子所带的电荷数。

$$\frac{RT}{z_1 F} = 59.18 \text{ mV/dec} \quad (3)$$

当被测离子所带电荷数为2时(式4)^[33]，

$$\frac{RT}{z_1 F} = 29.59 \text{ mV/dec} \quad (4)$$

图4为3种离子选择性电极的灵敏度测试结果，其中图4(a)和4(b)、图4(c)和4(d)、图4(e)和4(f)分别为钾离子选择性电极、钙离子选择性电极、钠离子选择性电极的阶梯曲线和校准曲线。在图4(a)、4(c)、4(e)中，每个阶梯所对应的目标离子的浓度均分别为 10^{-2} 、 10^{-1} 、1、10、 10^2 mmol/L。根据电势随时间响应的曲线，计算出电势随相应浓度的对数变化的曲线，即校准曲线(分别为图4(b)、4(d)、4(f))。进一步的计算结果表明， K^+ 选择性电极的灵敏度为43.6 mV/dec， Ca^{2+} 选择性电极的灵敏度为27.9 mV/dec， Na^+ 选择性电极的灵敏度为52.1 mV/dec。3种单通道电极的检测区域均为 10^{-2} ~ 10^2 mmol/L，基本覆盖了脑脊液中的特征离子浓度范围^[34]。

除离子选择性电极可以识别的目标离子外，样本中其他离子的存在也可能使离子选择性电极的电位产生一定程度的改变。为估计电极的选择性，引入了选择性系数。选择性系数的定义为：用离子选择性电极分别测试含有待测离子和干扰离子的电解液，当浓度为 α_j 的干扰离子和浓度为 α_i 的待测离子使同一个离子选择性电极产生

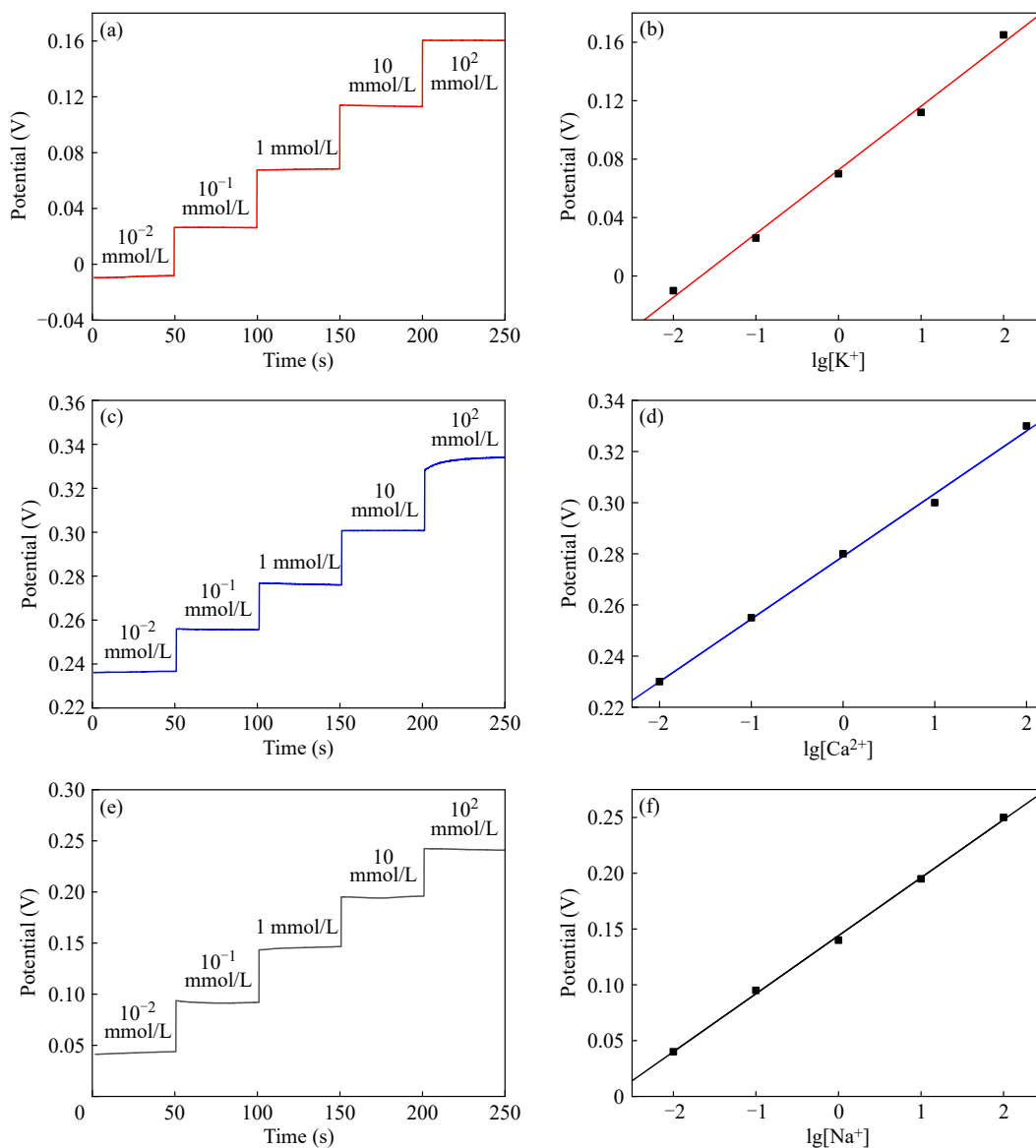


Fig. 4 (a, b) The open-circuit potential responses of the SF-based K^+ selective electrode to the indicated K^+ solutions and the corresponding voltage fitting curve; (c, d) The open-circuit potential responses of the SF-based Ca^{2+} selective electrode to the indicated Ca^{2+} solutions and the corresponding voltage fitting curve; (e, f) The open-circuit potential responses of the SF-based Na^+ selective electrode to the indicated Na^+ solutions and the corresponding voltage fitting curve.

相同的电位响应时，该待测离子的活度 α_i 和干扰离子的活度 α_j 的比值即为该离子选择性电极的选择性系数 (K_{ij}) (式(5))^[35]:

$$K_{ij} = \frac{\alpha_i}{\alpha_j} \quad (5)$$

图 5 为 3 种离子选择性电极的选择性测试结果，其中图 5(a) 和 5(b)、图 5(c) 和 5(d)、图 5(e) 和 5(f) 分别为钾离子选择性电极、钙离子选择性电极、钠离子选择性电极响应不同离子的阶梯曲线和校准曲线。图 5(a)、5(c)、5(e) 依次为 K^+ 选择性电极、 Ca^{2+} 选择性电极、 Na^+ 选择性电极对其

对应目标离子和干扰离子的开路电压响应曲线。结合对应的电极的校准曲线(图 5(b)、5(d)、5(f))，计算出 K^+ 选择性电极对 Na^+ 的选择性系数为 $10^{-1.5}$ ，对 Ca^{2+} 的选择性系数为 10^{-2} ； Ca^{2+} 选择性电极对 K^+ 的选择性系数为 $10^{-2.8}$ ，对 Na^+ 的选择性系数为 10^{-3} ； Na^+ 选择性电极对 K^+ 和 Ca^{2+} 的选择性系数均为 $10^{-3.5}$ 。对选择性系数取对数 $\lg K_{K^+, Na^+} = -1.5$ ， $\lg K_{K^+, Ca^{2+}} = -2$ ， $\lg K_{Ca^{2+}, K^+} = -2.8$ ， $\lg K_{Ca^{2+}, Na^+} = -3$ ； $\lg K_{Na^+, K^+} = -3.5$ ， $\lg K_{Na^+, Ca^{2+}} = -3.5$ 。在实际生物样品测试中，离子选择性电极的选择性系数在 -2.0 以下即为高选择性电极^[19]。结果表

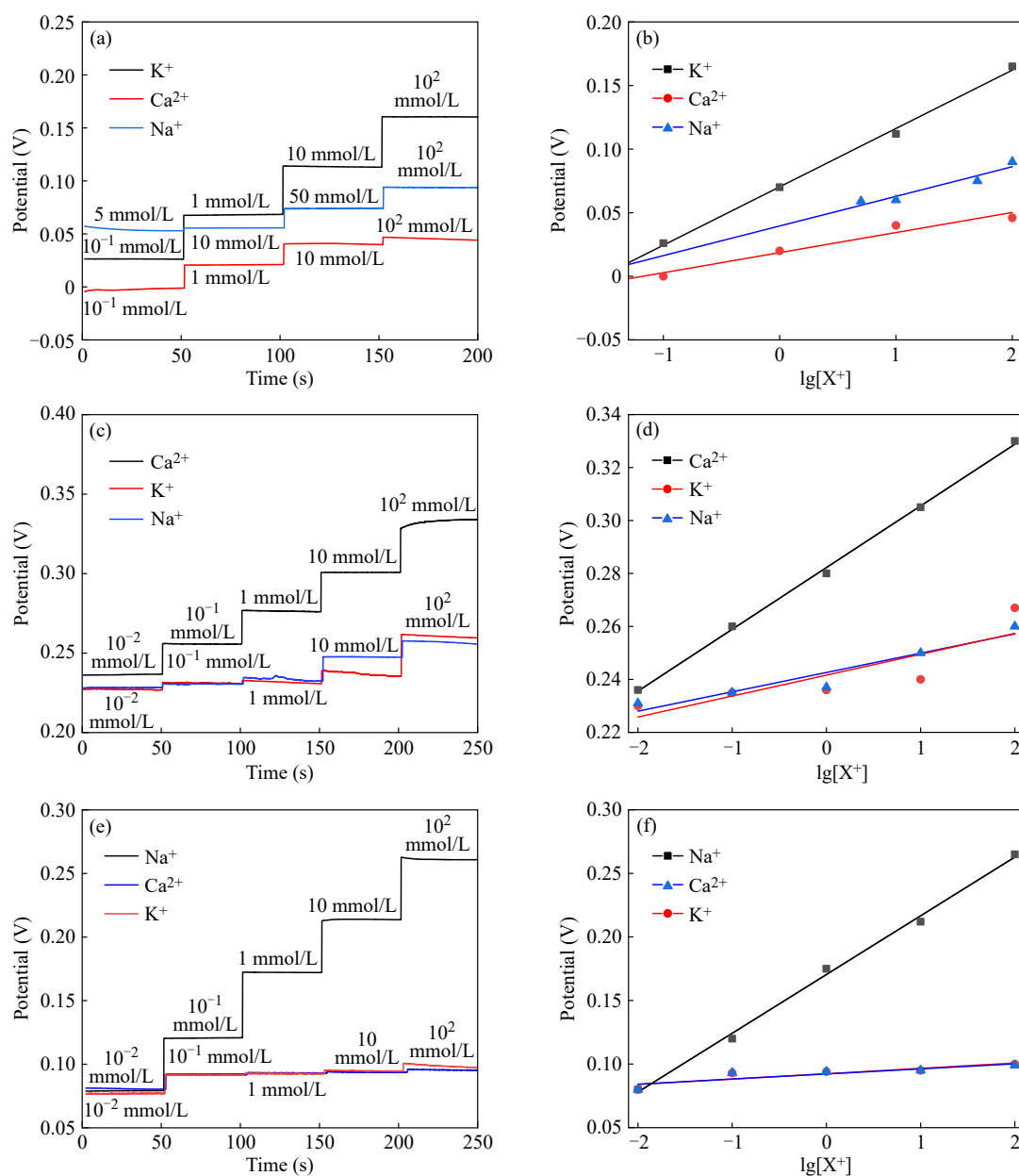


Fig. 5 (a, b) The open-circuit potential responses of the SF-based K^+ selective electrode to the indicated K^+ , Ca^{2+} and Na^+ solutions respectively and the corresponding voltage fitting curves; (c, d) The open-circuit potential responses of the SF-based Ca^{2+} selective electrode to the indicated K^+ , Ca^{2+} and Na^+ solutions respectively and the corresponding voltage fitting curves; (e, f) The open-circuit potential responses of the SF-based Na^+ selective electrode to the indicated K^+ , Ca^{2+} and Na^+ solutions respectively and the corresponding voltage fitting curves.

明, 3种离子选择性电极均具有较好的特异选择性, 即所制备电极对目标离子的响应敏感度显著高于其对干扰离子的响应. 因而可达到干扰离子的浓度几乎对目标离子的电势响应没有干扰的效果.

此外, 体液中的蛋白质也可能影响电极的测量精度. 为此, 本研究将另一批离子选择性电极在浓度为 1 mg/mL 的 BSA 溶液中浸泡 2 h, 比

较了浸泡前后电极的灵敏度, 如图 6 所示. 钾离子选择性电极浸泡前后电极的灵敏度系数分别为 47.0、36.7 mV/dec, 下降了约 21.9%; 钙离子选择性电极浸泡前后电极的灵敏度系数分别为 34.9、32.1 mV/dec, 下降了约 8.0%; 钠离子选择性电极, 浸泡前后电极的灵敏度系数分别为 40.9、34.4 mV/dec, 下降了约 15.9%. 3种单通道离子选择性电极在蛋白质溶液干扰后仍可保持约

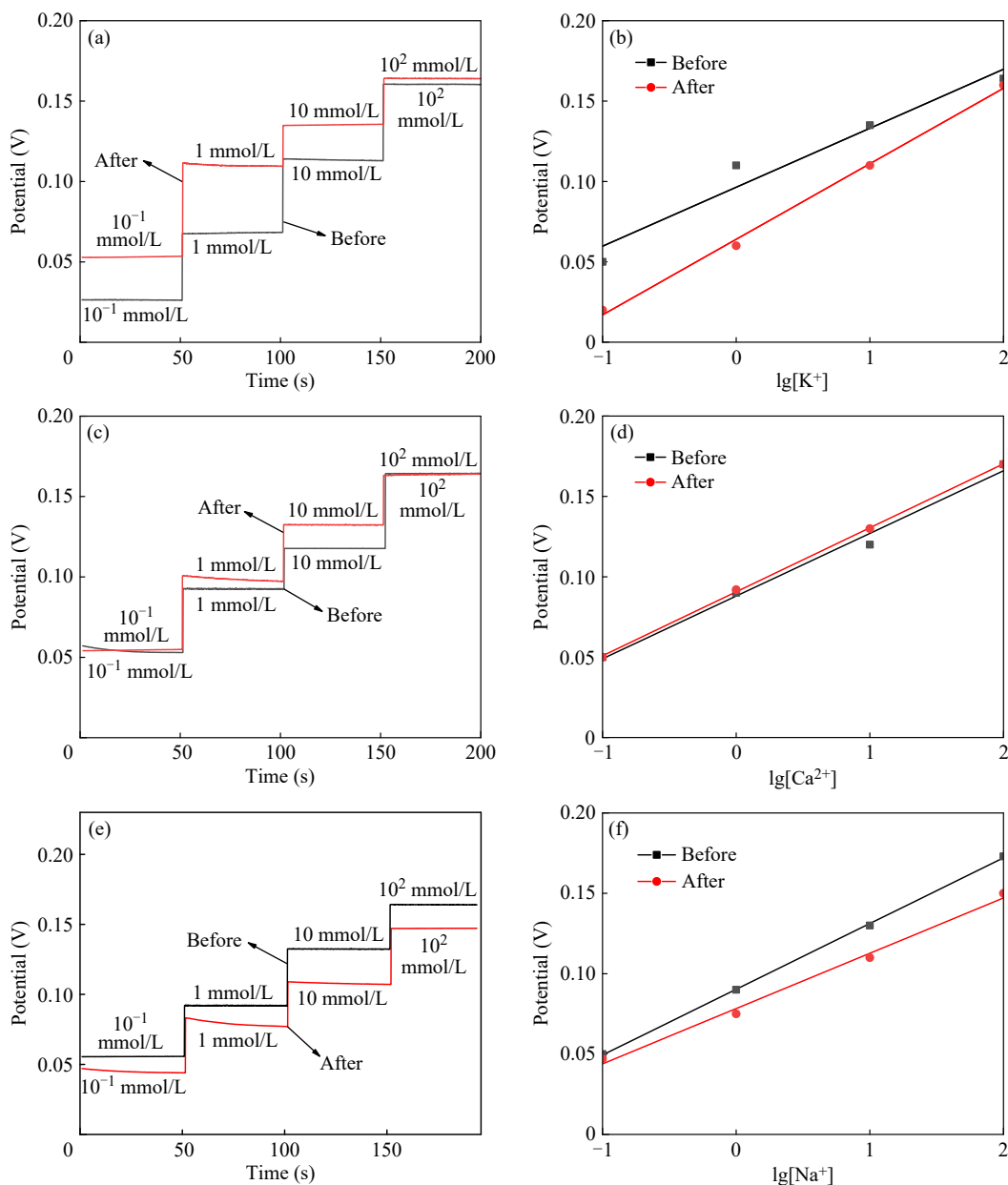


Fig. 6 (a, b) The open-circuit potential responses of the SF-based K⁺ selective electrode to the indicated K⁺ solutions and the corresponding voltage fitting curves before and after been immersed in BSA solution; (c, d) The open-circuit potential responses of the SF-based Ca²⁺ selective electrode to the indicated Ca²⁺ solutions and the corresponding voltage fitting curves before and after been immersed in BSA solution; (e, f) The open-circuit potential responses of the SF-based Na⁺ selective electrode to the indicated Na⁺ solutions and the corresponding voltage fitting curves before and after been immersed in BSA solution.

78%以上的灵敏度，同时均可显著性区分出对应特征离子的不同浓度信号，表明其具有良好的抗蛋白质干扰能力。

综上所述，上述3种单功能离子选择性电极展现出良好的柔性、导电性和对特征目标离子的选择性，同时还具有良好的抗蛋白质干扰特性。这些特性使其在实际应用中具有较高的可靠性和准确性，为进一步构筑多通道集成式离子选择性

电极提供了可能。

2.2 多通道集成式离子选择性电极的综合性能

神经电信号的正常传递往往是神经系统中多种神经离子共同作用的结果。前述构筑的单通道离子选择性电极可分别精确地监测环境中的K⁺、Ca²⁺和Na⁺，但其功能较为单一，无法实现多种不同离子信号的同时监测。基于此，本研究在前述单通道离子选择性电极的制备基础上，进一步

开发了可同时监测2种不同离子的微型化多通道集成式神经电极,即可同时监测 K^+ 和 Ca^{2+} 、同时监测 K^+ 、 Na^+ 或同时监测 Ca^{2+} 、 Na^+ 的3种集成式离子选择性电极,并综合验证了集成电极中两个离子识别通道的功能.将集成式离子选择性电极的两个通道同时接入电化学工作站中,验证两个通道对其对应2种目标离子的响应性.

以 K^+ 、 Ca^{2+} 集成式离子选择性电极为例(图7(a)),第0~50 s测试的初始电解液为去离子水.之后,每间隔50 s向电解液中加入一定量的KCl或 $CaCl_2$,使电解液中的 K^+ 或 Ca^{2+} 浓度达到预设值(见图7(a)标注).结果表明,当加入 Ca^{2+} 时,集成电极中的 Ca^{2+} 通道会产生升高的电势响应;而此时的 K^+ 通道仅会产生极小幅度的电位变化.此外,当进一步向体系中添加 K^+ 后,集成电极中的 Ca^{2+} 通道仅会产生极小幅度的电位变化;而此时的 K^+ 通道会产生明显的电势升高响应.综合来看,干扰离子引起的电位变化不足目标离子引起的电位变化的10%,可以忽略不计.同时, K^+ 选择性通道和 Ca^{2+} 选择性通道的电位增幅与2.1节中对应单通道电极灵敏度相符.由此可见, K^+ 、 Ca^{2+} 双通道集成式离子选择性电极可同时有效检测体系中2种离子的浓度变化. Ca^{2+} 、 Na^+ 选择性电极和 Na^+ 、 K^+ 选择性电极的离子响应性能见图7(b)和7(c),综合结果呈现类似规律.综上所述,3种集成电极的两个通道均可精准响应2种目标离子,且通道之间无信号串扰.

作为一种天然的高分子材料,SF具有良好的细胞相容性,广泛应用于生物医用领域^[36-39].在PEDOT:PSS水溶液中,PEDOT和PSS由于静电力相互吸引,呈现两相分布,PSS在其中起到了分散和稳定PEDOT的作用^[40].不过,PSS具有强酸性($pH < 2$),不利于细胞的生长和增殖,因此通过EG后处理去除了导电通道中的PSS组分^[7].电极中的离子选择性敏感薄膜在成型过程中采用了自然烘干法,该法可有效去除所使用的有机溶剂,从而保障电极具有较好的细胞相容性.

为综合考察相关电极基底及全电极器件的细胞相容性,将无电极的SF薄膜基底命名为SF(对照组),SF基常规神经电极命名为SF-PEDOT,SF基离子选择性神经电极命名为SF-PEDOT-PVC,进一步对比验证这3种材料的细胞相容性.

通过CCK-8试剂表征了雪旺细胞在3种样品

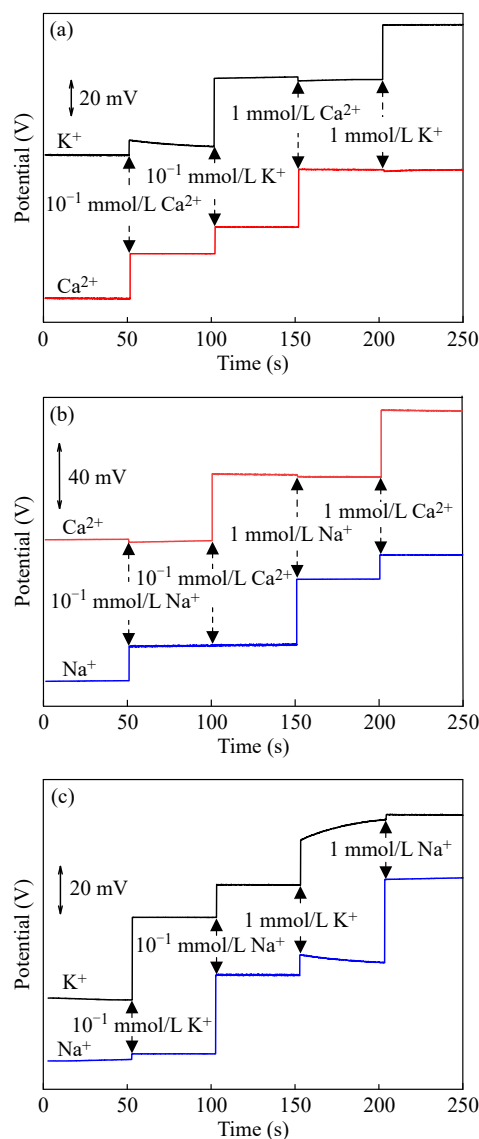


Fig. 7 (a) The open-circuit potential responses of the multichannel ion selective electrodes (K^+ and Ca^{2+}) to the mixed solutions contained with indicated concentrations of K^+ and Ca^{2+} ; (b) The open-circuit potential responses of the multichannel ion selective electrodes (Ca^{2+} and Na^+) to the mixed solutions contained with indicated concentrations of Ca^{2+} and Na^+ ; (c) The open-circuit potential responses of the multichannel ion selective electrodes (Na^+ and K^+) to the mixed solutions contained with indicated concentrations of Na^+ and K^+ .

表面的活力随培养时间的变化情况(见图8(a)).结果表明,随着培养时间的增加,3种材料上的光密度(OD)值均有所上升,细胞在3种薄膜上都表现出良好的生长趋势,未出现明显的细胞生长抑制或毒性反应.虽然SF-PEDOT-PVC组细胞总活力的平均值略低,但其与SF和SF-PEDOT相比在各个时间点并没有统计学意义上的显著性差异

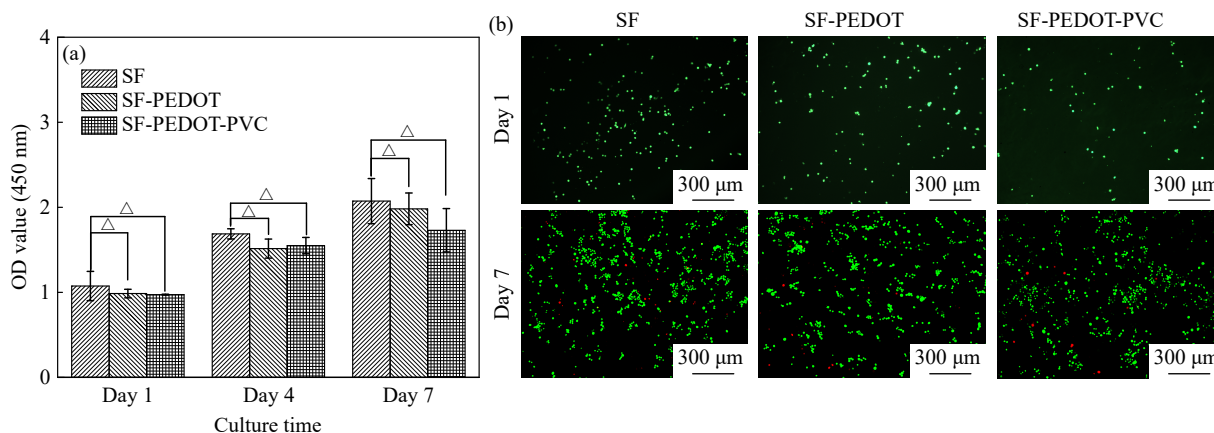


Fig. 8 (a) Relative total cell viability changes within 7 days of Schwann cells cultured on the SF substrate, SF-PEDOT and SF-PEDOT-PVC electrodes respectively (“ Δ ”: $p > 0.05$); (b) Live/dead staining fluorescent images of Schwann cells cultured on the SF substrate, SF-PEDOT and SF-PEDOT-PVC electrodes for 1 day and 7 days, respectively.

($p > 0.05$). 上述结果表明, 离子选择性电极 SF-PEDOT-PVC 具有与纯 SF 薄膜基底相当的细胞相容性, 其中 PEDOT 和离子选择性薄膜(含 PVC) 的引入并未对集成电极的细胞相容性带来明显的不利影响。

此外, 用活/死荧光染色法评估了雪旺细胞在上述 3 种材料表面的细胞相容性(见图 8(b)). 结果表明, 在接种第 1 天, SF、SF-PEDOT、SF-PEDOT-PVC 3 种材料上的活细胞量相当, 均无死亡细胞. 培养 7 天后, 3 种材料上细胞数量与第 1 天相比均有明显增多, 表明细胞均有明显增殖. 同时每个组别中也都只有少量死亡细胞(红色), 但活细胞总量也相差不大(绿色). 相关结果进一步证实离子选择性电极中 PEDOT 和离子选择性薄膜(含 PVC) 的引入并未对集成电极的细胞相容性带来明显不利影响。

综合来看, 现有的柔性神经电极绝大部分均是依赖 PDMS 或其他不可降解的柔性高分子作为柔性基底^[41,42]. 此类电极整体不可降解, 信号采集后面临二次手术取出等不足. 就可降解的非瞬态 SF 基柔性神经电极而言, 目前前沿报道已开发的电极仅具有电信号响应特性, 并不具有特征

离子信号响应特性^[7]. 本研究开发的可降解 SF 基柔性神经电极展现出低模量、高离子选择性和优秀的细胞相容性等综合优势, 因而有望用于体内神经组织微环境中电信号和特征离子信号的同时监测。

3 结论

开发了柔韧 SF 薄膜制备技术、导电高分子电极图案的喷墨打印技术、热温辅助图案转移技术和特征离子响应层构筑技术, 构建了多通道集成式 SF 基离子选择性柔性神经电极. 该电极具有高柔性(杨氏模量为 42 MPa)、低阻抗(0.1~1000 Hz 下阻抗为 600~680 Ω)、高灵敏度(K^+ 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 选择性电极的灵敏度系数分别可达 43.6、27.9、52.1 mV/dec)、高选择性、细胞相容性佳的特点. 该电极还可同时有效实现 2 种特征离子的信号检测, 信号传输不受电路串扰的影响, 有望用于体内神经组织微环境中多种微量特征性离子信号的监测. 相关研究为开发具有多重离子响应选择性的在体柔性神经电极提供了新的思路。

REFERENCES

- Zhang, Y. Y.; Li, X. S.; Ren, K. D.; Peng, J.; Luo, X. J. Restoration of metal homeostasis: a potential strategy against neurodegenerative diseases. *Ageing Res. Rev.*, **2023**, 87, 101931.
- Golabchi, A.; Wu, B. C.; Cao, B.; Bettinger, C. J.; Cui, X. T. Zwitterionic polymer/polydopamine coating reduce acute inflammatory tissue responses to neural implants. *Biomaterials*, **2019**, 225, 119519.
- Zhang, Y. Q.; Jiang, N.; Yetisen, A. K. Brain neurochemical monitoring. *Biosens. Bioelectron.*, **2021**, 189, 113351.

- 4 Khan, Z. M.; Wilts, E.; Vlaisavljevich, E.; Long, T. E.; Verbridge, S. S. Electroresponsive hydrogels for therapeutic applications in the brain. *Macromol. Biosci.*, **2022**, 22(2), e2100355.
- 5 Hu, Z. N.; Niu, Q. Q.; Hsiao, B. S.; Yao, X.; Zhang, Y. P. Bioactive polymer-enabled conformal neural interface and its application strategies. *Mater. Horiz.*, **2023**, 10(3), 808–828.
- 6 Fattahi, P.; Yang, G.; Kim, G.; Abidian, M. R. A review of organic and inorganic biomaterials for neural interfaces. *Adv. Mater.*, **2014**, 26(12), 1846–1885.
- 7 Hu, Z. N.; Liang, Y. Q.; Fan, S. N.; Niu, Q. Q.; Geng, J. J.; Huang, Q. M.; Hsiao, B. S.; Chen, H.; Yao, X.; Zhang, Y. P. Flexible neural interface from non-transient silk fibroin with outstanding conformality, biocompatibility, and bioelectric conductivity. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(46), 2410007.
- 8 Erdő, F.; Hashimoto, N.; Karvaly, G.; Nakamichi, N.; Kato, Y. Critical evaluation and methodological positioning of the transdermal microdialysis technique. A review. *J. Control. Release*, **2016**, 233, 147–161.
- 9 Oddo, M.; Hutchinson, P. J. Understanding and monitoring brain injury: the role of cerebral microdialysis. *Intens. Care Med.*, **2018**, 44(11), 1945–1948.
- 10 Davies, M. I.; Cooper, J. D.; Desmond, S. S.; Lunte, C. E.; Lunte, S. M. Analytical considerations for microdialysis sampling. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2000**, 45(2–3), 169–188.
- 11 Barreto-Chang, O. L.; Dolmetsch, R. E. Calcium imaging of cortical neurons using Fura-2 AM. *J. Vis. Exp.*, **2009**(23), e1067.
- 12 İpek, Ö. Y.; Abbas, F.; Sajidy, H.; Canepari, M. Fast neuronal calcium signals in brain slices loaded with fluo-4 AM ester. *Eur. J. Neurosci.*, **2025**, 61(1), e16657.
- 13 Subach, O. M.; Barykina, N. V.; Anokhin, K. V.; Piatkevich, K. D.; Subach, F. V. Near-infrared genetically encoded positive calcium indicator based on GAF-FP bacterial phytochrome. *Int. J. Mol. Sci.*, **2019**, 20(14), 3488.
- 14 Shemesh, O. A.; Linghu, C.; Piatkevich, K. D.; Goodwin, D.; Celiker, O. T.; Gritton, H. J.; Romano, M. F.; Gao, R. X.; Yu, C. J.; Tseng, H. A.; Bensussen, S.; Narayan, S.; Yang, C. T.; Freifeld, L.; Siciliano, C. A.; Gupta, I.; Wang, J.; Pak, N.; Yoon, Y. G.; Ullmann, J. F. P.; Guner-Ataman, B.; Noamany, H.; Sheinkopf, Z. R.; Park, W. M.; Asano, S.; Keating, A. E.; Trimmer, J. S.; Reimer, J.; Tolias, A. S.; Bear, M. F.; Tye, K. M.; Han, X.; Ahrens, M. B.; Boyden, E. S. Precision calcium imaging of dense neural populations via a cell-body-targeted calcium indicator. *Neuron*, **2020**, 107(3), 470–486.
- 15 Shao, Y. Z.; Ying, Y. B.; Ping, J. F. Recent advances in solid-contact ion-selective electrodes: functional materials, transduction mechanisms, and development trends. *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, 49(13), 4405–4465.
- 16 Michalska, A. All-solid-state ion selective and all-solid-state reference electrodes. *Electroanalysis*, **2012**, 24(6), 1253–1265.
- 17 Kim, Y. S.; Ha, Y. J.; Sim, J.; Suh, M.; Lee, Y. Location-dependent sensing of nitric oxide and calcium ions in living rat kidney using an amperometric/potentiometric dual microsensor. *Analyst*, **2016**, 141(1), 297–304.
- 18 Wang, S. Q.; Zhong, L. J.; Gan, S. Y.; Tang, Y. T.; Qiu, S. P.; Lyu, Y.; Ma, Y. M.; Niu, L. Defective vs high-quality graphene for solid-contact ion-selective electrodes: effects of capacitance and hydrophobicity. *Electrochem. Commun.*, **2021**, 129, 107091.
- 19 Zhao, F.; Liu, Y. D.; Dong, H.; Feng, S. Q.; Shi, G. Y.; Lin, L. N.; Tian, Y. An electrochemophysiological microarray for real-time monitoring and quantification of multiple ions in the brain of a freely moving rat. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59(26), 10426–10430.
- 20 Yang, H.; Qian, Z. Y.; Wang, J. J.; Feng, J. Y.; Tang, C. Q.; Wang, L. Y.; Guo, Y.; Liu, Z. W.; Yang, Y. Q.; Zhang, K. L.; Chen, P. N.; Sun, X. M.; Peng, H. S. Carbon nanotube array-based flexible multifunctional electrodes to record electrophysiology and ions on the cerebral cortex in real time. *Adv. Funct. Mater.*, **2022**, 32(38), 2204794.
- 21 Sahoo, J. K.; Hasturk, O.; Falcucci, T.; Kaplan, D. L. Silk chemistry and biomedical material designs. *Nat. Rev. Chem.*, **2023**, 7(5), 302–318.
- 22 Zhuang, A.; Huang, X. Y.; Fan, S. N.; Yao, X.; Zhu, B.; Zhang, Y. P. One-step approach to prepare transparent conductive regenerated silk fibroin/PEDOT: PSS films for electroactive cell culture. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, 14(1), 123–137.
- 23 Yao, X.; Zou, S. Z.; Fan, S. N.; Niu, Q. Q.; Zhang, Y. P. Bioinspired silk fibroin materials: from silk building blocks extraction and reconstruction to advanced biomedical applications. *Mater. Today Bio*, **2022**, 16, 100381.
- 24 Liu, X. J.; Ouyang, Q. J.; Yao, X.; Zhang, Y. P. A facile nanopattern modification of silk fibroin electrospun scaffold and the corresponding impact on cell proliferation and osteogenesis. *Regen. Biomater.*, **2024**, 11, rbae117.

- 25 Cai, G. L.; Zhao, W. K.; Zhu, T. H.; Oliveira, A. L.; Yao, X.; Zhang, Y. P. Effects of protein conformational transition accompanied with crosslinking density cues in silk fibroin hydrogels on the proliferation and chondrogenesis of encapsulated stem cells. *Regen. Biomater.*, **2025**, 12, rbaf019.
- 26 Lee, C. G.; Wei, X. D.; Kysar, J. W.; Hone, J. Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene. *Science*, **2008**, 321(5887), 385–388.
- 27 Zhao, L. J.; Jiang, Y.; Wei, H.; Jiang, Y. N.; Ma, W. J.; Zheng, W.; Cao, A. M.; Mao, L. Q. *In vivo* measurement of calcium ion with solid-state ion-selective electrode by using shelled hollow carbon nanospheres as a transducing layer. *Anal. Chem.*, **2019**, 91(7), 4421–4428.
- 28 Liu, S. B.; Cheng, Y.; Han, F.; Fan, S. N.; Zhang, Y. P. Multilevel resistive switching memristor based on silk fibroin/graphene oxide with image reconstruction functionality. *Chem. Eng. J.*, **2023**, 471, 144678.
- 29 Haskew, M. J.; Deacon, B.; Yong, C. W.; Hardy, J. G.; Murphy, S. T. Atomistic simulation of water incorporation and mobility in bombyx Mori silk fibroin. *ACS Omega*, **2021**, 6(51), 35494–35504.
- 30 Yang, J. C.; Du, M. D.; Wang, L.; Li, S. X.; Wang, G. R.; Yang, X. L.; Zhang, L. J.; Fang, Y.; Zheng, W. F.; Yang, G.; Jiang, X. Y. Bacterial cellulose as a supersoft neural interfacing substrate. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2018**, 10(39), 33049–33059.
- 31 Cui, Y. J.; Zhang, F.; Chen, G.; Yao, L.; Zhang, N.; Liu, Z. Y.; Li, Q. S.; Zhang, F. L.; Cui, Z. Q.; Zhang, K. Q.; Li, P.; Cheng, Y.; Zhang, S. M.; Chen, X. D. A stretchable and transparent electrode based on PEGylated silk fibroin for *in vivo* dual-modal neural-vascular activity probing. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(34), 2100221.
- 32 Ding, J.; Zeng, M. Z.; Tian, Y.; Chen, Z. H.; Qiao, Z.; Xiao, Z. W.; Wu, C. H.; Wei, D.; Sun, J.; Fan, H. S. Flexible silk-fibroin-based microelectrode arrays for high-resolution neural recording. *Mater. Horiz.*, **2024**, 11(18), 4338–4347.
- 33 赵丽君, 郑卫, 毛兰群. 离子选择性电极在脑神经化学活体分析中的研究进展. *分析化学*, **2019**, 47(10), 1480–1491.
- 34 Fan, B.; Wolfrum, B.; Robinson, J. T. Impedance scaling for gold and platinum microelectrodes. *J. Neural Eng.*, **2021**, 18(5), 056025.
- 35 Shortreed, M. R., Dourado, S., Kopelman, R. Development of a fluorescent optical potassium-selective ion sensor with ratiometric response for intracellular applications. *Sens. Actuators B Chem.*, **1997**, 38(1–3), 8–12.
- 36 Wang, J. N.; Wei, Y. L.; Yi, H. G.; Liu, Z. W.; Sun, D.; Zhao, H. R. Cytocompatibility of a silk fibroin tubular scaffold. *Mater. Sci. Eng. C*, **2014**, 34, 429–436.
- 37 Gu, M. J.; Fan, S. N.; Zhou, G. D.; Ma, K.; Yao, X.; Zhang, Y. P. Effects of dynamic mechanical stimulations on the regeneration of *in vitro* and *in vivo* cartilage tissue based on silk fibroin scaffold. *Compos. Part B Eng.*, **2022**, 235, 109764.
- 38 Liu, X. J.; Shi, X. N.; Zhang, D. X.; Zhao, S.; Hu, J. J.; Ouyang, Q. J.; Yin, J.; Yao, X.; Zhang, Y. P.; Yan, L. Silk fibroin electrospun scaffolds with sustained dual release of growth factors enhance acute liver failure treatment. *Compos. Part B Eng.*, **2025**, 296, 112260.
- 39 Geng, Y. N.; Liu, T. X.; Zhao, M. L.; Wei, H. F.; Yao, X.; Zhang, Y. P. Silk fibroin/polyacrylamide-based tough 3D printing scaffold with strain sensing ability and chondrogenic activity. *Compos. Part B Eng.*, **2024**, 271, 111173.
- 40 Alhashmi Alamer, F.; Althagafy, K.; Alsalmi, O.; Aldeih, A.; Alotaiby, H.; Althebaiti, M.; Alghamdi, H.; Alotibi, N.; Saeedi, A.; Zabarmawi, Y.; Hawsawi, M.; Alnefaie, M. A. Review on PEDOT: PSS-based conductive fabric. *ACS Omega*, **2022**, 7(40), 35371–35386.
- 41 Tybrandt, K.; Khodagholy, D.; Dielacher, B.; Stauffer, F.; Renz, A. F.; Buzsáki, G.; Vörös, J. High-density stretchable electrode grids for chronic neural recording. *Adv. Mater.*, **2018**, 30(15), 1706520.
- 42 Schiavone, G.; Fallegger, F.; Kang, X. Y.; Barra, B.; Vachicouras, N.; Roussinova, E.; Furfaro, I.; Jiguet, S.; Seáñez, I.; Borgognon, S.; Rowald, A.; Li, Q.; Qin, C.; Bézard, E.; Bloch, J.; Courtine, G.; Capogrosso, M.; Lacour, S. P. Soft, implantable bioelectronic interfaces for translational research. *Adv. Mater.*, **2020**, 32(17), 1906512.

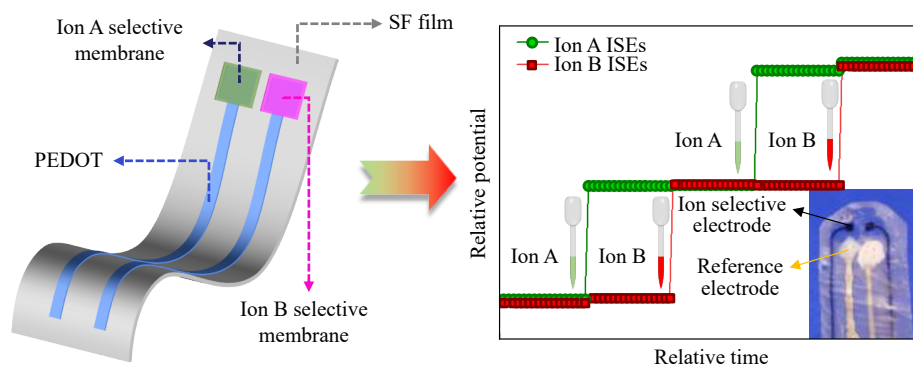
Research Article

Study on Silk Fibroin-based Flexible Ion-selective Neural Electrodes

Qi-mei Huang, Zhan-ao Hu, Jing-jing Geng, Xiang Yao*, Yao-peng Zhang*

(College of Materials Science and Engineering, State Key Laboratory for Advanced Fiber Materials, Donghua University, Shanghai 201620)

Abstract Studies indicate that abnormal electrical/chemical signals transmitted between the brain and the peripheral nervous system is the direct cause of degenerative neurological diseases. Consequently, real-time and accurate detection of interstitial ion concentration changes during their neurological disease onset is crucial for understanding pathogenesis and developing treatment strategies. Solid-contact ion-selective electrodes (SC-ISEs), with their advantages such as simple structure, low cost, and high sensitivity, have shown promise as effective tools for *in vivo* detection. However, conventional metal-based SC-ISEs possess a higher elastic modulus compared with flexible alternatives, posing a risk of tissue damage during *in vivo* use. Moreover, they have drawbacks such as the need for secondary surgery to remove the device after signal acquisition. Therefore, developing low-modulus, degradable, miniaturized, flexible ion-selective neural electrodes holds significant value for the real-time and accurate detection of neural ion signals. This study utilizes silk fibroin (SF), which is chosen for its excellent biocompatibility and low elastic modulus, as the substrate layer. Conductive polymer poly(3,4-ethylenedioxythiophene):poly(styrene sulfonate) (PEDOT:PSS) serves as the flexible electrode layer. Combining ink-jet printing and the thermo-assisted pattern transfer technology, we fabricated a flexible SF-based electrode integrating both good flexibility and conductivity. By incorporating K^+ , Ca^{2+} , or Na^+ selective electrode functional layers at the electrode tip contact sites, single-channel SF-based ion-selective flexible neural electrodes were prepared. To achieve simultaneous monitoring of multiple ions, a multi-channel integrated SF-based ion-selective electrodes capable of detecting dual-ion signals were further developed. The electrodes exhibit excellent multi-ion response capabilities and good cell compatibility. This study provides significant references for developing practical degradable and miniaturized multi-ion selective flexible neural electrodes, offering new strategies for monitoring trace ion signals *in vivo*.



Keywords Silk fibroin; Ion signal detection; Ion selective electrode; Flexible electrode; Conductive polymer

* Corresponding authors: Xiang Yao, E-mail: yaoxiang@dhu.edu.cn

Yao-peng Zhang, E-mail: zyp@dhu.edu.cn