

國立臺灣大學工學院材料科學與工程學系



碩士論文

Department of Materials Science and Engineering

College of Engineering

National Taiwan University

Master's Thesis

官能化3,4-乙緯二氧基噻吩聚合物塗層與快速掃描循環伏安
法在多巴胺偵測之應用

Enhanced Dopamine Detection Using Functionalized
PEDOT-Coated PtIr Microelectrodes and Fast-Scan Cyclic
Voltammetry

陳資穎

Tzu-Ying Chen

指導教授：羅世強 博士
Advisor: Shyh-Chyang Luo, Ph.D.

中華民國 113 年 6 月

June 2024

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

MASTER'S THESIS ACCEPTANCE CERTIFICATE
NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY

(論文中文題目) 官能化3,4-乙烯二氧基噻吩聚合物塗層與快速
(Chinese title of Master's Thesis) 掃描循環伏安法在多巴胺偵測之應用

(論文英文題目) Enhanced Dopamine Detection Using Functionalized
(English title of Master's Thesis) PEDOT-Coated PtIr Microelectrodes and Fast-Scan
Cyclic Voltammetry

本論文係陳資穎(R11527025)在國立臺灣大學材料科學與工程學系完成之碩士
學位論文，於民國113年6月27日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此
證明。

The undersigned, appointed by the Department/Graduate Institute of Materials Science and
Engineering on 27 June 2024 have examined a Master's Thesis entitled above presented by
Chen, Tzu-Ying (R11527025) candidate and hereby certify that it is worthy of acceptance.

口試委員
Oral examination committee:

羅世強
(指導教授 Advisor)

羅世強

吳玉威
吳玉威

陳建甫
陳建甫

系(所、學位學程)主管 Director: 蔡豐羽
蔡豐羽

國立臺灣大學
學位論文學術倫理暨原創性比對聲明書

- 本人已經自我檢核，確認無違反學術倫理情事，論文倘有造假、變造、抄襲、由他人代寫，或涉其他一切有違著作權及學術倫理之情事，及衍生相關民、刑事責任，概由本人負責，概無異議。
- 本人之學位論文已確實經本校論文原創性比對系統檢核，論文原創性比對相似度為 6 % (請依報告書結果如實填寫)，符合系、所、學位學程自訂標準。

聲明人：陳宥瑩

學號：R11527025

中華民國 113 年 月 日

指導教授簽章：鄧文政

共同指導教授簽章（無免）：

系所（學位學程）主管簽章：蔡慧明

備註：110 學年度第 2 學期研究生應於繳交學位論文前完成論文原創性比對作業，並將本聲明書送交指導教授及系、所、學位學程主管簽章，本聲明書正本由各系、所、學位學程留存備查。

致謝



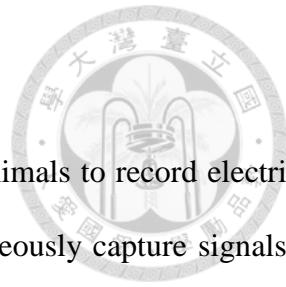
感謝許多人的幫助，我才能完成這篇論文，首先要感謝的是我的指導教授羅世強老師，從大學進實驗室後就常常給予我建議以及鼓勵，讓我學習如何從失敗的實驗結果去找出成功的方向。接下來我也要感謝合作的實驗室，在中研院的吳玉威老師以及實驗室的其他同學，不同領域的合作需要的是良好的溝通，在這不斷討論的過程中也讓我學到了不少一些生物實驗的相關知識。我還要感謝實驗室的學長姐，除了教會我儀器的使用外，也會跟我討論實驗數據，幫助我去理解數據表達的結果。最後是和我同屆的同學們，我們一起參加了幾場研討會，討論分享彼此的實驗內容，互相幫忙去讓我們展示的內容盡善盡美。感謝有這麼多人的幫助，除了讓我也能夠完成這篇論文外，還在台大擁有非常充實的研究生生活。

摘要

神經科學家會使用微電極植入動物的大腦來記錄不同活動下所產生的電訊號，然而，我們希望能同時去捕捉一些重要神經傳導物質的訊號。我們選擇的是多巴胺(Dopamine, DA)，這種物質在人體中參與了非常多種反應，包括但不限於運動、學習、成癮等。根據研究，羧酸官能化的 3, 4- 乙烯二氧基噻吩(3,4-ethylenedioxothiophene, EDOT) 聚合後會形成 poly(EDOT-COOH)，因為擁有帶負電的官能基，能夠吸引帶正電的 DA，增加對低濃度的偵測效果，再加上 poly(EDOT-COOH)受生物體內其他蛋白質或離子的干擾不大，對於在生物體內偵測相當有優勢。除此之外，快速掃描循環伏安法(Fast-scan cyclic voltammetry, FSCV)因為掃描速率遠高於傳統電化學偵測技術，像是循環伏安法(Cyclic voltammetry, CV)或微分脈衝伏安法分析(Differential pulse voltammetry, DPV)，所以 FSCV 可以提供即時的偵測結果，增加了時間上的解析度與動態變化的探索。將導電高分子聚合在微電極表面後，利用 FSCV 的技術偵測 DA 訊號，發現即使是在小鼠大腦切片的活組織中，依然能夠偵測的到 $0.5 \mu\text{M}$ 的 DA 訊號，而一般小鼠大腦釋放的 DA 濃度約為 $1、2 \mu\text{M}$ ，這代表我們的做法的確可以在生物體的複雜環境下偵測 DA 訊號。

關鍵字：微電極、3, 4- 乙烯二氧基噻吩(EDOT)、多巴胺(DA)、快速掃描循環伏安法(FSCV)、體內偵測

Abstract



Neuroscientists employ microelectrodes implanted into the brains of animals to record electrical signals generated during various activities. However, we aim to simultaneously capture signals of certain important neurotransmitters. Our choice is dopamine (DA), which participates in numerous bodily responses, including but not limited to movement, learning, and addiction. Research suggests that carboxylic acid-functionalized 3,4-ethylenedioxothiophene (EDOT) polymerizes to form poly(EDOT-COOH), which, owing to its negatively charged functional groups, can attract positively charged DA, enhancing detection at low concentrations. Moreover, poly(EDOT-COOH) exhibits excellent antifouling properties, advantageous for detection within biological systems. Furthermore, fast-scan cyclic voltammetry (FSCV), with scan rates much higher than traditional electrochemical detection techniques like cyclic voltammetry (CV) or differential pulse voltammetry (DPV), can provide real-time detection results, increasing temporal resolution and dynamic exploration. By polymerizing conductive polymers on the surface of microelectrodes and utilizing FSCV, we discovered that even in live tissue slices of mice brains, DA signals as low as 0.5 μ M could be detected. Typically, the concentration of DA released in mice brains is around 1-2 μ M, indicating the efficacy of our approach in detecting DA signals within the complex environment of a living organism.

KEYWORDS : microelectrode 、 3,4-ethylenedioxothiophene (EDOT) 、 dopamine (DA) 、

fast-scan cyclic voltammetry (FSCV) 、 *in vivo* detection

目次



口試委員會審定書.....	i
原創性比對聲明書.....	ii
致謝.....	iii
摘要.....	iv
Abstract.....	v
目次.....	vi
圖次.....	viii
表次.....	ix
第一章 前言與文獻回顧	1
1.1 導電高分子介紹與在生醫領域的應用	1
1.2 多巴胺的介紹與偵測的方法.....	4
1.3 微電極.....	6
1.4 快速掃描循環伏安法.....	8
1.5 研究目標.....	9
第二章 實驗材料與方法.....	11
2.1 實驗藥品與儀器.....	11
2.2 微電極的銳化.....	12
2.3 電化學.....	12
2.3.1 導電高分子層的製作.....	12
2.3.1.1 Poly(EDOT-OH- <i>co</i> -EDOT-COOH)的聚合.....	12
2.3.1.2 交聯結構.....	13
2.3.2 電化學阻抗頻譜法分析.....	14
2.3.3 循環伏安法分析.....	14
2.3.4 微分脈衝伏安法分析.....	14
2.3.5 快速掃描循環伏安法分析.....	15
2.3.5.1 對多巴胺溶液的測量.....	15
2.3.5.2 在小鼠大腦切片中測量.....	15
2.4 掃描式電子顯微鏡.....	16

第三章 結果與討論.....	17
3.1 銳化效果與顯微形貌.....	17
3.2 高分子層的電化學性質與表面形貌.....	18
3.2.1 電化學聚合.....	18
3.2.2 電化學阻抗頻譜法.....	19
3.2.3 表面形貌.....	20
3.3 交聯結構對高分子層結構穩定的影響.....	20
3.4 高分子層對多巴胺偵測的效果.....	22
3.4.1 不同高分子層配方對多巴胺偵測的差異.....	22
3.4.2 不同測量方法對多巴胺偵測濃度的極限.....	24
3.4.2.1 微分脈衝伏安法.....	24
3.4.2.2 快速掃描循環伏安法.....	24
3.5 小鼠大腦切片的偵測.....	28
第四章 結論.....	30
第五章 未來工作.....	31
參考文獻.....	32

圖次



圖一 反式聚乙炔結構圖.....	1
圖二 導電高分子奈米材料的應用	3
圖三 擁有不同官能基的 EDOT 單體.....	4
圖四 DA 和與它結構類似的化合物結構圖.....	5
圖五 尿酸和抗壞血酸結構圖.....	5
圖六 利用碳纖維作為電化學感測器偵測 DA 示意圖.....	6
圖七 常見的微電極種類.....	7
圖八 微電極的多種應用.....	7
圖九 利用 CV 偵測 DA、AA 以及混合溶液的結果.....	8
圖十 利用 DPV 偵測 DA、AA、UA 的結果.....	8
圖十一 利用 FSCV 來偵測 DA.....	9
圖十二 利用官能化導電高分子增強微電極在大腦切片中對 DA 的偵測.....	10
圖十三 PtIr wire 銳化實驗設置圖.....	12
圖十四 電極法設置圖與示意圖.....	13
圖十五 Poly(EDOT-OH-co-EDOT-COOH)合成示意圖.....	13
圖十六 交聯結構合成示意圖.....	14
圖十七 DA 溶液的 FSCV 實驗裝置圖.....	15
圖十八 使用 FSCV 在大腦切片偵測 DA 的裝置圖與示意圖.....	16
圖十九 (a)對照組與(b)(c)經過銳化處理的電極 SEM 圖.....	17
圖二十 利用循環伏安法電化學聚合 poly(EDOT-OH-co-EDOT-COOH).....	18
圖二十一 四種電極表面做 EIS 後繪製而成的波德圖.....	19
圖二十二 (a) PtIr 電極 (b)鍍上導電高分子的電極(c)鍍上導電高分子的電極陣列.....	20
圖二十三 (a)有交聯結構和(b)沒交聯結構在經過連續 CV 掃描後的 SEM 圖.....	21
圖二十四 有交聯結構的電極經過 1.5 小時 CV 後偵測 DA 溶液的 CV 圖.....	21
圖二十五 不同掃描速率下的 CV 圖.....	22
圖二十六 不同表面的微電極對 $20 \mu\text{M}$ DA 溶液偵測的結果.....	23
圖二十七 Poly(EDOT-OH-co-EDOT-COOH) + CNT 電極對 $1 \mu\text{M}$ DA 的測量.....	23
圖二十八 DPV 的測試結果.....	24
圖二十九 錯色圖的判讀.....	25
圖三十 不同濃度下做 FSCV 得到的 CV 圖(溶液).....	26
圖三十一 用 FSCV 測量 DA 溶液的電流變化與時間關係圖.....	26
圖三十二 不同濃度與電流變化值的箱型圖和回歸直線圖(溶液).....	27
圖三十三 不同濃度下做 FSCV 得到的 CV 圖(大腦切片).....	28
圖三十四 在小鼠大腦切片中外加 $0.5 \mu\text{M}$ DA 的電流-時間圖.....	28
圖三十五 不同濃度與電流變化值的箱型圖和回歸直線圖(大腦切片).....	29

表次

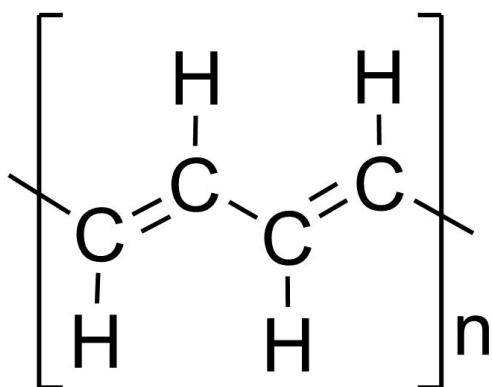
表一 常見的導電高分子.....	2
表二 實驗用藥品.....	11
表三 實驗用儀器.....	11



第一章 前言與文獻回顧

1.1 導電高分子介紹與在生醫領域的應用

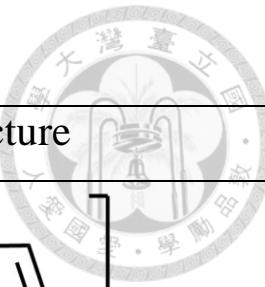
1970 年代，日本白川英樹教授的學生實驗過程中發生失誤，不小心加入了過量的觸媒，結果因此得到帶有金屬光澤的高分子薄膜(即反式聚乙炔)，在後續與 Alan J. Heeger 教授與 Alan G. MacDiarmid 教授的進一步研究後，發現這種薄膜具有導電性，有別於以往認為高分子是絕緣體的認知，使後續導電高分子的研究快速成長，延伸出更多領域的應用¹。導電高分子之所以擁有良好的導電性，原因是高分子鏈上擁有連續的共軛雙鍵結構這種結構中的 π 電子會非定域化(delocalized)，形成混成分子軌域的共軛鍵結。當非定域化電子在高分子鏈上移動時，就會使內部產生類似於電子電洞對的效果，使導電效果大大的提升。除了導電性之外，導電高分子還擁有質量輕、具有彈性^{2, 3}、良好的光電性質⁴以及生物相容性高⁵的優點，所以被廣泛應用於電極⁶、生物傳感器⁷⁻⁹、太陽能電池¹⁰、有機發光二極體⁴、變色玻璃^{11, 12}等不同領域。



圖一 反式聚乙炔結構圖

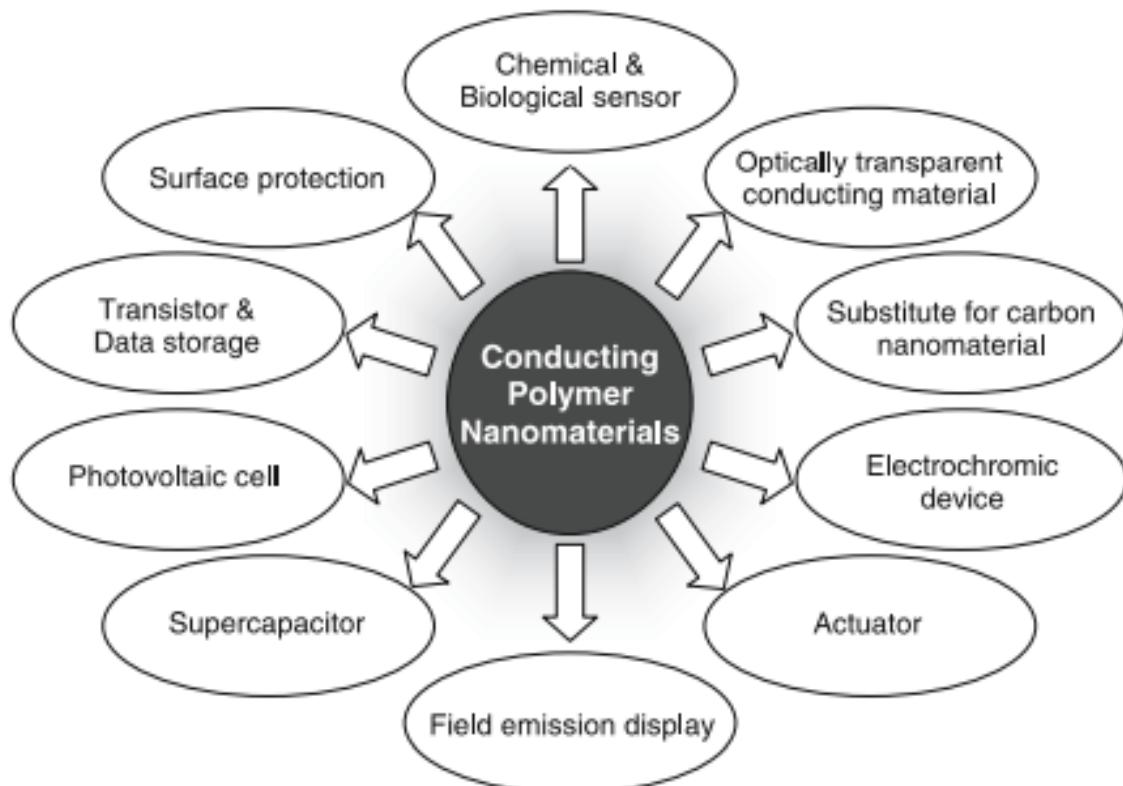
做為要被應用在生醫器材的材料，我們會希望具有一些特別的性質，以確保使用上的安全性與功能性等，例如能與生物之間擁有良好的相容性是很重要的課題，才能夠避免免疫系統發生排斥或是過敏等現象；因為導電高分子具有良好的導電性，可以被應用在生物傳感器、組織工程、生物電子器件等，像是透過施加電流加速傷口癒合等¹³；一些導電高分子可以被設計成具有可降解性，以應付在醫學上的不同用途，像是減少需要手術取出的步驟¹⁴；導電高分子的表面特性可以通過表面修飾來調整，從而控制細胞黏附、抗沾黏效果、對待測物的特定吸附能力等；再講到高分子本身的特性，相對於金屬與陶瓷來說相當柔軟，可以因應使用需求做出不通的形狀調整，適合被應用在如培養生物組織的支架等¹⁵。

表一 常見的導電高分子¹⁶

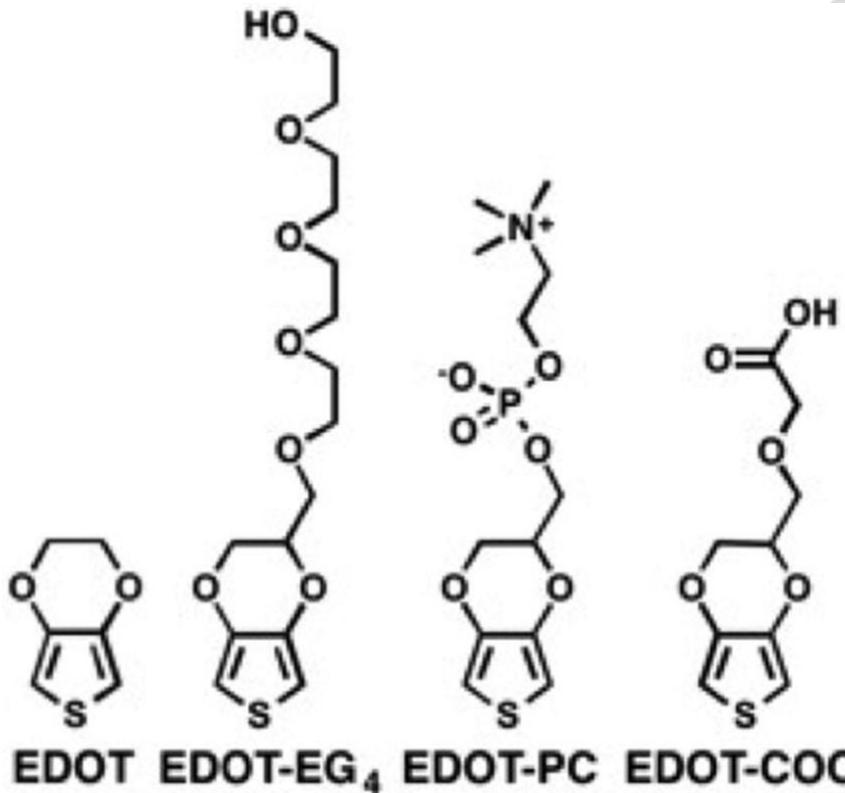


Name	Structure
Poly(pyrrole)	
Poly(aniline)	
Poly(thiophene)	
Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)	
Poly(p-phenylene vinylene)	

自從導電高分子被發現後，有相當多不同結構的導電高分子蓬勃發展，本文使用的是聚(3, 4-乙二烯二氧基噻吩) (poly(3,4-ethylenedioxythiophene), PEDOT)的官能基化衍生物。PEDOT 具有高導電度，可以運用在太陽能電池¹⁷、感測器¹⁸、變色玻璃^{19, 20}和有機發光二極體²¹等。除此之外，PEDOT 擁有相當優良的生物相容性，不會對細胞產生毒性²²。最後，EDOT 單體可以根據所需要的不同功能接上不同的官能基，讓它能有不同的性質²³，例如比起原始的 PEDOT，帶有羧酸官能基的 PEDOT-COOH 擁有更好的儲存比電荷(stored specific charges)²⁴；EDOT-EG_n²⁵ 和磷酸膽鹼官能化的 EDOT-PC²⁶⁻²⁸ 則可以有效減輕非特定性蛋白質吸附，使其應用在生物感測上。



圖二 導電高分子奈米材料的應用¹⁶

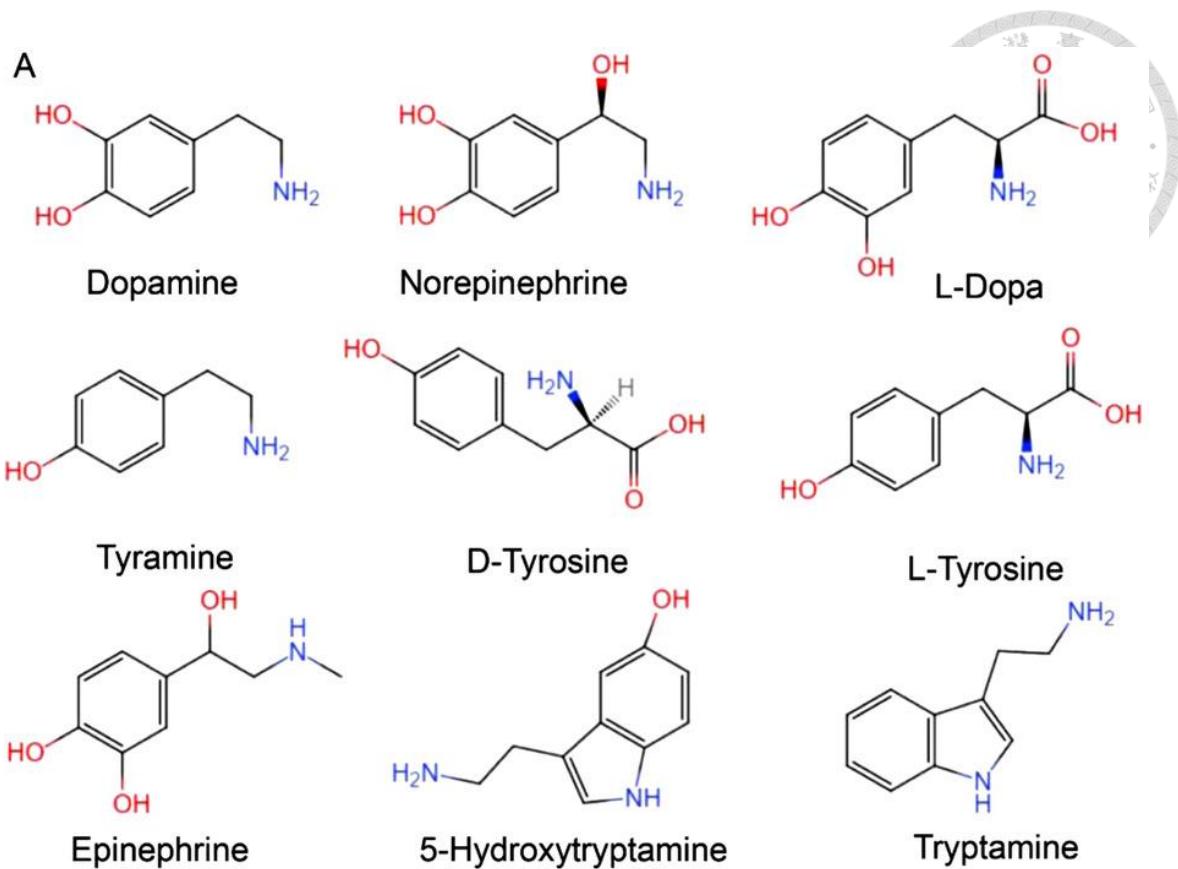


圖三 擁有不同官能基的 EDOT 單體⁹

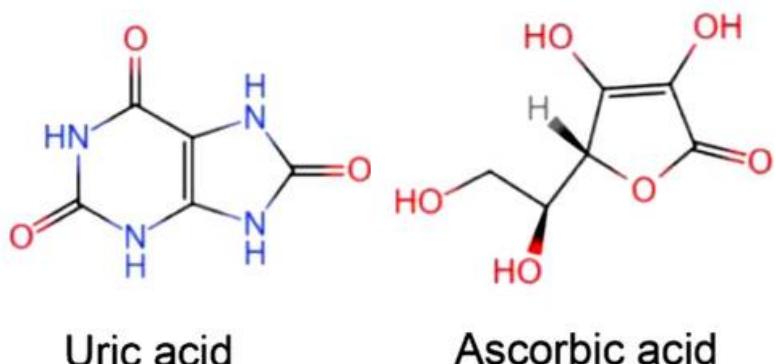
1.2 多巴胺的介紹與偵測的方法

多巴胺 (Dopamine, DA) 是一種重要的神經傳導物質，由神經元在大腦內產生，並且經由不同通道去到不同部位以產生不同影響。它對於人類在運動、記憶、行為、睡眠和認知中都有相當重要的關聯²⁹。許多的疾病也與 DA 分泌過多或過少有關，例如常見的帕金森氏症 (Parkinson's disease, PD) 是因為黑質細胞死亡，使 DA 的量不足導致。

DA 的偵測會因為一些與它結構相似的物質干擾而變得困難，像是尿酸(Uric acid, UA)和抗壞血酸(Ascorbic acid, AA)，所以有效的區分是偵測 DA 相當重要的一步³⁰。抗體在生物感測器開發中常被拿來使用，儘管由於是從動物體中生產，穩定性與每一批結果都存在差異性問題，但抗體具有高結合親和力和特定性等優勢³¹⁻³⁴；酵素也常用於感測小分子代謝物，因為它能快速地將基底轉化為產物，展現其高催化效率和特定性。Shinohara et al. 開發一種利用化學發光酶的生物感測器^{35,36}，而 Li et al. 則是利用漆酶 (Laccase, LAC) 進行 DA 檢測，表現出對 AA 的強抗干擾性³⁷；酪氨酸酶(Tyrosinase)常用於 DA 生物感測器，透過螢光或電化學訊號機制發揮作用³⁸，但是這些感測器在 DA 存在的情況下常常表現出螢光猝滅，對於分析來說是不希望看到的現象。

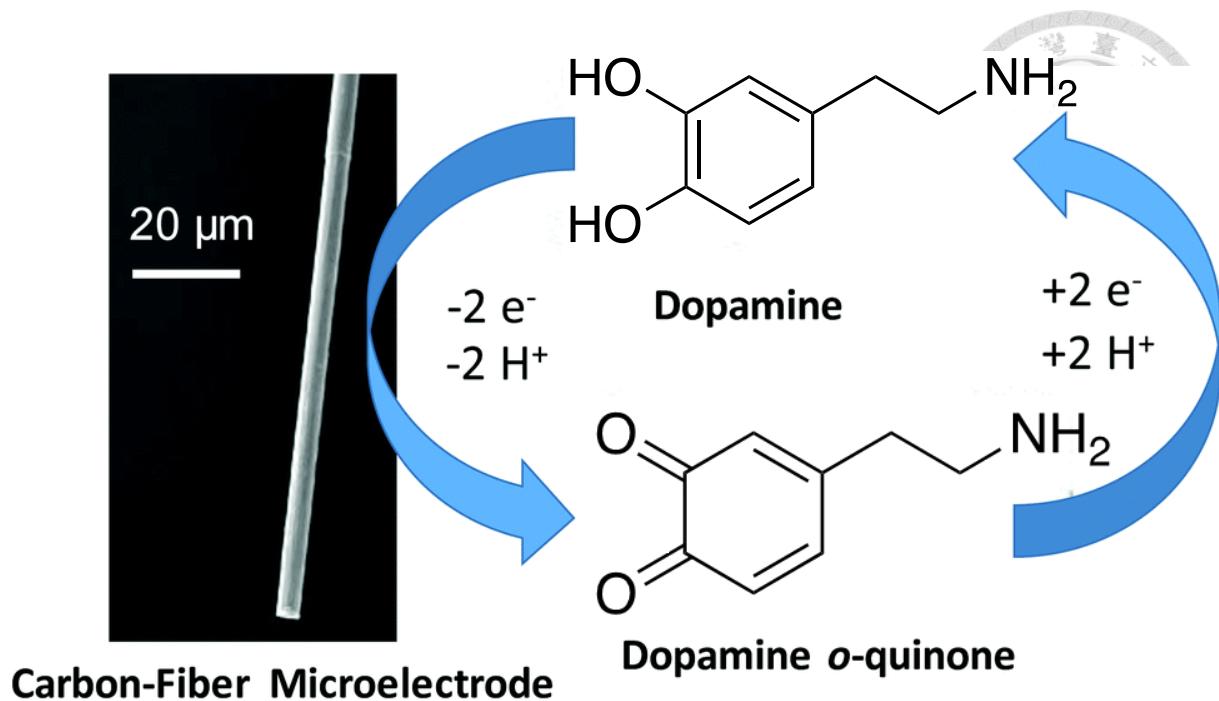


圖四 DA 和與它結構類似的化合物結構圖³⁰



圖五 尿酸和抗壞血酸結構圖³⁰

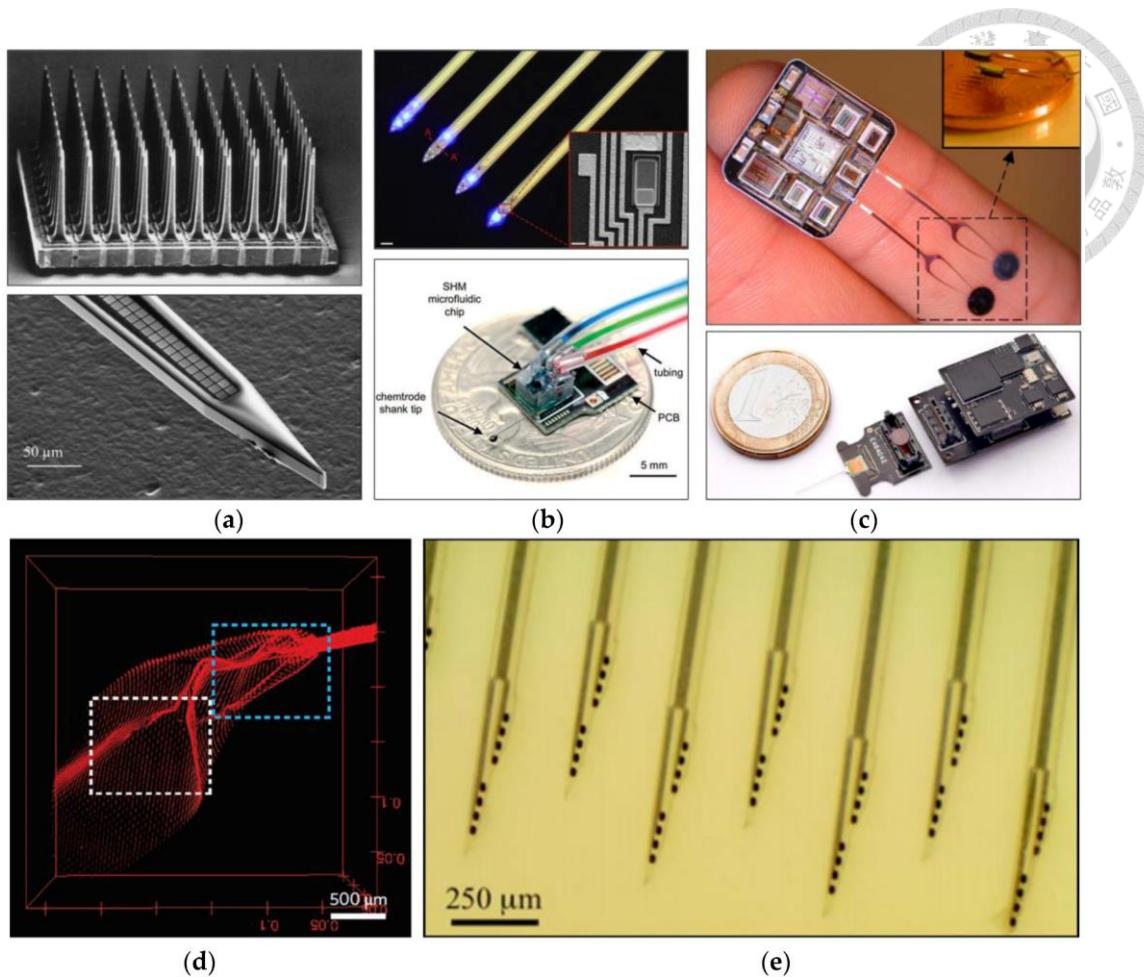
相較之下，電化學感測器因為能提供高空間和時間解析度，非常適合體外和體內 DA 測量³⁹⁻⁴²，由於 DA 具有電活性且容易被氧化，電化學是一項有效的測量方法。透過奈米材料和與目標物較親和的電極修飾可以進一步提高 DA 偵測的靈敏度和選擇性³⁰。



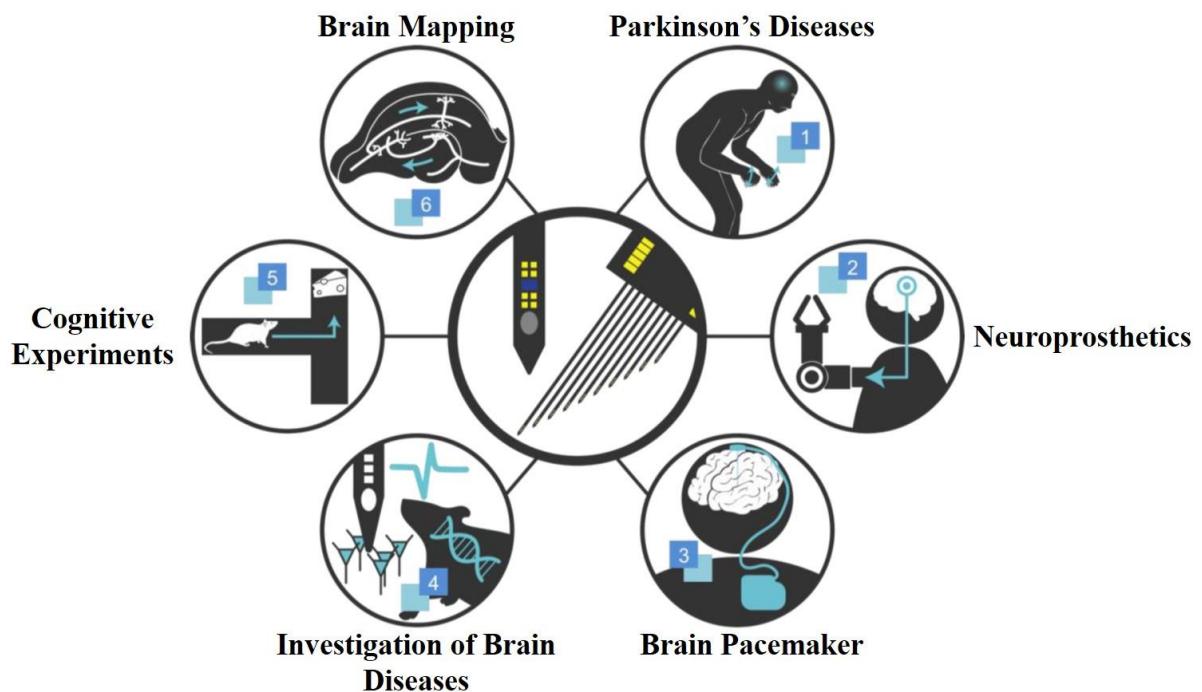
圖六 利用碳纖維作為電化學感測器偵測 DA 示意圖 ⁴³

1.3 微電極

微電極是指規格較一般電極小的電極，常被應用於電生理學領域來記錄神經訊號或是神經組織的電刺激。製作方法可以是使用玻璃微管來製作，或是現利用絕緣體包裹電線。微電極通常會使用惰性金屬來製成，例如鉑、鋨氧化物，或是做成碳纖維電極。微電極在製造技術上已經成熟，透過對方法和材料的探索變得更密集、更可靠。這些電極現在可以有效記錄細胞外電位，並透過電學、化學和光刺激來實現神經調節 ⁴⁴。隨著神經科學研究和治療神經工程的應用，它們的多功能性是顯而易見的。



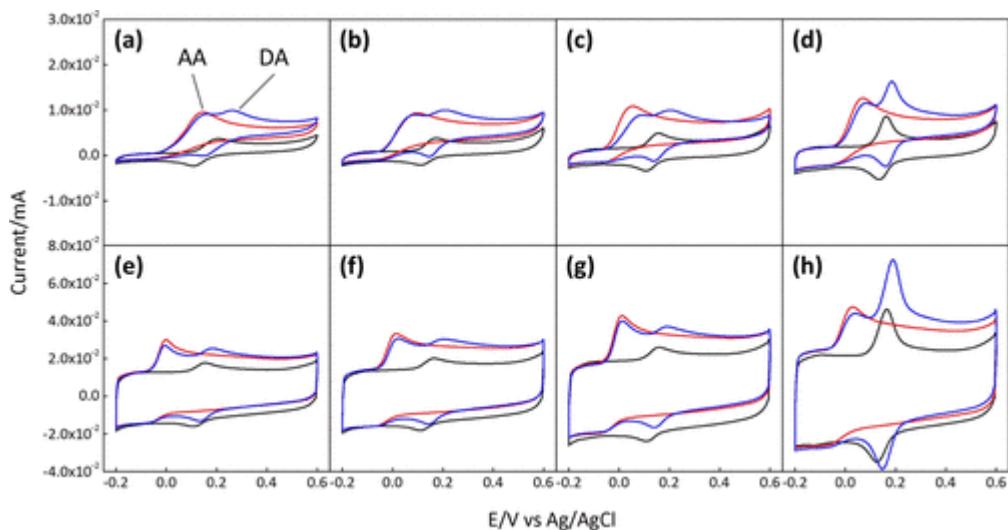
圖七 常見的微電極種類⁴⁴



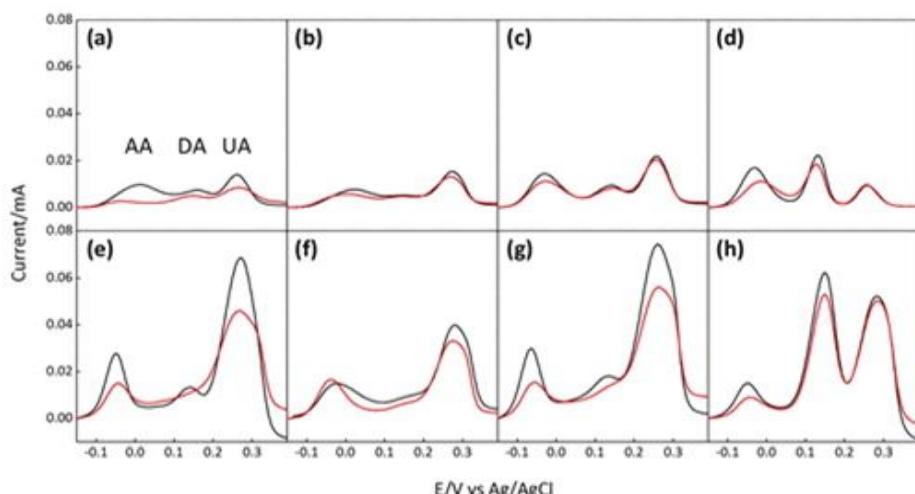
圖八 微電極的多種應用⁴⁴

1.4 快速掃描循環伏安法

當我們需要去偵測大腦內的物質時，這些物質的濃度有時候不高，且分泌出來後很快會被其他受器吸收，所以擁有高空間解析度與高時間解析度的偵測技術才比較容易捕捉神經物質傳遞的動態變化⁴⁵⁻⁴⁷。如前面所述，電化學是一種相當適合偵測技術，然而傳統的循環伏安法(Cyclic voltammetry, CV)對於如此快速的變化來說偵測速率太慢⁴⁸，且對於極低濃度的測量會因為環境電流的存在而有限；儘管差分脈衝伏安法(Differential pulse voltammetry, DPV)展現了對低濃度偵測的靈敏度和分析物辨別力，但通常掃描速率同樣太慢，無法因應腦內物質的變化^{45, 49}。快速掃描循環伏安法(Fast-scan cyclic voltammetry, FSCV)已成為快速測量大腦中神經傳導物質波動的主要方法^{45, 48, 50-52}，因為能將掃描速率提升到非常快速，FSCV 實現了亞秒級的時間分辨率，使其成為神經科學領域眾多突破性發現不可或缺的一部分⁵²。

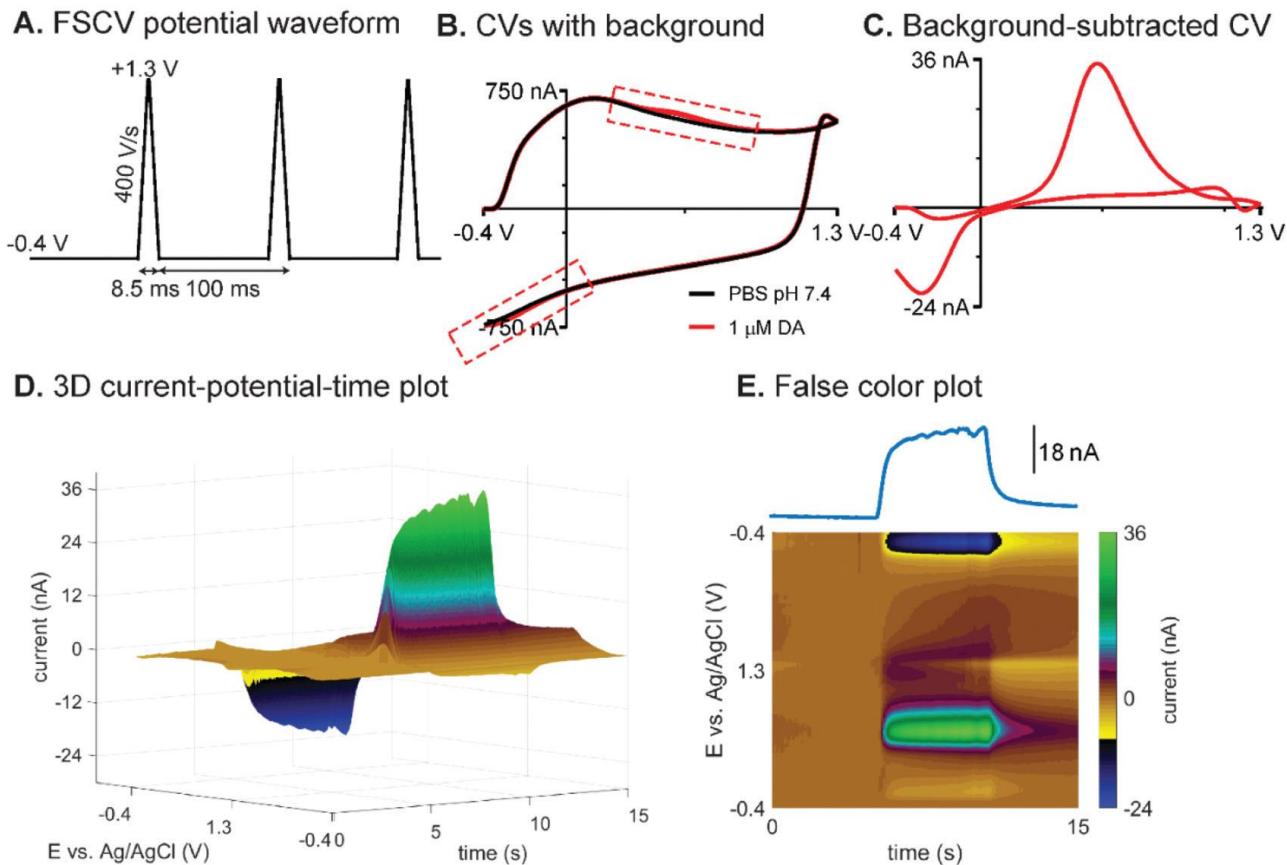


圖九 利用 CV 偵測 DA、AA 以及混合溶液的結果⁹



圖十 利用 DPV 偵測 DA、AA、UA 的結果⁹

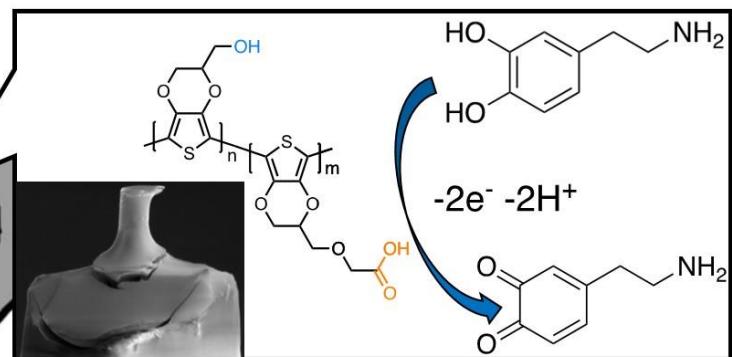
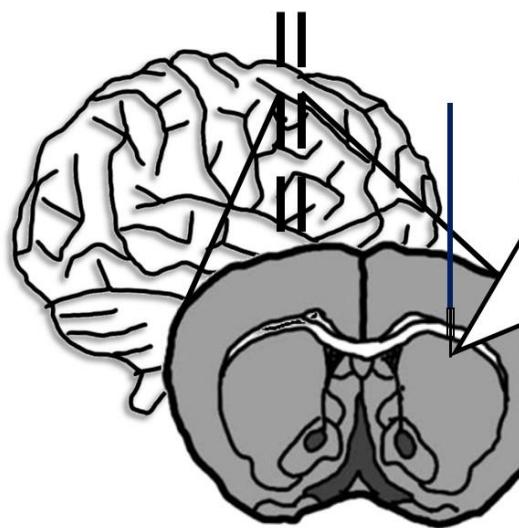
由於 FSCV 擁有非常不錯的時間解析度，許多研究 DA 對生物體造成影響的機制研究都依賴這項技術⁵³⁻⁵⁵。除此之外，FSCV 的多功能性還可以擴展到偵測其他化合物，像是它揭示了多種血清素攝取率以及肥大細胞共同分泌組織胺和血清素的情況^{56, 57}。因此，FSCV 作為一種即時監測體內神經傳導物質動態的多功能技術脫穎而出。



圖十一 利用 FSCV 來偵測 DA⁵⁸

1.5 研究目標

在對腦內物質進行偵測時，由於這些物質大多數濃度很低，且分泌後很快會被其他受器吸收，因此能夠提供高時間解析度的 FSCV 在做生物體內偵測時有很好的應用，本實驗聚焦於神經傳導物質 DA 的偵測；神經科學家會使用微電極來記錄生物不同活動下的電訊號，然而一般用來做成微電極的材料鉑鎳合金線(PtIr wire)卻不足以用來偵測低濃度的 DA；在之前的文獻中有描述 poly(EDOT-COOH)對於 DA 偵測的優勢以及優秀的抗沾黏效果⁹，然而實驗所呈現的數據對於生物而言濃度過高。本實驗想利用 FSCV 對於生物體內地濃度物質偵測的優勢，探討經過官能化導電高分子塗層修飾後的電極對低濃度 DA 的測量以及對生物體內複雜物質影響的抗沾黏效果，優化偵測效果，做出可以記錄電訊號和 DA 訊號的微電極。



圖十二 利用官能化導電高分子增強微電極在大腦切片中對 DA 的偵測

第二章 實驗材料與方法

2.1 實驗藥品與儀器

表二 實驗用藥品



藥品名	供應商	純度
Hydrochloric acid solution	Sigma-Aldrich	
3,4-ethylenedioxythiophene (EDOT)	Tokyo Chemical Industry	98%
Hydroxymethyl 3,4-ethylenedioxythiophene (EDOT-OH)	Sigma-Aldrich	95%
Poly(4-styrenesulfonic acid) (PSS)	Sigma-Aldrich	18%
Poly(ethylene oxide) (PEO)	Sigma-Aldrich	
(3-glycidyloxypropyl)trimethoxysilane (GOPS)	Sigma-Aldrich	98%
Dimethyl sulfoxide (DMSO)	Sigma-Aldrich	99.7%
Dopamine hydrochloride	Sigma-Aldrich	
Phosphate buffered saline (PBS)	Sigma-Aldrich	
Sodium chloride	Sigma-Aldrich	
Potassium chloride	Sigma-Aldrich	
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	Sigma-Aldrich	
Sodium hydrogen carbonate (NaHCO_3)	Sigma-Aldrich	
Calcium chloride dihydrate	Sigma-Aldrich	
Magnesium chloride hexahydrate	Sigma-Aldrich	99%
Sodium dodecyl sulfate (SDS)	ACROS	99%
Lithium perchlorate (LiClO_4)	Alfa Aesar	95%
Carboxylic acid-functionalized carbon nanotube (CNT)	Golden Innovation Business Co., Ltd	98%
D-glucose (dextrose) anhydrous	AMRESCO, Inc	99.5%

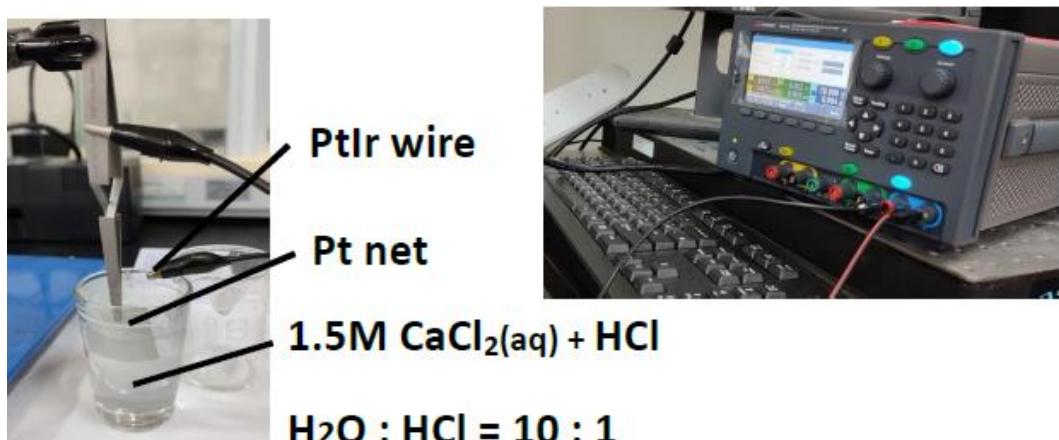
表三 實驗用儀器

儀器名稱	儀器廠牌(型號)
------	----------

波形產生器	Keysight 33511B
浸鍍機	Solar Energy Tech. DIPC20A
恆電位儀	Autolab PGSTAT128N
快速掃描循環伏安法系統	Pinnacle Technology Inc.
光纖耦合 LED	Thorlabs, Inc. M455F3
掃描式電子顯微鏡	Bruker microCT SkyScan 1276

2.2 微電極的銳化

將波形產生器分別連接鉑鎳合金線(PtIr wire) (Tanaka Kikinzoku Kogyo, Japan) 以及白金網(Sigma-Aldrich, the USA)，浸入 1.5 M CaCl_2 水溶液中，並且滴入些許 HCl，其中 $\text{H}_2\text{O} : \text{HCl} = 10 : 1$ 。總共會進行兩次電擊，施以 10 V 與 60 Hz 的交換頻率，用浸鍍機控制 PtIr wire 的上升，第一次以 7.32 mm/min 的速率上升，第二次以 4.2 mm/min 的速率上升⁵⁹，最後泡一下 DI water 去除多餘的溶液。



圖十三 PtIr wire 銳化實驗設置圖

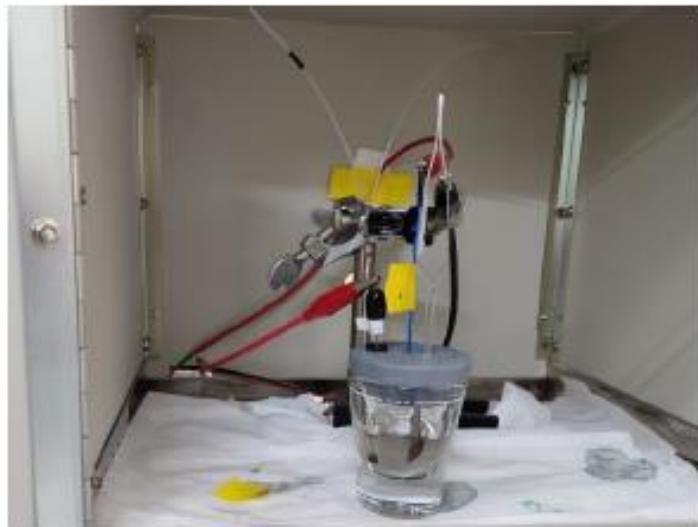
2.3 電化學

2.3.1 導電高分子層的製作

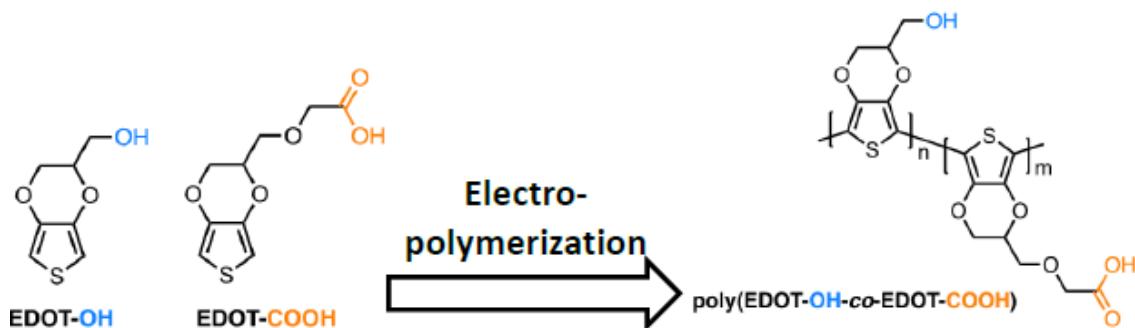
2.3.1.1 Poly(EDOT-OH-co-EDOT-COOH)的聚合

先前的文獻已經描述如何合成 EDOT-COOH⁶⁰。將 EDOT-OH (17.2 mg, 0.1 mmol)、EDOT-COOH (23.034 mg, 0.1 mmol)、CNT (10 mg, 1 mg/ml)、SDS (144.19 mg, 0.5 mmol) 以及 LiClO_4 (106.4 mg, 1 mmol) 加入 10 ml DI water 配成高分子溶液。本實驗除了 FSCV 外，其餘電化學皆是使用 Autolab PGSTAT128N 恆電位儀 (Metrohm, Autolab)，採用三電極法，白金網做為對電極(counter electrode, CE)，

Ag/AgCl 做為參考電極(reference electrode, RE)，並且設置如圖十四。將 PtIr 微電極連接到工作電極(working electrode, WE)，以 0.2 V/s 的掃描速度由-0.2 ~ 1 V 掃一個循環，完成導電高分子的電聚合。



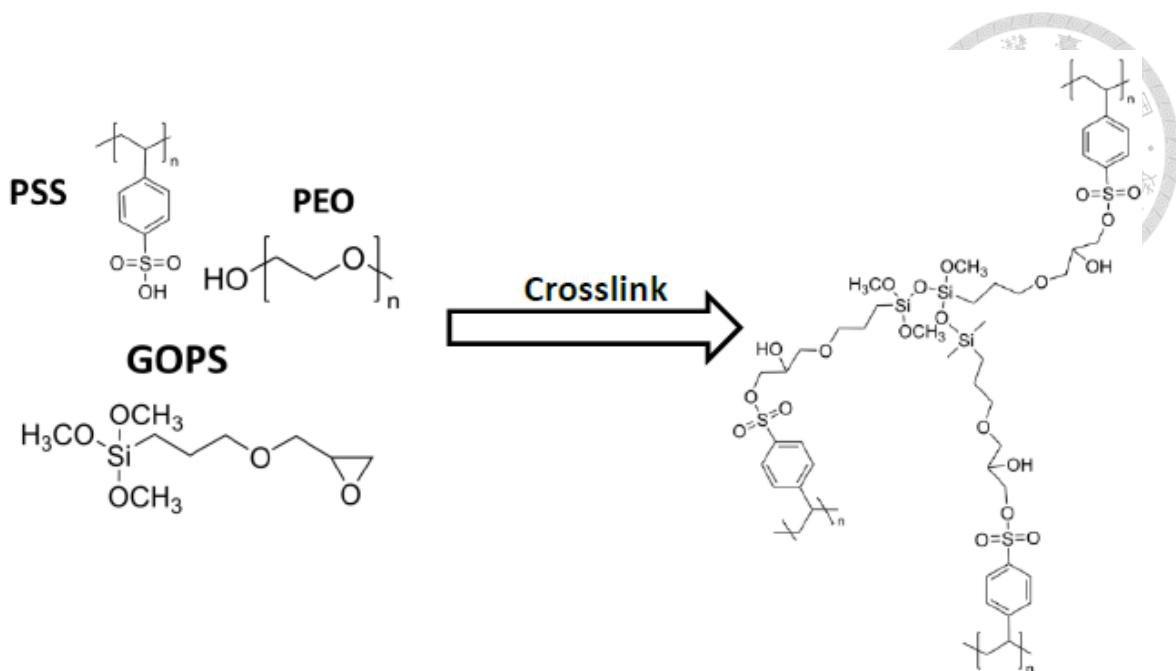
圖十四 三電極法設置圖與示意圖



圖十五 Poly(EDOT-OH-*co*-EDOT-COOH)合成示意圖

2.3.1.2 交聯結構

將 PSS (91.3 wt%)、PEO ($M_v = 100,000$, 0.7 wt%)、GOPS (3 wt%)、DMSO (5 wt%)混合，把微電極浸入溶液，並且在 70 °C 烘箱內固化，固化之後在 70 °C 退火 12 小時。



圖十六 交聯結構合成示意圖

2.3.2 電化學阻抗頻譜法分析

電化學阻抗頻譜法分析(Electrochemistry Impedance Spectroscopy, EIS)會對待測物施加低頻到高頻的交流電壓，將流通電流的變化紀錄之後，透過等效電路模擬來求得待測物的阻抗。交流電頻率設定從 50 mHz ~ 500 kHz，測量完成即可從圖譜中獲得電極阻抗。

2.3.3 循環伏安法分析

循環伏安法分析(Cyclic Voltammetry, CV)會持續增加/遞減施加的電位，並且記錄不同電位下所產生的電流訊號，用以獲得待測物的電化學反應資訊。根據所需濃度，把不同量的 DA 配在 PBS 水溶液中，以 1 V/s 的掃描速率從-0.4 ~ 0.6 V 掃一圈，可以得到電位對電流的 CV 圖。把不同條件下獲得的 CV 圖去做比較，分析出所需要的資訊。

2.3.4 微分脈衝伏安法分析

微分脈衝伏安法分析(Differential Pulse Voltammetry, DPV)會蒐集施加脈衝前後的電流資訊來獲得差值。如此一來可以將背景電流去掉，增加對低濃度的偵測。根據所需濃度，把不同量的 DA 配在 PBS 水溶液中，以 4 mV/s 的掃描速率偵測-0.15

~0.4 V，脈衝設定幅度為 50 mV、寬度為 50 ms、區間為 500 ms、靜置時間 30 s，可以得到電位對電流圖。把不同條件下獲得的圖去做比較，分析出所需要的資訊。

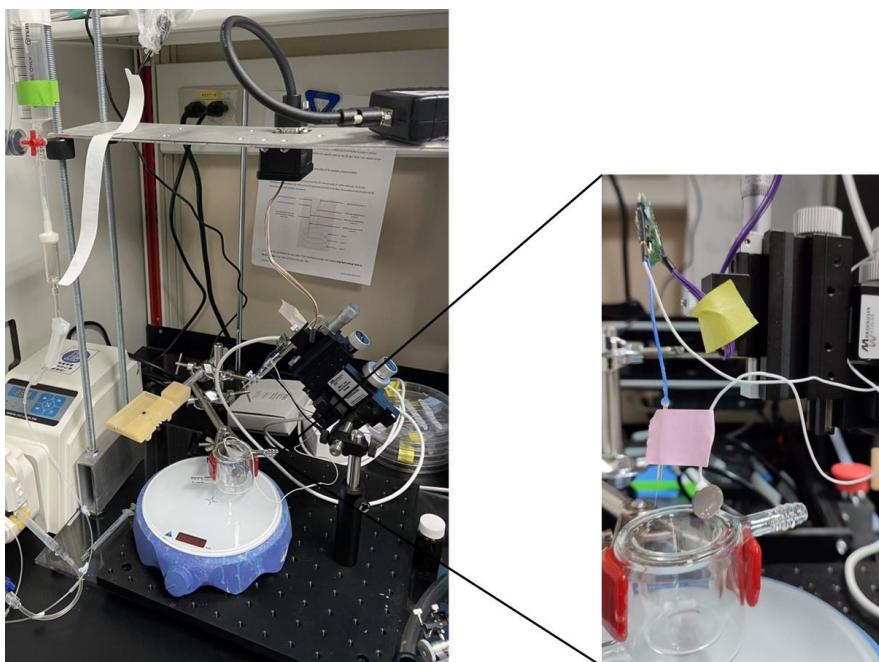


2.3.5 快速掃描循環伏安法分析

快速掃描循環伏安法(Fast-scan Cyclic Voltammetry, FSCV)系統來自 Pinnacle Technology Inc.，使用的是二電極法，Ag/AgCl 做為 CE，微電極做為 WE。電位從 -0.4 ~ 1.1 V、頻率為 10 Hz、連續掃描 100 圈，可以得到含有電位、電流、時間三種參數的錯色圖。

2.3.5.1 對多巴胺溶液的測量

將攪拌子放進小燒杯後放在旋轉盤上倒入 20 ml 的 PBS，提前配好 DA 溶液(1.9 mg, 1 mM)，旋轉盤轉速為 600 rpm，將 WE & CE 放入溶液後開始測量，先蒐集約 30 圈的空白溶液當背景值，之後加入不同量的 DA 溶液來測量不同濃度的結果。



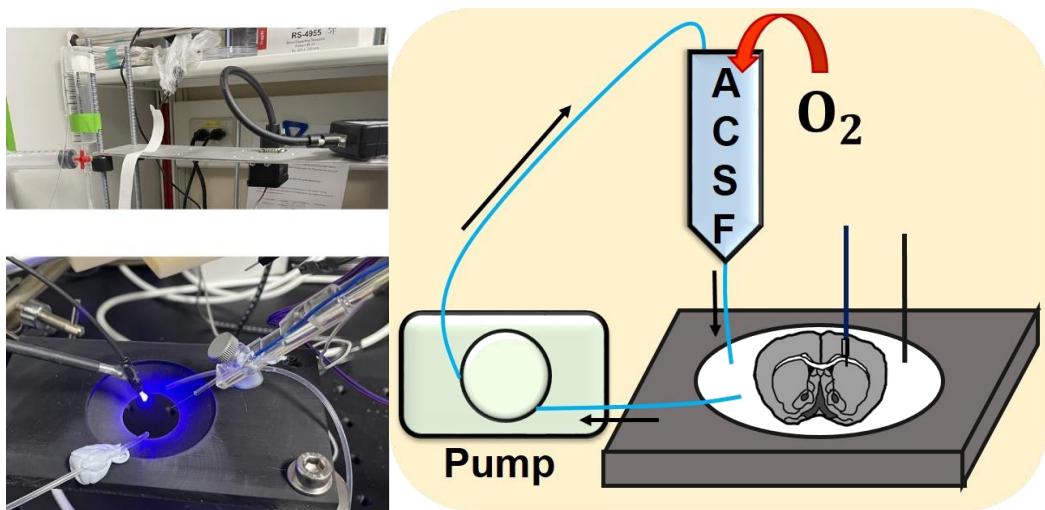
圖十七 DA 溶液的 FSCV 實驗裝置圖

2.3.5.2 在小鼠大腦切片測量

人工腦脊髓液(Artificial Cerebrospinal Fluid, ACSF)由 NaCl (125 mM)、KCl (2.5 mM)、NaH₂PO₄ (1.25 mM)、NaHCO₃ (25 mM)、D-glucose (15 mM)、CaCl₂ (2 mM) 以及 MgCl₂ (1 mM)混合而成，並且需要持續通入氧氣與二氧化碳以防碳酸鈣之類

的物質沉澱。

建立一套循環系統，讓 ACSF 可以持續獲得供氧與替換，延長小鼠大腦切片組織的壽命。設置一個載台，將 ACSF 倒一些，並且把小鼠大腦切片放進溶液內，再把微電極刺入大腦切片，把 CE 放在周圍 ACSF 中，開始測量。我們將不同濃度的 DA 溶液往電極與大腦切片的接觸點加入，以此來記錄統計在較複雜的生物環境下，不同濃度的 DA 會引起的電流變化，並且觀察電流變化值與各種濃度之間的關係。



圖十八 使用 FSCV 在大腦切片偵測 DA 的裝置圖與示意圖

2.4 掃描式電子顯微鏡

將微電極固定在掃描式電子顯微鏡(Bruker microCT SkyScan 1276)的載台上，以加速電壓 2 kV 進行觀察，根據觀察目的選擇不同倍率紀錄表面影像。

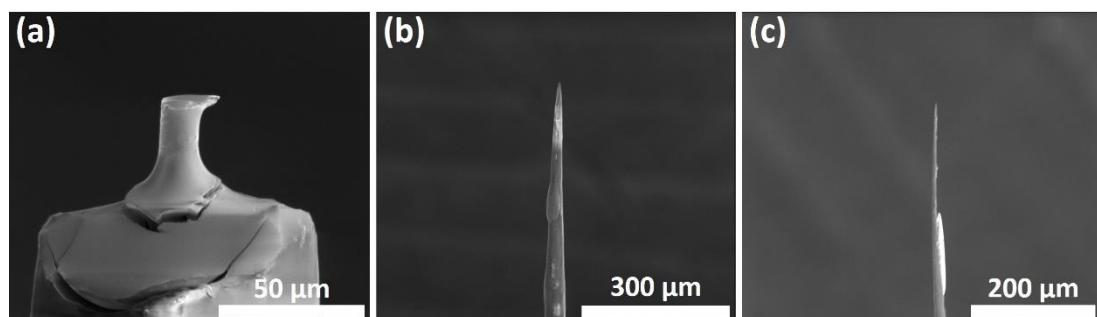
第三章 結果與討論



3.1 銳化效果與顯微形貌

銳化實驗是將金屬線當作陽極，利用氧化反應進行蝕刻，再根據不同的反應時間讓電極擁有更尖的形貌。微電極的直徑與空間解析度有最直接的關係，本實驗所使用的 PtIr wire 直徑約為 13 微米，若能進一步地降低，則可以更進一步的判斷蒐集到的 DA 資訊來自於大腦的哪個部分。利用改變施加的電壓以及調整金屬線上升的速率，我們可以做出直徑更小的電極尖端。

我們施加 10 V 的電壓，並且利用浸鍍機能夠調控垂直方向移動速率的功能，先用 7.32 mm/min 的速率上升，這個步驟是希望能初步的完成銳化，接下來會在經歷一次以 4.2 mm/min 的速率上升，用比較慢的速率將表面做更平滑的處理。



圖十九 (a)對照組與(b)(c)經過銳化處理的電極 SEM 圖

經過處理後，電極尖端的直徑可以達到小於 1 微米的尺度，但是在顯微鏡下，整體表面還是沒有很平整，若是要實際應用，需要能夠將每支電極都銳化成一樣的大小，或至少把一組電極陣列中每支要相同，以及銳化完成後要能夠把多餘的部分包覆上絕緣層，因為電極的支撐性與它的直徑和裸露部分的比例有關，要能植入大腦中必須保有一定程度的硬度。

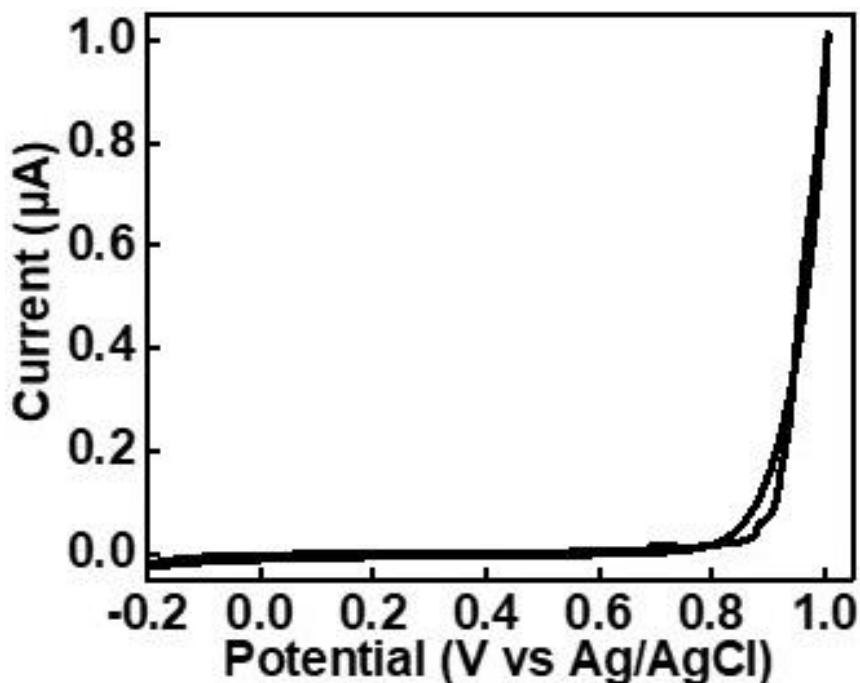


3.2 高分子層的電化學性質與表面形貌

3.2.1 電化學聚合

電化學聚合多使用循環伏安法或是定電壓法，施加高於所使用單體的氧化電位，使其能夠被氧化以聚合在能導電的基材上，製造出導電高分子薄膜。因為製程容易且再現性高，這是一種常見的導電高分子鍍膜技術。我們根據所需要達成的目標改變所使用的溶液，讓帶有不同官能基的導電高分子在電極表面形成導電高分子層。

一開始我們施加由-0.2 V 上升至 1 V 的電位，並且以 0.1 V/s 的速率進行。但在後續的實驗中發現，這個參數會使鍍出來的導電高分子層過厚，影響其使用壽命，所以後來改成以 0.2 V/s 進行。循環伏安法如圖二十所示，在電位大於 0.8 V 後，我們可以看到電流急遽上升，代表溶液中單體的氧化電位大概落在這附近，當電壓高過這個電位時，單體會開始聚合，在電極表面形成導電高分子膜。



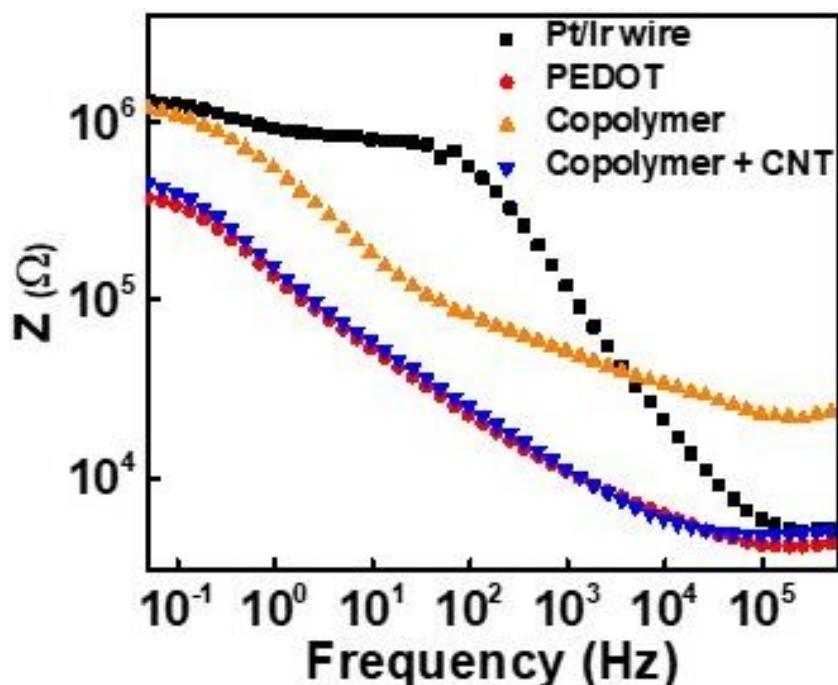
圖二十 利用循環伏安法電化學聚合 poly(EDOT-OH-*co*-EDOT-COOH)



3.2.2 電化學阻抗頻譜法

電化學阻抗頻譜法(Electrochemistry Impedance Spectroscopy, EIS)會對待測物施加低頻到高頻的交流電壓，將流通電流的變化紀錄之後，透過等效電路模擬來求得待測物的阻抗。

將不同表面的電極當作 WE，在含有 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 的溶液中進行測試，再把不同頻率下的阻抗值與頻率繪製成波德圖(The Bode Plot)。我們主要將目光放在低頻率時的表現，可以看到當我們鍍上導電高分子 PEDOT 之後，阻抗值比起原本什麼都沒有的 PtIr wire 從大概 1.32 百萬歐姆明顯下降到 0.38 百萬歐姆，但當使用的是帶有官能基的 poly(EDOT-OH-co-EDOT-COOH) 時，由於官能基的存在，讓阻抗值明顯上升至 1.21 百萬歐姆，幾乎和原本沒有鍍任何導電高分子的電極相同。我們希望使用的導電高分子能夠進一步的幫助微電極紀錄電流，所以在含有 EDOT-OH 和 EDOT-COOH 的高分子溶液中加入 CNT，而結果也顯示加了 CNT 的共聚物阻抗值大約是 0.45 百萬歐姆，擁有幾乎與 PEDOT 差不多的阻抗值，所以從導電度的考量來看，使用沒有任何官能基的 PEDOT 或是帶有官能基的共聚物 poly(EDOT-OH-co-EDOT-COOH) 加上 CNT 都是不錯的選擇。

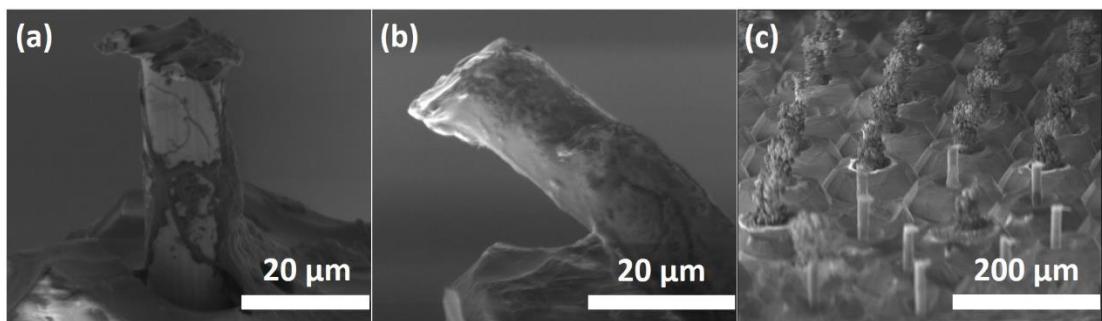


圖二十一 四種電極表面做 EIS 後繪製而成的波德圖



3.2.3 表面形貌

使用掃描式電子顯微鏡(SEM)可以獲得更小尺度下的材料表面形貌，藉以判斷表面結構的改變。由 SEM 圖可以發現，鍍上導電高分子後，電極表面會有一些不均勻的粗糙凸起物，代表有成功把高分子鍍上去。我們也有嘗試去鍍在電極陣列上，結果如 SEM 所示，多數電極都有出現粗糙感明顯的導電高分子層，代表未來想實施在電極陣列是可行的。



圖二十二 (a) PtIr 電極 (b)鍍上導電高分子的電極 (c)鍍上導電高分子的電極陣列

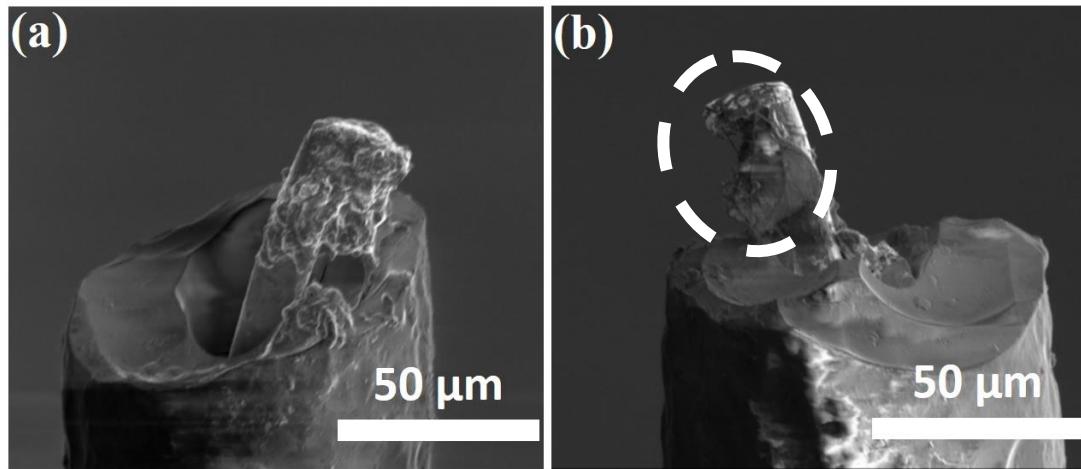
3.3 交聯結構對高分子層結構穩定的影響

我們發現，在經歷一段時間的 CV 測量後，微電極會失去對 DA 的偵測效果，透過 SEM 去觀察，發現微電極表面的導電高分子層毀損嚴重，甚至結構已經崩壞，而導電高分子層能持續測試的時間甚至不到一個半小時，若未來想做到 *in vivo* 是不夠的，因此我們參考之前的文獻⁶¹，製作出交聯結構。

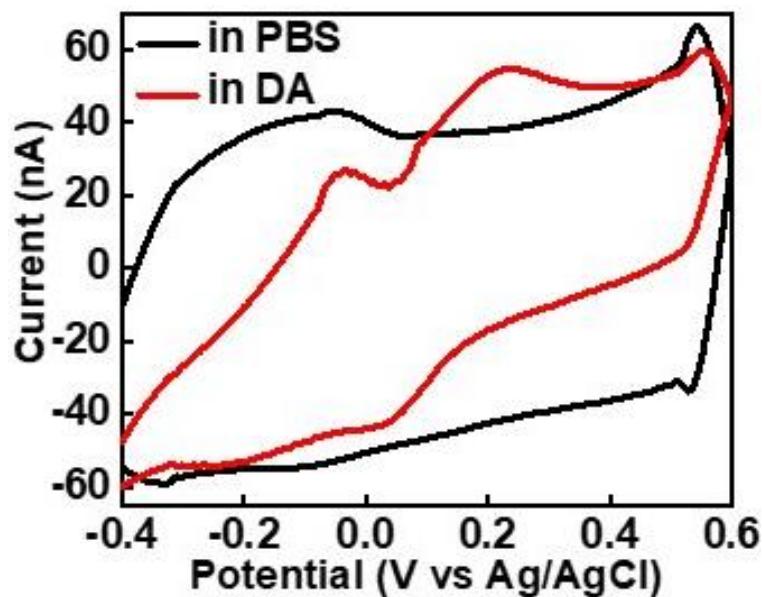
PEDOT:PSS 本就是常被拿來使用的高分子混合液，加入 PEO、GOPS 後，PSS 會和這兩種化合物形成交聯結構。PEO 的醚基在強酸性的環境下會被轉變成 OH 基，之後在退火的過程中，OH 基團會與 PSS 的磺酸基團反應形成磺酸酯，從而建立穩定的化學聯結。除此之外，GOPS 作為另一種交聯劑，其環氧環同樣會與 PSS 的-SO₃-基團發生反應，還有 GOPS 內的兩個甲氧基矽烷基團也會促使化學鍵結的形成，至此強化導電高分子層的強度與穩定性。

從 SEM 圖我們可以觀察到，同樣在經歷一個半小時連續以 1 V/s 的掃描速率在 DA 溶液中做 CV 掃描，有交聯結構的電極導電高分子層結構維持還算完整，而相較之下，沒有交聯結構的導電高分子層結構崩壞，證實了長出交聯結構在導電

高分子層外確實能夠幫助結構的穩定以及延長使用壽命。將已經掃過一個半小時 CV 的微電極去使用 CV 的方式偵測 DA 溶液，還是可以從圖二十四中發現氧化峰的出現，確認電極不會因此失去偵測 DA 的功能(CV 圖的原理與判讀會在之後做更詳細的描述)。



圖二十三 (a)有交聯結構和(b)沒交聯結構在經過連續 CV 掃描後的 SEM 圖



圖二十四 有交聯結構的電極經過 1.5 小時 CV 後偵測 DA 溶液的 CV 圖

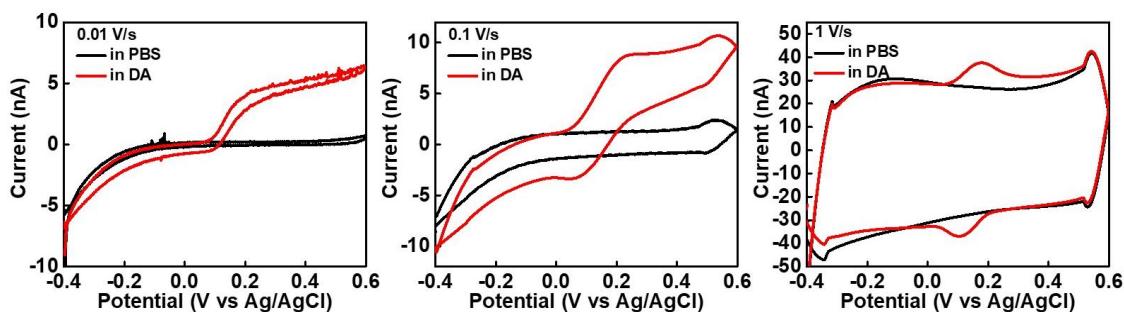


3.4 高分子層對多巴胺偵測的效果

3.4.1 不同高分子層配方對多巴胺偵測的差異

DA 是一種生物體內常見的神經傳導物質，分泌量的不同可能導致一些病變。實驗一開始我們使用的是循環伏安法，CV 會持續增加/遞減施加的電位，並且記錄不同電位下所產生的電流訊號，用以獲得待測物的電化學反應資訊。DA 在經過氧化後會形成 dopamine-o-quinone，透過 CV 圖我們可以看到在某個電位時電流會急遽上升，在局部形成一個山峰狀圖形，稱為氧化峰。我們會觀察氧化峰的有無和明顯程度判斷電極對 DA 的偵測效果。

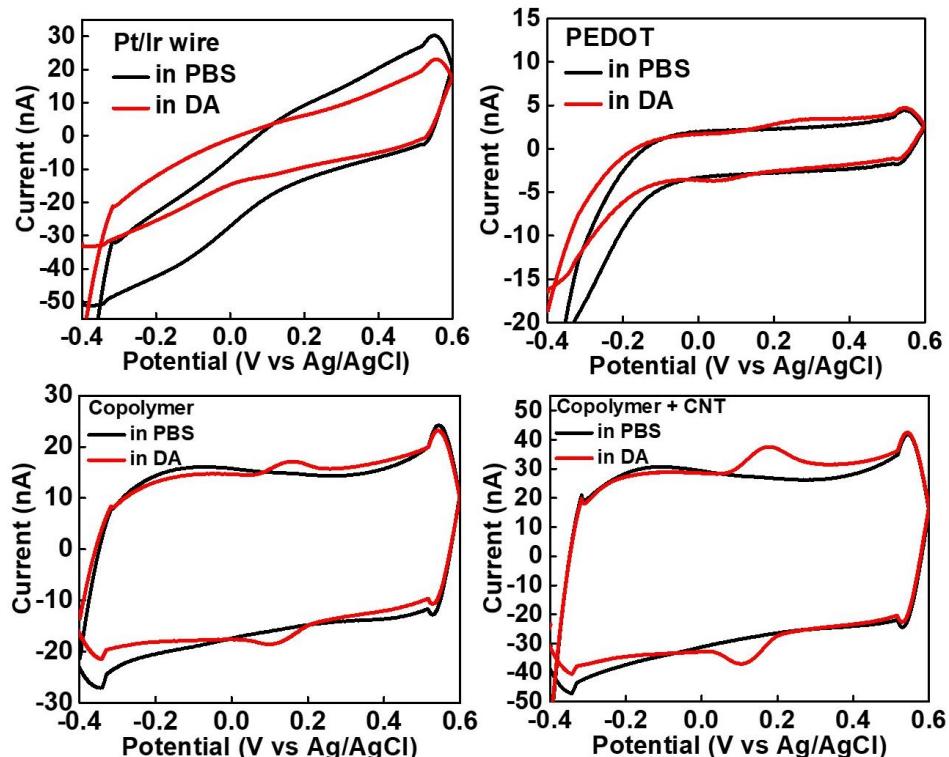
我們首先使用 0.01 V/s 的掃描速率來偵測，發現這個速率下電流非常小，不容易看出氧化峰的差異。除此之外，以較慢的速率偵測，代表電極會長時間處在很高或很低的電位，容易造成導電高分子層的毀損。將掃描速率提高不僅能降低這個影響，也能夠讓電流放大，不過無論是背景電流或法拉第電流都會隨掃描速率提升而增加，所以最後我們選擇的是以 1 V/s 進行實驗，這個速率下可以幫助我們更明顯的發現氧化峰的位置與規模，也不會讓背景電流蓋掉需要觀察的訊號。



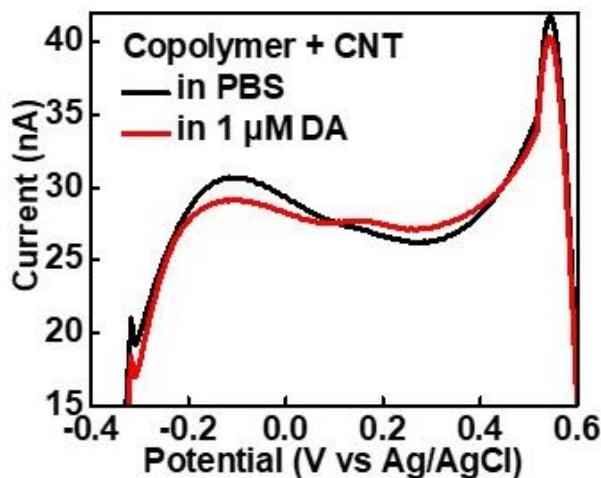
圖二十五 不同掃描速率下的 CV 圖

決定掃描速率後，我們可以來比較不同配方的導電高分子層對於偵測 DA 訊號的效果。實驗在 $20\text{ }\mu\text{M}$ 的溶液中進行，在這個濃度下，沒有鍍任何導電高分子的 PtIr 電極沒有測出明顯的氧化峰訊號，這代表對於 PtIr 電極而言， $20\text{ }\mu\text{M}$ 已經是這個測量條件下超出測量極限的濃度；當鍍上沒有任何官能基的 PEDOT 之後，我們可以看到一個約 3 nA 的氧化峰訊號。若是使用帶有官能基-COOH 的 PEDOT，因為-COOH 帶負電，剛好可以吸引帶正電的 DA 靠近，藉此增加在低濃度時的偵測，根據圖二十六，我們可以找到約 5 nA 的氧化峰訊號。我們希望偵測的氧化峰

可以再明確一些，所以在高分子溶液中加入一些 CNT，而效果也可以看到，氧化峰的規模達到 15 nA。無論是前面討論的阻抗大小，或是對 DA 偵測的效果，帶官能基的 PEDOT 加上 CNT 都擁有最好的效果，所以選擇這個配方做後續實驗。使用這個電極持續地往更低濃度去測量，發現在濃度僅有 1 μ M 時，還是可以清楚地看出氧化峰的形狀。



圖二十六 不同表面的微電極對 20 μ M DA 溶液偵測的結果



圖二十七 Poly(EDOT-OH-*co*-EDOT-COOH) + CNT 電極對 1 μ M DA 的測量

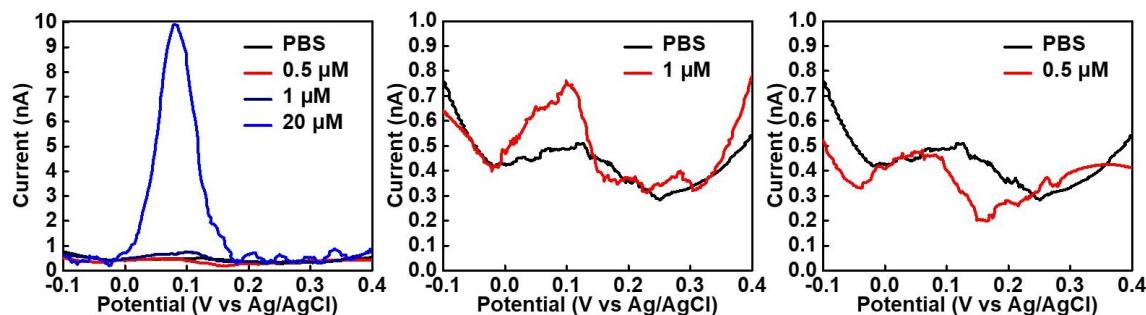


3.4.2 不同測量方法對多巴胺偵測濃度的極限

3.4.2.1 微分脈衝伏安法

微分脈衝伏安法分析(Differential Pulse Voltammetry, DPV)會蒐集施加脈衝前後的電流資訊來獲得差值。如此一來可以將背景電流去掉，增加對低濃度的偵測。我們掃描-0.15 ~ 0.4 V，若是因為給予的脈衝造成 DA 的氧化，由於這是施加前後有變化，可以從畫出來的結果圖看出峰值，以此來判定有沒有測到 DA 的存在。

當 DA 溶液為 20 μM 時，我們可以在大約 0.1 V 的地方看到一個非常明顯的峰值，同時 1 μM 也有呈現一個較不明顯的峰值。將電流尺度聚焦到比較小的範圍，可以看出在 1 μM 時還是能明確的比較出加入 DA 前後的不同，而 0.5 μM 時則幾乎看不出差別。這主要有兩個原因造成，第一是理論上 DPV 可以消除掉背景電流，但實際情況還是會略有差異，背景值還是會有一定程度的擾動，這個擾動很小，但對於訊號同樣不大的微電極低濃度測量來說就不可忽略，所以會干擾判讀；第二是 DPV 的掃描速率不能太快，就如前面所說，快速的掃描會造成電流的放大，幫助我們判讀，而 DPV 的低掃描速率讓電流訊號值不大，再加上一些背景擾動的干擾，沒辦法往更低濃度去偵測。



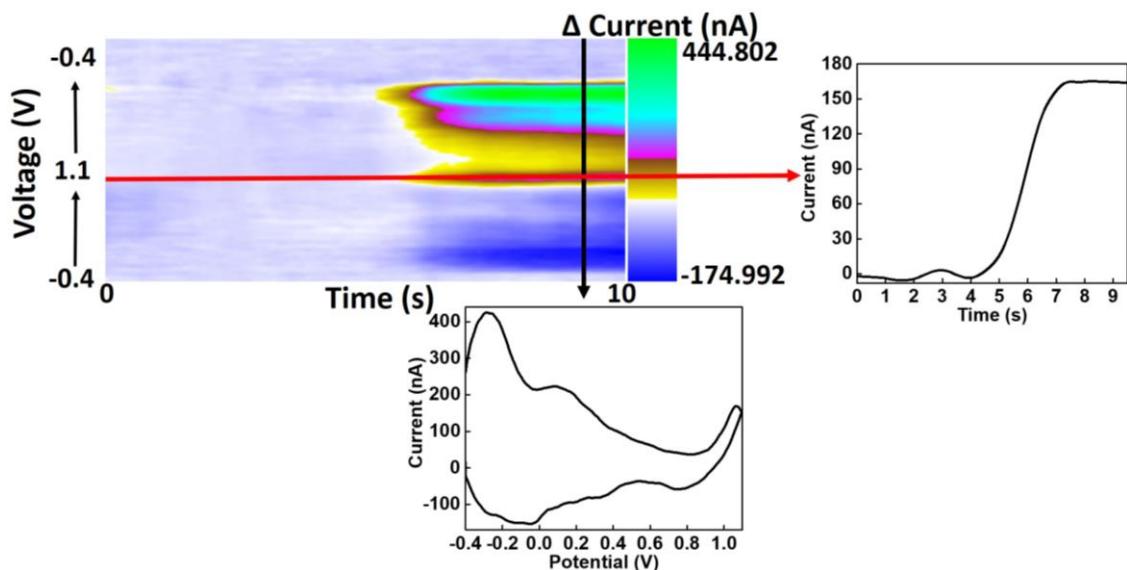
圖二十八 DPV 的測試結果

3.4.2.2 快速掃描循環伏安法

快速掃描循環伏安法(Fast-scan Cyclic Voltammetry, FSCV)因為非常快速的掃描速率提供時間上的高解析度，對於生物檢測這種需要快速捕捉目標物來說有非常大的優勢。前面講的 CV 掃描速率通常是零點幾到零點零幾伏特每秒，本實驗使用的 1 V/s 已經算掃描速度頗快，而 FSCV 則是動輒幾百上千伏特每秒的掃描速率。然而，高掃描速率帶來高時間解析度的同時，也伴隨一些現象的產生，首先

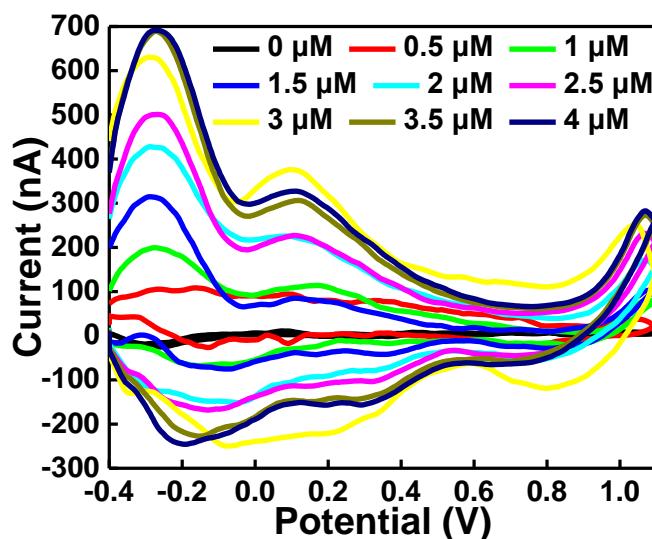
FSCV 採用的是二電極法，不像三電極法有 RE 作為標準，二電極法的結果會有些許不同；再來，高掃描速率會造成電流來不及紀錄，所以電流資訊會被延後釋放造成 CV 圖形的變形⁴³，出現的氧化峰形狀與位置也會有所不同，這兩點使我們在使用 FSCV 時需要重新去尋找目標物的氧化電位，不能直接套用在三電極法做出的結果。除此之外，如前面所述，快速的掃描會造成電流訊號的放大，而其中背景電流的放大幅度比法拉第電流還大，所以在這麼快速的掃描下，我們幾乎很難看出 DA 氧化的訊號，因此我們必須透過軟體，在做偵測的時候先蒐集一段背景值，然後將這段背景值取平均後，所有資訊再扣掉這個平均，這樣就能得到除背景值以外的真正氧化訊號。這篇論文中展現的結果都已經扣掉背景值，所謂的電流值更準確來說應該叫「電流變化值」。

測量完 FSCV 之後，我們會得到一張包括電位、電流以及時間三種參數的錯色圖，其中橫軸是時間，縱軸是電位，本次實驗由-0.4 V 掃到 1.1 V 後再返回-0.4 V，然後用不同顏色代表電流變化值。我們可以先將「時間」這個參數固定在 DA 已經擴散完成的時候，觀察當下的 CV 圖並從中找出氧化峰的位置。接著換成固定「電位」這個參數在我們找到的氧化峰位置，觀察時電流變化值對時間的關係圖。這樣我們就能看出在加入 DA 前後的電流動態變化趨勢。

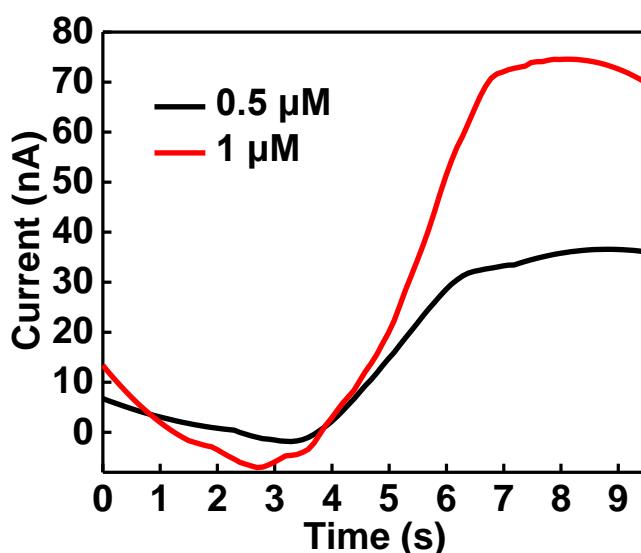


圖二十九 錯色圖的判讀

我們首先要先尋找在 FSCV 測量下我們使用的電極偵測 DA 時的氧化電位，所以我們觀察 $1 \mu\text{M}$ 到 $10 \mu\text{M}$ 所做出來的 CV 圖，可以發現在 1.05 V 的位置很穩定的有出現氧化峰，因此我們知道我們的微電極在 FSCV 下偵測 DA 的氧化峰會在 1.05 V 出現，接下來就可以把電位固定在 1.05 V 觀察電流變化。為了要有空白溶液作背景值，我們會在第三秒後才開始加入 DA，從圖三十一可以看到，在第三秒後電流會開始上升，到後來擴散完成後的飽和。利用 FSCV，我們可以穩定的偵測到 $0.5 \mu\text{M}$ 的 DA 訊號，因此 FSCV 在低濃度的檢測無論是時間的解析度或是濃度極限都有所突破。

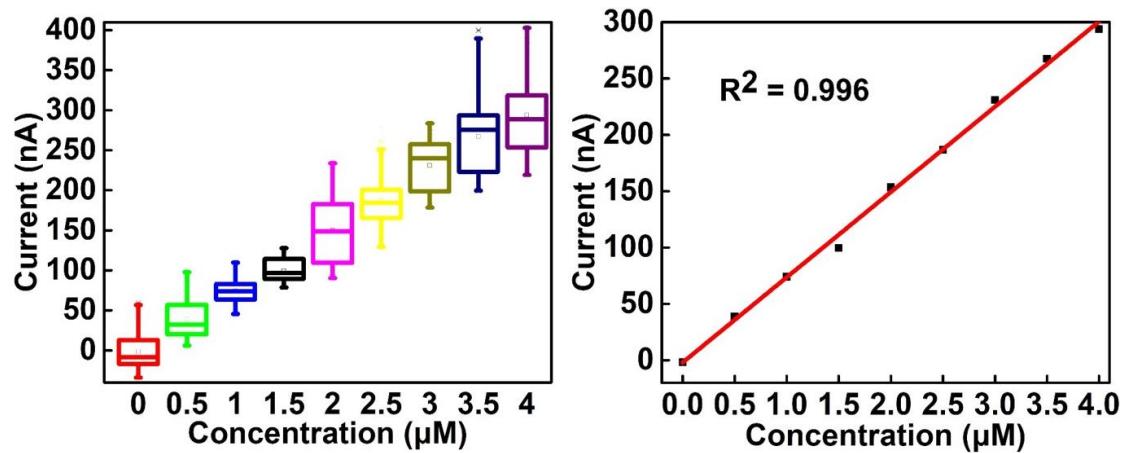


圖三十 不同濃度下做 FSCV 得到的 CV 圖(溶液)



圖三十一 用 FSCV 測量 DA 溶液的電流變化與時間關係圖

由於生物體內一般 DA 的濃度不會太高，所以我們聚焦在低濃度的測量，以 $0.5 \mu\text{M}$ 為一個區間，蒐集超過一百筆各濃度平衡後所記錄的電流變化值，將它們取平均之後做回歸直線，可以發現在 $0 \sim 4 \mu\text{M}$ 的區間內，電流變化值和濃度間存在一定程度的線性關係， R^2 達到 0.996，如果之後要做未知濃度的檢測，可以參考這條回歸直線做更精確的判斷。

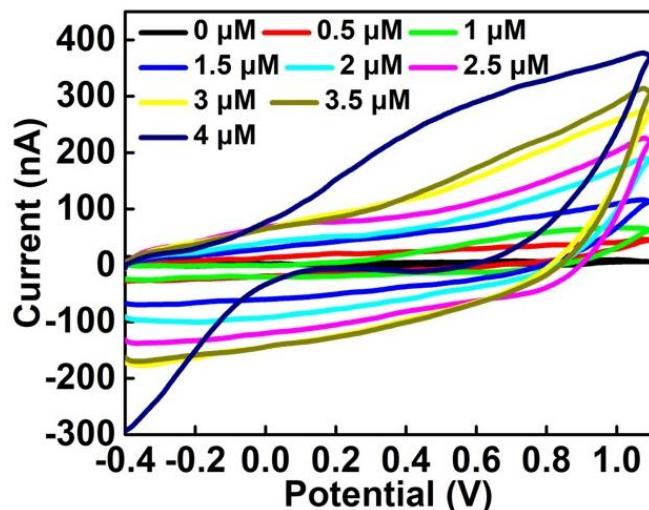


圖三十二 不同濃度與電流變化值的箱型圖和以平均值做回歸直線圖(溶液)

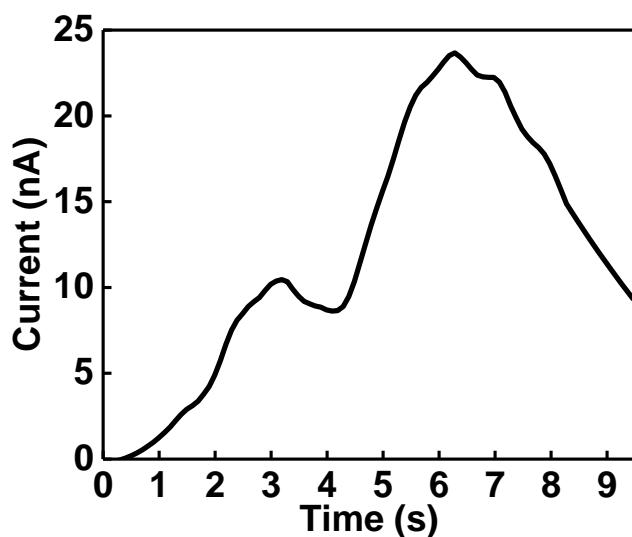


3.5 小鼠大腦切片的偵測

生物體內的環境比起實驗室配製的溶液來說複雜許多，我們想要知道在這種環境下能不能實際測出 DA 訊號。我們需要測試在有蛋白質以及其他離子存在的情況下，電流變化值是否跟濃度依然有一定程度的關係，所以將電極插入大腦切片之後，以外加的方式直接把相對應濃度的 DA 溶液注射在電極與大腦切片的交接處。從錯色圖可以發現，在大腦切片中的背景值非常一致，但顯然不會是因為腦內組織組成更加單純的緣故，應該是以這種方式測量下，環境各物質間非常穩定，才能得到比在溶液中更穩定的背景值。測試結果如圖三十四，依然能夠穩定測到 $0.5 \mu\text{M}$ 的訊號，表示所使用的導電高分子層具有不錯的抗沾黏效果，能夠有效地應付蛋白質與離子的干擾，在生物體中還是能夠偵測 DA 訊號。

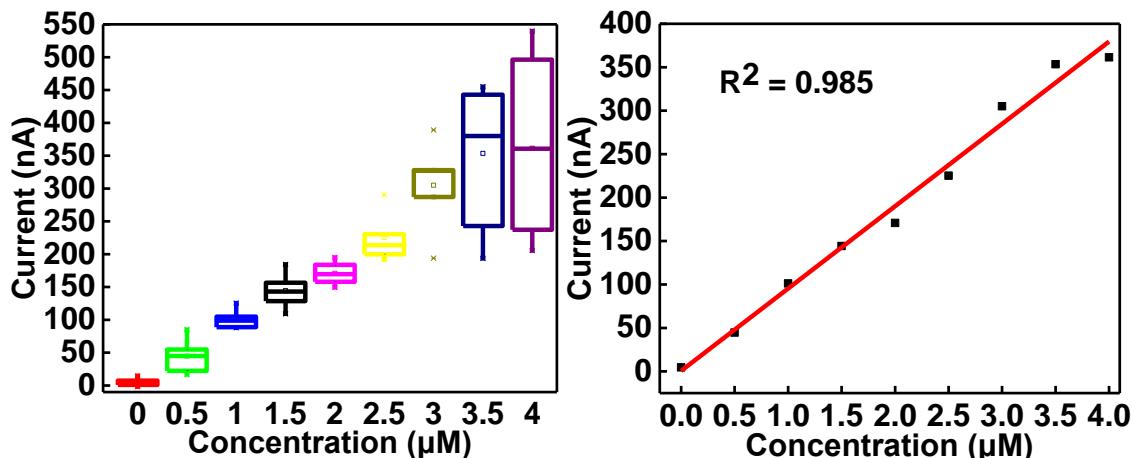


圖三十三 不同濃度下做 FSCV 得到的 CV 圖(大腦切片)



圖三十四 在小鼠大腦切片中外加 $0.5 \mu\text{M}$ DA 的電流-時間圖

跟先前在溶液中做的實驗一樣，我們重複了多次以 $0.5 \mu\text{M}$ 為區間， $0 - 4 \mu\text{M}$ 範圍內的電流變化值，發現濃度高到 3.5 或 $4 \mu\text{M}$ 時，電流變化量的涵蓋範圍很廣，這與在溶液中的結果類似，只是落差範圍更大，但我們一樣傾向於聚焦在低濃度的結果。當我們把各濃度的平均去取回歸直線時，可以看到雖然比在溶液中的數值低了不少， R^2 還是可以達到 0.985 ，顯示濃度與電流變化值之間存在一定程度的線性關係。



圖三十五 不同濃度與電流變化值的箱型圖和回歸直線圖(大腦切片)

我們有嘗試利用光刺激使大腦組織分泌 DA，並且偵測分泌的濃度，然而實際卻偵測不到 DA 的訊號，我們推測可能是電極直徑(約 $13 \mu\text{m}$)相較於絕緣層(約 $150 \mu\text{m}$)來說小很多，裸露出可以導電的部分又只有 $30 \mu\text{m}$ 左右，或許在植入的過程中導電的部分並沒有直接的接觸到會分泌的部分，而 DA 被分泌出來後若不能馬上偵測，則會很快地被其他組織吸收，才會偵測不到訊號。如果之後想要直接偵測小鼠大腦切片分泌的 DA 濃度，PtIr 電極的裸露部分需要再想辦法修改。

第四章 結論

本研究成功將 EDOT-OH 和 EDOT-COOH 單體利用電化學聚合的方法共聚在 PtIr 微電極的表面，形成導電高分子膜，並且通過 PSS 與其他化合物形成交聯結構，加強導電高分子層的穩定性與延長使用壽命。

在 EDOT-OH 和 EDOT-COOH 的混合水溶液中加入適量 CNT 後再去做聚合，可以確定無論是從阻抗或是對 DA 的偵測靈敏度來看，都確實能夠大大的提升電極對 DA 偵測的效果，在 CV 一般速率測量下就能測到 $1 \mu\text{M}$ 的 DA，若是使用 FSCV 甚至可以穩定偵測到低於 $1 \mu\text{M}$ 的 DA 訊號。

當我們在小鼠大腦切片做偵測時，依然能夠穩定收到 $0.5 \mu\text{M}$ 的訊號，代表這個導電高分子層具有相當不錯的抗沾黏效果，受環境離子和蛋白質干擾的現象不嚴重，能夠有效地在生物體內做偵測，對於後續若想進一步做到活體偵測有非常大的幫助。

第五章 未來工作

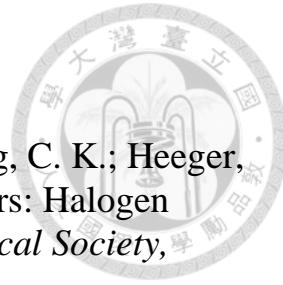
這項研究未來我覺得有兩個可以改良或是更進化的部分，第一個是增加 PtIr 電極的裸露部分，第二個是應用到電極陣列上。



我們的實驗結果表明，在 DA 溶液與在大腦切片偵測出的結果很不一樣，代表電極應該還是有受到生物體內的物質影響，但是卻偵測不到光刺激分泌的 DA，或許可以增加電極可偵測的部分，確保能夠接觸到大腦產生的 DA。

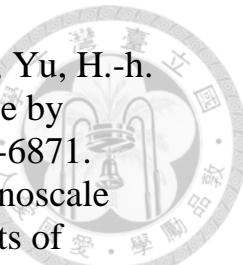
第二，本實驗雖然有成功的在微電極陣列上電聚合出導電高分子塗層，但主要還是聚焦在單根電極的測試，之後如果能夠在電極陣列上實現，就能夠一次紀錄多根電極，實際意義上的實現微電極對於空間解析度上的優勢，分析出偵測到的 DA 訊號來自於哪一個區域。

參考文獻

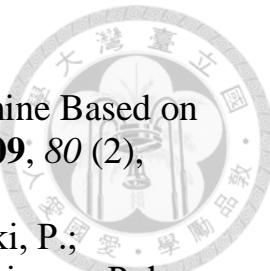


- (1) Shirakawa, H.; Louis, E. J.; MacDiarmid, A. G.; Chiang, C. K.; Heeger, A. J. Synthesis of Electrically Conducting Organic Polymers: Halogen Derivatives of Polyacetylene, (CH) x. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1977**, (16), 578-580.
- (2) Nyholm, L.; Nyström, G.; Mihranyan, A.; Strømme, M. Toward Flexible Polymer and Paper-based Energy Storage Devices. *Advanced Materials* **2011**, 23 (33), 3751-3769.
- (3) Gustafsson, G.; Cao, Y.; Treacy, G.; Klavetter, F.; Colaneri, N.; Heeger, A. Flexible Light-emitting Diodes Made from Soluble Conducting Polymers. *Nature* **1992**, 357 (6378), 477-479.
- (4) Kulkarni, A. P.; Tonzola, C. J.; Babel, A.; Jenekhe, S. A. Electron Transport Materials for Organic Light-emitting Diodes. *Chemistry of materials* **2004**, 16 (23), 4556-4573.
- (5) Le, T.-H.; Kim, Y.; Yoon, H. Electrical and Electrochemical Properties of Conducting Polymers. *Polymers* **2017**, 9 (4), 150.
- (6) Snook, G. A.; Kao, P.; Best, A. S. Conducting-polymer-based Supercapacitor Devices and Electrodes. *Journal of power sources* **2011**, 196 (1), 1-12.
- (7) Aydemir, N.; Malmström, J.; Travas-Sejdic, J. Conducting Polymer Based Electrochemical Biosensors. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2016**, 18 (12), 8264-8277.
- (8) Luo, S. C.; Thomas, J. L.; Guo, H. Z.; Liao, W. T.; Lee, M. H.; Lin, H. Y. Electrosynthesis of Nanostructured, Imprinted Poly (hydroxymethyl 3, 4-ethylenedioxythiophene) for the Ultrasensitive Electrochemical Detection of Urinary Progesterone. *ChemistrySelect* **2017**, 2 (26), 7935-7939.
- (9) Chen, C.-H.; Luo, S.-C. Tuning Surface Charge and Morphology for the Efficient Detection of Dopamine Under the Interferences of Uric Acid, Ascorbic Acid, and Protein Adsorption. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2015**, 7 (39), 21931-21938.
- (10) Helgesen, M.; Søndergaard, R.; Krebs, F. C. Advanced Materials and Processes for Polymer Solar Cell Devices. *Journal of Materials Chemistry* **2010**, 20 (1), 36-60.
- (11) Beaujuge, P. M.; Reynolds, J. R. Color Control in π -conjugated Organic Polymers for Use in Electrochromic Devices. *Chemical reviews* **2010**, 110 (1), 268-320.
- (12) Jensen, J.; Hösel, M.; Dyer, A. L.; Krebs, F. C. Development and Manufacture of Polymer-based Electrochromic Devices. *Advanced Functional Materials* **2015**, 25 (14), 2073-2090.
- (13) Liang, Y.; He, J.; Guo, B. Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing. *ACS nano* **2021**, 15 (8), 12687-12722.
- (14) Doppalapudi, S.; Jain, A.; Khan, W.; Domb, A. J. Biodegradable

- Polymers—an Overview. *Polymers for Advanced Technologies* **2014**, 25 (5), 427-435.
- (15) Sill, T. J.; Von Recum, H. A. Electrospinning: Applications in Drug Delivery and Tissue Engineering. *Biomaterials* **2008**, 29 (13), 1989-2006.
- (16) Jang, J. Conducting Polymer Nanomaterials and Their Applications. *Emissive materials nanomaterials* **2006**, 189-260.
- (17) Liu, R.; Lee, S. B. MnO₂/Poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) Coaxial Nanowires by One-step Coelectrodeposition for Electrochemical Energy Storage. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (10), 2942-2943.
- (18) McQuade, D. T.; Pullen, A. E.; Swager, T. M. Conjugated Polymer-based Chemical Sensors. *Chemical reviews* **2000**, 100 (7), 2537-2574.
- (19) Sotzing, G. A.; Reynolds, J. R.; Steel, P. J. Electrochromic Conducting Polymers via Electrochemical Polymerization of Bis (2-(3, 4-ethylenedioxy) thiethyl) Monomers. *Chemistry of Materials* **1996**, 8 (4), 882-889.
- (20) Kumar, A.; Welsh, D. M.; Morvant, M. C.; Piroux, F.; Abboud, K. A.; Reynolds, J. R. Conducting Poly (3, 4-alkylenedioxythiophene) Derivatives as Fast Electrochromics with High-contrast Ratios. *Chemistry of Materials* **1998**, 10 (3), 896-902.
- (21) Roncali, J. Molecular Engineering of the Band Gap of π -conjugated Systems: Facing Technological Applications. *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, 28 (17), 1761-1775.
- (22) Luo, S.-C.; Mohamed Ali, E.; Tansil, N. C.; Yu, H.-h.; Gao, S.; Kantchev, E. A.; Ying, J. Y. Poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT) Nanobiointerfaces: Thin, Ultrasmooth, and Functionalized PEDOT Films with *in Vitro* and *in Vivo* Biocompatibility. *Langmuir* **2008**, 24 (15), 8071-8077.
- (23) Luo, S.-C. Conducting Polymers as Biointerfaces and Biomaterials: A Perspective for a Special Issue of Polymer Reviews. *Polymer Reviews* **2013**, 53 (3), 303-310.
- (24) Arias-Pardilla, J.; Otero, T.; Yu, H.-h. Electropolymerization and Characterization of COOH-Functionalized Poly (3, 4-ethylenedioxythiophene): Ionic Exchanges. *Electrochimica acta* **2011**, 56 (27), 10238-10245.
- (25) Luo, S.-C.; Kantchev, E. A. B.; Zhu, B.; Siang, Y. W.; Yu, H.-h. Tunable, Dynamic and Electrically Stimulated Lectin–carbohydrate Recognition on a Glycan-grafted Conjugated Polymer. *Chemical communications* **2012**, 48 (55), 6942-6944.
- (26) Zhu, B.; Luo, S.-C.; Zhao, H.; Lin, H.-A.; Sekine, J.; Nakao, A.; Chen, C.; Yamashita, Y.; Yu, H.-h. Large Enhancement in Neurite Outgrowth on a Cell Membrane-Mimicking Conducting Polymer. *Nature communications* **2014**, 5 (1), 4523.



- (27) Lee, J.-E.; Kwak, J.-W.; Park, J. W.; Luo, S.-C.; Zhu, B.; Yu, H.-h. Nanoscale Analysis of a Functionalized Polythiophene Surface by Adhesion Mapping. *Analytical chemistry* **2014**, 86 (14), 6865-6871.
- (28) Lee, J.-E.; Luo, S.-C.; Zhu, B.; Park, J. W.; Yu, H.-h. Nanoscale Analysis of Functionalized Polythiophene Surfaces: the Effects of Electropolymerization Methods and Thermal Treatment. *RSC Advances* **2014**, 4 (107), 62666-62672.
- (29) Rasheed, P. A.; Lee, J.-S. Recent Advances in Optical Detection of Dopamine Using Nanomaterials. *Microchimica Acta* **2017**, 184, 1239-1266.
- (30) Liu, X.; Liu, J. Biosensors and Sensors for Dopamine Detection. *View* **2021**, 2 (1), 20200102.
- (31) Choi, Y.; Choi, J.-H.; Liu, L.; Oh, B.-K.; Park, S. Optical Sensitivity Comparison of Multiblock Gold–silver Nanorods Toward Biomolecule Detection: Quadrupole Surface Plasmonic Detection of Dopamine. *Chemistry of Materials* **2013**, 25 (6), 919-926.
- (32) Liu, X.; He, F.; Zhang, F.; Zhang, Z.; Huang, Z.; Liu, J. Dopamine and Melamine Binding to Gold Nanoparticles Dominates Their Aptamer-based Label-free Colorimetric Sensing. *Analytical Chemistry* **2020**, 92 (13), 9370-9378.
- (33) Choi, J.-H.; Lee, J.-H.; Oh, B.-K.; Choi, J.-W. Localized Surface Plasmon Resonance-based Label-free Biosensor for Highly Sensitive Detection of Dopamine. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* **2014**, 14 (8), 5658-5661.
- (34) Namkung, S. M.; Choi, J. S.; Park, J. H.; Yang, M. G.; Lee, M. W.; Kim, S. W. Detection of Dopamine and Serotonin by Competitive Enzyme-linked Immunosorbent Assay. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science* **2017**, 49 (3), 220-226.
- (35) Shinohara, H.; Wang, F. Real-time Detection of Dopamine Released from a Nerve Model Cell by an Enzyme-catalyzed Luminescence Method and Its Application to Drug Assessment. *Analytical sciences* **2007**, 23 (1), 81-84.
- (36) Shinohara, H.; Wang, F.; Hossain, S. Z. A Convenient, High-throughput Method for Enzyme-luminescence Detection of Dopamine Released from PC12 Cells. *Nature protocols* **2008**, 3 (10), 1639-1644.
- (37) Li, Z.; Zheng, Y.; Gao, T.; Liu, Z.; Zhang, J.; Zhou, G. Fabrication of Biosensor Based on Core–shell and Large Void Structured Magnetic Mesoporous Microspheres Immobilized with Laccase for Dopamine Detection. *Journal of materials science* **2018**, 53, 7996-8008.
- (38) Li, H.; Yang, M.; Liu, J.; Zhang, Y.; Yang, Y.; Huang, H.; Liu, Y.; Kang, Z. A Practical and Highly Sensitive C3N4-TYR Fluorescent Probe for Convenient Detection of Dopamine. *Nanoscale* **2015**, 7 (28),



12068-12075.

- (39) Min, K.; Yoo, Y. J. Amperometric Detection of Dopamine Based on Tyrosinase–SWNTs–Ppy Composite Electrode. *Talanta* **2009**, *80* (2), 1007-1011.
- (40) Maciejewska, J.; Pisarek, K.; Bartosiewicz, I.; Krysiński, P.; Jackowska, K.; Bieguński, A. Selective Detection of Dopamine on Poly(indole-5-carboxylic acid)/Tyrosinase Electrode. *Electrochimica Acta* **2011**, *56* (10), 3700-3706.
- (41) Fritea, L.; Tertiş, M.; Cosnier, S.; Cristea, C.; Săndulescu, R. A Novel Reduced Graphene Oxide/β-cyclodextrin/Tyrosinase Biosensor for Dopamine Detection. *International Journal of Electrochemical Science* **2015**, *10* (9), 7292-7302.
- (42) Palomar, Q.; Gondran, C.; Lellouche, J.-P.; Cosnier, S.; Holzinger, M. Functionalized Tungsten Disulfide Nanotubes for Dopamine and Catechol Detection in a Tyrosinase-based Amperometric Biosensor Design. *Journal of materials chemistry B* **2020**, *8* (16), 3566-3573.
- (43) Venton, B. J.; Cao, Q. Fundamentals of Fast-scan Cyclic Voltammetry for Dopamine Detection. *Analyst* **2020**, *145* (4), 1158-1168.
- (44) Kook, G.; Lee, S. W.; Lee, H. C.; Cho, I.-J.; Lee, H. J. Neural Probes for Chronic Applications. *Micromachines* **2016**, *7* (10), 179.
- (45) Robinson, D. L.; Venton, B. J.; Heien, M. L.; Wightman, R. M. Detecting Subsecond Dopamine Release with Fast-scan Cyclic Voltammetry *in Vivo*. *Clinical chemistry* **2003**, *49* (10), 1763-1773.
- (46) Ganesana, M.; Lee, S. T.; Wang, Y.; Venton, B. J. Analytical Techniques in Neuroscience: Recent Advances in Imaging, Separation, and Electrochemical Methods. *Analytical chemistry* **2017**, *89* (1), 314-341.
- (47) Hersey, M.; Berger, S. N.; Holmes, J.; West, A.; Hashemi, P. Recent Developments in Carbon Sensors for At-source Electroanalysis. *Analytical Chemistry* **2018**, *91* (1), 27-43.
- (48) Roberts, J. G.; Sombers, L. A. Fast-scan Cyclic Voltammetry: Chemical Sensing in the Brain and Beyond. *Analytical chemistry* **2018**, *90* (1), 490.
- (49) Lane, R. F.; Hubbard, A. T.; Fukunaga, K.; Blanchard, R. J. Brain Catecholamines: Detection *in Vivo* by Means of Differential Pulse Voltammetry at Surface-modified Platinum Electrodes. *Brain Research* **1976**, *114* (2), 346-352.
- (50) Robinson, D. L.; Hermans, A.; Seipel, A. T.; Wightman, R. M. Monitoring Rapid Chemical Communication in the Brain. *Chemical reviews* **2008**, *108* (7), 2554-2584.
- (51) Rodeberg, N. T.; Sandberg, S. G.; Johnson, J. A.; Phillips, P. E.; Wightman, R. M. Hitchhiker's Guide to Voltammetry: Acute and Chronic Electrodes for *in Vivo* Fast-scan Cyclic Voltammetry. *ACS chemical neuroscience* **2017**, *8* (2), 221-234.

- (52) Venton, B. J.; Wightman, R. M. Psychoanalytical Electrochemistry: Dopamine and Behavior. ACS Publications: 2003.
- (53) Wenzel, J. M.; Oleson, E. B.; Gove, W. N.; Cole, A. B.; Gyawali, U.; Dantrassy, H. M.; Bluett, R. J.; Dryanovski, D. I.; Stuber, G. D.; Deisseroth, K. Phasic Dopamine Signals in the Nucleus Accumbens that Cause Active Avoidance Require Endocannabinoid Mobilization in the Midbrain. *Current Biology* **2018**, 28 (9), 1392-1404. e1395.
- (54) Willuhn, I.; Burgeno, L. M.; Groblewski, P. A.; Phillips, P. E. Excessive Cocaine Use Results from Decreased Phasic Dopamine Signaling in the Striatum. *Nature neuroscience* **2014**, 17 (5), 704-709.
- (55) Schindler, A. G.; Soden, M. E.; Zweifel, L. S.; Clark, J. J. Reversal of Alcohol-induced Dysregulation in Dopamine Network Dynamics May Rescue Maladaptive Decision-making. *Journal of Neuroscience* **2016**, 36 (13), 3698-3708.
- (56) Pihel, K.; Hsieh, S.; Jorgenson, J. W.; Wightman, R. M. Electrochemical Detection of Histamine and 5-hydroxytryptamine at Isolated Mast Cells. *Analytical chemistry* **1995**, 67 (24), 4514-4521.
- (57) Travis, E. R.; Wang, Y.-M.; Michael, D. J.; Caron, M. G.; Wightman, R. M. Differential Quantal Release of Histamine and 5-hydroxytryptamine from Mast Cells of Vesicular Monoamine Transporter 2 Knockout Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2000**, 97 (1), 162-167.
- (58) Puthongkham, P.; Venton, B. J. Recent Advances in Fast-Scan Cyclic Voltammetry. *Analyst* **2020**, 145 (4), 1087-1102.
- (59) Sahasrabuddhe, K.; Khan, A. A.; Singh, A. P.; Stern, T. M.; Ng, Y.; Tadić, A.; Orel, P.; LaReau, C.; Pouzzner, D.; Nishimura, K. The Argo: a High Channel Count Recording System for Neural Recording *in Vivo*. *Journal of neural engineering* **2021**, 18 (1), 015002.
- (60) Luo, S.-C.; Sekine, J.; Zhu, B.; Zhao, H.; Nakao, A.; Yu, H.-h. Polydioxythiophene Nanodots, Nonowires, Nano-networks, and Tubular Structures: the Effect of Functional Groups and Temperature in Template-free Electropolymerization. *Acs Nano* **2012**, 6 (4), 3018-3026.
- (61) Yu, C.-C.; Ho, B.-C.; Juang, R.-S.; Hsiao, Y.-S.; Naidu, R. V. R.; Kuo, C.-W.; You, Y.-W.; Shyue, J.-J.; Fang, J.-T.; Chen, P. Poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)-based Nanofiber Mats as an Organic Bioelectronic Platform for Programming Multiple Capture/Release Cycles of Circulating Tumor Cells. *ACS applied materials & interfaces* **2017**, 9 (36), 30329-30342.