

引文格式

陈威良, 周小琳, 邓春山, 等. 植入式脑机接口技术向医疗器械转化的问题与挑战 [J]. 集成技术, 2023, (?:):??

Citing format

Weiliang Chen, Xiaolin Zhou, Chunshan Deng, et al. Problems and Challenges of Implantable Brain Computer Interface and Challenges to Medical Device Translation [J]. Journal of Integration Technology, 2023, (?:):??

植入式脑机接口技术 向医疗器械转化的问题与挑战

陈威良, 周小琳, 邓春山, 李骁健

中国科学院深圳先进技术研究院, 深圳, 518055

摘要: 近几年植入式脑机接口技术取得了非常显著的进步, 从工程实现能力和服务功能场景来说, 脑机接口技术已经达到了临床应用的临界点, 在实验室科研成果向临床医疗器械转化过程中将会面临新的挑战。本文由此出发, 首先介绍了脑机接口技术常用的信号源, 包括脑电图、皮层电图以及皮层内电信号的特点, 其次叙述了解码能力和信息双向闭环的考量, 并讨论了目前脑机接口商用机设计中存在的稳定性、生物相容性挑战, 最后简单阐述产业化发展中政策、资金和技术路线的协同发展。本文旨在探讨植入式脑机接口技术在应用于医疗领域过程中在技术路线、产业发展等方面面临的问题与挑战。

关键词: 脑机接口; 研究现状; 医疗转化; 植入式

中图分类号: TP doi: 10.12146/j.issn.2095-3135.20221228001

Problems and Challenges of Implantable Brain Computer Interface and Challenges to Medical Device Translation

Weiliang Chen, Xiaolin Zhou, Chunshan Deng, Xiaojian Li

Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, 518055, China

Corresponding Author: Xiaojian Li. Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, 518055, China. Email: xj.li@siat.ac.cn

来稿日期: 2022-12-27 修回日期: 2023-05-10

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (2018YFA0701400)

作者简介: 陈威良, 硕士研究生, 研究方向为脑机接口系统; 周小琳, 硕士研究生, 研究方向为电生理与电化学电极; 邓春山, 高级工程师, 研究方向为重大脑疾病的创新诊疗技术; 李骁健 (通讯作者), 正高级工程师, 研究方向为类脑芯片、动态脑神经信息高通量采集技术、神经环路解析和解码技术等, E-mail: xj.li@siat.ac.cn。

Abstract:

This review focuses at reviewing the progress of brain-computer interface techniques that have been developed over the past several decades. At first, the characteristics of electroencephalogram, electrocortical graph, and intracortical electrical signal commonly used in brain-computer interfaces are introduced at first. Afterwards, the decoding capability and the bidirectional closed-loop of information, the stability and biocompatibility problems of designing commercial brain-computer interface products are all analyzed. Finally, the policy, fund and technical roadmap are briefly reviewed.

Keywords: Brain Computer Interface; Research Status; Medical Translation;

Funding: This work was partly supported by the grant from National Key R&D Program of China (2018YFA0701400).

引言

脑机接口系统是将采集到的脑信号转换为数字信息，并根据这些信息控制计算机、机械假肢或功能性电刺激装置的整个过程。从功能模块上讲，脑机接口系统是由信号采集、信息解码和控制执行三个功能模块协同工作，最终实现病人通过意图与机器实时交互。

近几年植入式脑机接口(Implantable Brain Computer Interface, Implantable BCI)技术取得了非常显著的进步，在工程实现与功能应用探索方面都有了重大进展。脑机接口技术对神经系统疾病治疗具有既独特又普适的特点。已有的案例包括通过采集大脑的信号就能合成可辨识语音^[1,2]，通过对大脑感觉皮层进行定点电刺激来获得人工触觉^[3,4]，让上肢瘫痪患者通过想象手指的运动来使用平板电脑^[5]，通过电刺激手部特定肌肉群来恢复患者对手的控制功能^[6]等。从工程实现能力和服务的功能场景来说，脑机接口技术已经达到了服务临床的临界点。但要将前文提到的脑机接口科研成果进行大规模临床应用还有一系列挑战需要面对。科研所用设备会更倾向于追求创新性和高性能，而临床医疗器械产品更重要的是要具备长期安全稳定性、对特定疾病诊疗的有效性和对特定病人群体的普适性。更大规模的试验和更长的试验周期势必需要更多的研发经费投入，而产品获得监管部门的批准也需要经历较长的时间，这是脑机接口技术向医疗器械转化面临的挑战。这一领域近几年已经受到资本的投资，以及国家监管层面的重视，势必加快脑机接口技术的商业化进程。

1 信号源的选择问题

信号源的选择是脑机接口系统设计的起始点，也基本决定了相应系统的技术方案、工程路线，以及最终能实现的系统性能（如运动控制的自由度、准确率、系统延迟等）以及应用场景。

目前有多种方法可用于记录神经活动，包括脑电图(Electroencephalogram, EEG)、脑磁图、皮层电图(Electrocorticography, ECoG)、皮层内记录、功能性磁共振成像、功能性近红外光谱、正电子发射断层扫描^[7]等。下面对四种常见信号的特点进行展开介绍。

根据从大脑读取信号的位置，可以分为四种不同信源：（1）EEG，被定义为头皮表面记录到的大脑神经元产生的电活动^[8]，普遍认为起源于大脑皮层大量神经元的同步突触活动，主要贡献来自锥体细胞^[9, 10]。通常空间分辨率在 1 平方厘米以内，频率范围为 0~40Hz^[11]；（2）皮层电图，反应的是神经元集群（几万个神经元）一致性活动引起的电位波动，空间分辨率为几百微米，频率范围为 0~200Hz^[11]；（3）皮层内电信号，电极从皮层表面之下采集单个神经元或多个神经元的电信号；（4）大脑深部电信号，电极采集皮层下大脑深层结构或核团的单个神经元或多个神经元的电信号。动作电位是单个神经元的放电过程，它们与特定的肢体运动、感觉感知、言语认知、情绪与记忆等高度相关。局部场电位是局部皮层环路活动的平均值，其特定频带的振幅与特定的脑功能和行为相关。在大脑外部可以从较大区域采集电信号，但得到的是低带宽的脑信息^[12]。而高精度、高频率的动作电位信息，需要将电极植入大脑内进行采集。脑机接口对神经信号的采集需要权衡信号传感器对脑组织的侵入损伤、获取的脑信号的时空分辨率以及信息通量这三方面的综合表现^[13]。

1.1 脑电图脑机接口

脑电图最主要的优势是其非侵入式特性。由于在采集脑电信号的过程中隔着头皮和颅骨，故捕获到信号的信噪比较低。比较典型的医疗级脑电图脑机接口是基于脑电图的中风康复系统^[14]。这种系统通过运动反馈帮助患者训练未受损伤脑区的代偿功能，期望重新获得控制肢体运动的能力。脑电图脑机接口在健康消费和游戏产品中应用得越来越多。从产品性能考虑，基于脑电图信号的设备还没有表现出优于其他方法的优势。脑电图脑机接口性能无法提升的主要原因一是难以获取高频脑信号，二是脑电图信号源定位困难。这是生物物理学问题，不是信号分析问题，需要等待生物物理学的突破。

1.2 皮层电图脑机接口

获取皮层电图需要通过手术在脑皮层上放置电极阵列，但它并不刺入脑皮层，所以脑组织基本不会受损。皮层电图能比脑电图捕获更多的脑信息，并且已成功用于运动功能解码和破译语音相关神经活动的研究项目中^[15]。皮层电图装置最普遍的用途是用来识别癫痫相关的异常神经活动并定位癫痫病灶在患者大脑中的位置，相关皮层电图电极一般只允许在患者脑内植入 2-4 周，这短时间窗提供了宝贵的人脑脑机接口实验机会。在降低皮层电图装置侵入性影响方面，可以尝试的改进方案包括：隔着皮层外的硬脑膜记录脑信号，以及通过在颅骨上开小孔或小槽将皮层电图电极置于脑皮层上。有限的病人测试表明，皮层电图阵列可以在病人脑中稳定记录神经活动长达三年^[16]。最新采用 MEMS 工艺加工的柔性、高密度、微型皮层电图电极阵列，能更好地贴附脑皮层表面，在病人测试中显示，微型皮层电图电极记录的信号具有更高的空间分辨率和信噪比^[17]。

1.3 皮层内电信号脑机接口

目前使用的脑皮层内电极阵列是通过锋利的电极针尖刺入脑皮层内，这必然会对脑组织造成一定损伤^[18]。此类型电极只能记录到较少的神经元信号，但却能捕获到高频的神经信号（神经脉冲信号和局部场电位信号）。该类信号适合用于神经替代体，即需要获取用于移动控制和感觉反馈的高频脑信号，并且在小面积的运动和感觉皮层区域内就能提取到所需的信息。皮层内电极阵列收集的神经信息越多，脑控的机械手或机械臂就会越自然，例如达到单个手指的移动和感知^[19]。在脑机接口装置使用过程中，电极造成的神经组织损伤会随着时间的推移形成瘢痕，从而减弱电极采集到的信号。犹他电极阵列是美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)目前唯一批准的用于人脑植入的皮层内电极阵列。多年来，犹他阵列较多应用于恢复运动和感觉功能的脑机接口研究中。在 FDA 批准的 IDE 临床研究试验中，不能移动或说话的瘫痪患者重新获得了相对有效的机能。但由于较高的使用和服务成本，以及可能的植入风险，目前只在几十名患者身上试验了该技术。

最近几年，柔性电极阵列以其与脑组织匹配的力学特性，在动物测试中显示出更长期的稳定性^[20]，是未来皮层内电信号记录手段的重要发展方向。

1.4 深部电信号脑机接口

人类大脑皮层的信号在实验室中能不同程度解码出视觉反应、手部运动、语言等信息^[21,22]，皮层下区域信号（例如黑质、丘脑、杏仁核等）在生命功能如情绪、运动、感觉加工能等中也起到重要作用，是植入式性神经调节研究和临床神经调控的主要靶标^[23]。对于许多神经和精神疾病的治疗，脑深部结构可能是脑机接口交互重要的靶标。

脑深部结构（包括基底神经节、边缘系统、间脑、小脑和脑干）与感觉、运动、认知和意识有关，源于大脑深部，对我们的生活至关重要。帕金森病、阿尔茨海默病、抑郁症、强迫症等多种神经精神疾病都存在脑深部结构的结构和功能异常，脑深部机器接口(Deep Brain Machine Interface, Deep BMI)是一个新兴的研究领域，其核心是理解和调控脑深部结构中的神经活动，具有巨大的应用潜力。除了记录和解码，脑深部机器接口还能够通过传递治疗性刺激来调节大脑的深层结构和病理状态。先进的脑深部机器接口技术旨在以高时空分辨率记录和解码深层神经活动，并有效配置能够精确调节大脑状态的刺激参数。由于我们对中枢神经系统的基本机制和可塑性以及适应性的了解有限，具有长期疗效的脑深部机器接口的开发仍然具有挑战性。目前的研究领域主要有脑深部电刺激和立体定向脑电图^[24]。

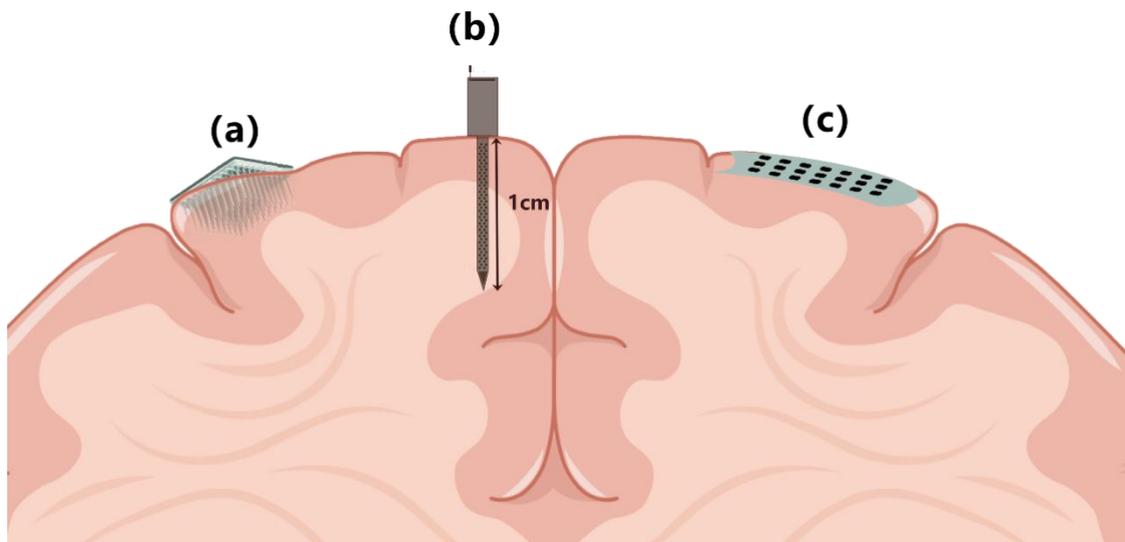


图1 主要皮层神经信号类型的位置与对应电极示意图

Fig 1 Main neural interface types for interfacing with the cortex and associated electrode yield

说明：(a)为贯穿微电极阵列（penetrating microelectrode arrays, MEAs），Utah 犹他阵列为典型代表。(b)为深度皮层内电极，Neuropixle Probe 为典型代表。(c)为皮层电图网格阵列。（本图及图2由 Figdraw 绘制）

目前在人体植入式脑机接口研究中，连接运动皮层所使用的技术主要是皮层电图网格阵列和贯穿微电极阵列^[7]。因为皮层电图和皮质内信号相对于脑电图和近红外脑成像系统具有显著更高的空间和时间分辨率以及信噪比(Signal to Interference plus Noise Ratio, SNR)，因此被更广泛地接受。也有研究者同时使用几种不同的模态（例如电、光、磁）进行研究^[25]，但相对而言电极系统更为成熟，因此是目前最适合用来做新兴临床器械研究的工具^[7]。

2 解码能力问题

对记录到的神经信号进行实时（ $<100\text{ms}$ ）、准确的解码，是脑机接口实现患者与机器交互的关键。

神经活动的动作电位信号和局部场电位信号可以被用于稳定的解码^[26]。皮层电图信号中包含了手臂运动的加速度、速度和位置信息。通过记录癫痫患者在完成上肢移动过程中的皮层电图信号，研究人员已经可以解码上肢三维运动^[27]。皮层内电极阵列采集的脑信号可以解码复杂的手部运动信息，例如控制机械手的手势，而不仅仅是单一的抓取动作^[28]。解码器运行期间，需要动态并智能地进行自我校准。一方面是由于电极的微动会显著改变记录的神经信号的形态和振幅峰值，使得解码器需要经常性地校准，一般每天或每个记录期间调整一次来保持神经信号的可解释性^[29]。另一方面是由于被试者（主体）脑控的执行器与外部对象（客体）进行的交互过程是动态的，脑信号的解码器也需要能进行动态适应，这是神经信号解码的一个关键问题。

人工智能算法对脑信号解码有较大的帮助。脑机接口能够实现的生理学基础是神经可塑性。神经可塑性是大脑的神经网络在学习新技能和从损伤中恢复的过程中具有重新组织网络结构的能力。由于大脑状态、不同运动意图和记录信号的不稳定性等各种因素会导致每天记录的脑信号特征产生变化^[30]，利用人工智能算法可以先把无关脑信号与脑控任务相关信号区分开，从而使脑机接口系统不受非任务状态的影响。已有研究表明了大脑对信息的编码方式会随着神经活动和神经损伤的变化而变化，但神经可塑性是如何工作的，以及怎么触发的，学界仍未清楚。使用人工智能方法解码器的优势是其可以产生和大脑一样的适应性。大脑会试图适应解码器，而解码器又试图适应大脑，这一过程形成一个良性闭环互适应系统。

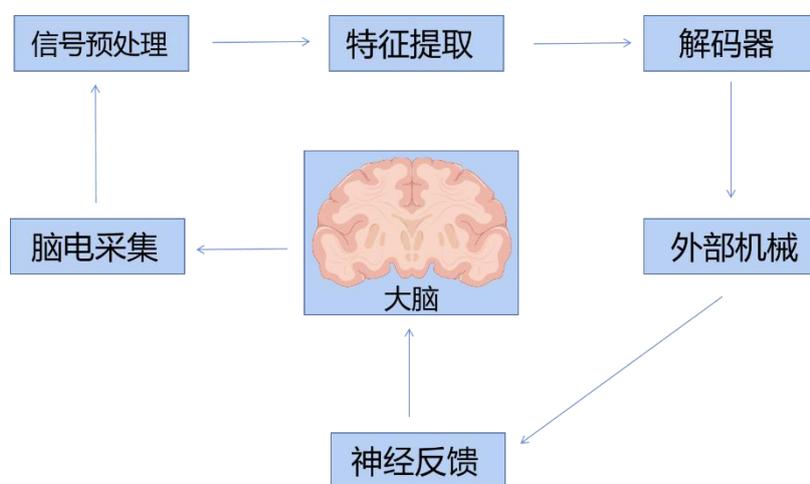


图2 闭环脑机接口系统流程图

Fig 2 Flow chart of closed-loop brain-computer interface system

3 信息双向闭环问题

信息双向，涉及到向大脑进行精确的微电流刺激，可以使得患者有主观感觉体验（如手触摸到物体的感觉）。患者的主观体验具有两方面的益处，一是极大提升患者的真实体验，二是大大提升患者控制设备的成功率和效率。

脑深部刺激(Deep Brain Stimulation, DBS)为精细的微电流刺激提供了良好的长久安全性和有限性的先例。该技术历史悠久，已经用于治疗肌张力障碍、癫痫、特发性震颤、强迫症和帕金森病等病症。在治疗癫痫方面已经出现了反馈闭环刺激系统。这是一种“部分脑机接口系统”，因为它不涉及病人与外界设备的实时交互。当该系统监测到导致癫痫发作的异常神经活动后，就通过电刺激抑制异常的神经活动，从而降低癫痫发作概率。目前闭环刺激系统的研究趋势是不再简单的破坏异常的神经活动，而是通过多电极协同刺激来重建出神经环路的平衡状态^[31]。在瘫痪病人使用脑控机械肢体的过程中，提供触觉反馈可以显著提升执行效率。例如刺激使用者对应位置的感觉皮层来产生特定手指的触觉。在治疗包括慢性抑郁症和创伤后应激障碍等精神疾病方面，采集与刺激一体的闭环系统有更大的

应用潜力。因为精神障碍患者群体巨大，其需求更有利于推动闭环双向脑机接口的发展。精神疾病方面，因为种群的差异性，动物数据的研究价值有限，缺乏来自人脑的电生理数据是脑机接口用于精神治疗的关键瓶颈^[32]，使用非人灵长类动物是一个勉强的折中方案。

4 商用机设计问题

从实验室原型机功能实现，到医疗器械产品的设计与研发，是一个巨大的跨越。用于长期植入的脑机接口系统需要考虑的方面，包括（1）长期安全和稳定的神经界面；（2）信息无线传输的带宽与安全性；（3）系统能耗预算；（4）手术流程与规划；（5）系统的可维护性等。这里着重探讨第一个问题的考虑。

开发应用于慢性病症的商用植入式脑机接口的最大障碍是缺乏使用寿命超过 10 年的电极。首先是材料稳定性的挑战，大脑处于电解质水溶液环境中，长时间浸泡在其中的电极容易发生以电化学为主的相关反应，损害电极性能。其次是神经相容性问题^[33]。胶质细胞会包裹住它们无法分解的异物来保护脑组织，例如包裹住刺入脑组织中的电极^[34]。由于胶质细胞不导电，这个过程也会阻隔开电极和神经元，导致采集的神经信号质量下降。目前使用的大多数侵入式电极是形体较大的刚性电极，除了植入过程中会对脑组织有较大损伤外，植入后在脑组织内的微小挪动也会造成持续的慢性损伤^[35]。使用导电聚合物或是绝缘聚合物内嵌微金属丝的方式，可以制备出较柔软和细小的电极，减少植入后的慢性损伤^[36]。在聚合物电极的表面覆盖促进神经元生长的生物活性分子也能加快植入损伤的恢复^[37]。可以模拟大脑中细胞或亚细胞结构的电极是未来在生物相容性方面较好的解决方案^[38]。虽然柔性聚合物可以提高生物相容性，但在电解质水溶液中的长期稳定性问题还未得到解决，预计在较长的一段时间里，电极的稳定性和相容性仍是需要互相权衡的限制因素。如果希望长期使用，就要强调使用寿命，电极体积会较大，可能不再适合刺入皮层内，因此仅能记录局部场电位信号。如果追求动作电位信号，就不能保证电极的使用寿命，比较适合短期使用。

目前的科研型有线脑机接口系统操作流程大致包括通过手术将电极植入特定脑区并进行固定，将与电极连接的导线接口暴露在颅骨外面，研究人员将导线与信号放大器以及采集系统相连，最后将信号输入到计算机，计算机上的软件可以进行信号处理、校准和解码等操作。商用的脑机接口需要的是完全体内植入装置，不能有暴露在外的插头；医护人员能够方便快捷地为患者植入设备，患者和家人能够尽快独立使用该系统；解码器校准等工作需要在后台自动进行。除了技术和设计上的问题外，在大规模商业化前还有一些其它问题要解决，例如电极植入后产生的健康问题的责任认定与划分问题，解读使用者脑信息后尝试改变此人行为的伦理问题等。

5 产业发展问题

植入式脑机接口临床产品开发、监管和使用，需要多方协同推进，包括脑机接口研发企业和实验室、政府监管部门（如药监局）、政府标准化组织部门、政府医保支付体系、医院和医生、病人和家属等。

目前使用的植入式脑机接口需要做脑部手术来进行电极植入。Blackrock 公司的犹他电极是目前唯一被 FDA 批准用于人脑内植入的皮层记录电极，目前世界上有三十多位病人在脑内长期植入了这种电极阵列。由于人类受试者数量太少，人脑内采集的有效数据有限，导致长期以来商业投资者对此项技术缺乏信心。最近几年 FDA 已经开始引导在人体中测试脑机接口装置的研发，积极推动和引导行业发展。2021 年 FDA 发布了在瘫痪或截肢患者中植入脑机接口装置的临床前测试和临床研究设计指南，对植入式脑机接口设备公司的产品研发提供了明确的指导。最近几年投资界也加大了对脑机接口技术的关注，一些风险投资公司已经将脑机接口定为新的投资风口，典型案例为埃隆·马斯克创立了初创公司 Neuralink，以及 Synchron 公司的产品已经开始正式的临床试验，并在几位病人上进行了植入和测试。但脑机接口学术界目前仍持相对谨慎的态度，因为植入式脑机接口的技术实现并不简单，产品普及的路程不会很短，所以长期坚持的产业投资、持续的技术研发与临床探索，将是非常必要的。

如前所述，功能完整的脑机接口系统是复杂的，需要的技术门类多，质量要求高。对于初创公司来说建立完整的自主的脑机接口系统并非易事，目前世界范围内能做出完整系统的团队寥寥无几。神经植入医疗器械目前的情况是：每个产品都是针对特定疾病进行研发和申请的。采用的方式是先对植入物的各组件进行安全性测试，接着对适用症做整个系统的有效性评测。而脑机接口作为一个技术平台，可以演化出适用于多种具体应用场景的神经植入产品，从而形成脑机接口产品家族。基于此，标准化可能是减轻脑机接口初创企业负担的关键。可以由政府主导的标准化机构广泛召集包括企业、科研院所、临床部门等代表，为植入式脑机接口定义共同的市场，并针对该市场的服务需求，制定一套符合植入式脑机接口监管要求的设备和零部件标准。通过建立脑机接口部件产业链的方式，将研发与测试、监管机构审批的成本分散到供货产业链中。2023 年初由工信部中国通信院牵头组织成立的中国脑机接口产业联盟，有望扮演以上角色。

近几年脑机接口科研领域逐步将重心移向应用于临床的脑机接口。非手术植入的脑机接口研究项目也在兴起。该方向可能采用的技术路线是使用声、光、磁和纳米技术在大脑和计算机之间传递信息，主要技术难点是大脑读写信息的精准度和效率问题。

世界各地人口老龄化的趋势越发明显，脑类疾病患病率和总量在不断提升，脑机接口技术在其预防和治疗上将大有可为。

参考文献

- [1] Anumanchipalli GK, Chartier J and Chang EF. Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences [J]. *Nature*, 2019, 568(7753): 493-498.
- [2] Akbari H, Khalighinejad B, Herrero JL, et al. Towards reconstructing intelligible speech from the human auditory cortex [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 874.
- [3] Salas MA, Bashford L, Kellis S, et al. Proprioceptive and cutaneous sensations in humans elicited by intracortical microstimulation [J]. *Elife*, 2018, 7: e32904.
- [4] Lee B, Kramer D, Armenta Salas M, et al. Engineering artificial somatosensation through cortical stimulation in humans [J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2018, 12: 24.
- [5] Nuyujukian P, Sanabria JA, Saab J, et al. Cortical control of a tablet computer by people with paralysis [J]. *Plos One*, 2018, 13(11): e0204566.
- [6] Ajiboye AB, Willett FR, Young DR, et al. Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration [J]. *Lancet*, 2017, 389(10081): 1821-1830.
- [7] Saha S, Mamun KA, Ahmed K, et al. Progress in Brain Computer Interface: challenges and opportunities [J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2021, 15: 578875.
- [8] Barlow. and S. J. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields [J]. *The Journal of the American Medical Association*, 1983, 250(22): 3108-3108.
- [9] Avitan L, Teicher M and Abeles MJJoN. EEG Generator--A Model of Potentials in a Volume Conductor [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2009, 102(5): 3046-3059.
- [10] Fonseca C, Cunha J, Martins RE, et al. A novel dry active electrode for EEG recording [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2006, 54(1): 162-165.
- [11] Rao RP. Brain-computer interfacing: an introduction [M]. Cambridge University Press, 2013:
- [12] Zhang BJ, Deng CS, Cai CZ, et al. In vivo neural interfaces—From small-to large-scale recording [J]. *Frontiers in Nanotechnology*, 2022, 4: 885411.
- [13] Du ZH, Lu Y, Wei PF, et al. Progress in devices and materials for implantable multielectrode arrays [J]. *Acta Physico-Chimica Sinica*, 2020, 36(12): 2007004-2007000.
- [14] Cervera MA, Soekadar SR, Ushiba J, et al. Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: a meta-analysis [J]. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2018, 5(5): 651-663.
- [15] Martin S, Iturrate I, Millan JD, et al. Decoding inner speech using electrocorticography: progress and challenges toward a speech prosthesis [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12: 422.
- [16] Pels EGM, Aarnoutse EJ, Leinders S, et al. Stability of a chronic implanted Brain-Computer Interface in late-stage amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2019, 130(10): 1798-1803.
- [17] Tchoc Y, Bourhis AM, Cleary DR, et al. Human brain mapping with multithousand-channel PtNRGrids resolves novel spatiotemporal dynamics [J]. *Science Translational Medicine*, 2021, 14(628): eabj1441.
- [18] Hong GS, Viveros RD, Zwang TJ, et al. Tissue-like neural probes for understanding and modulating the brain [J]. *Biochemistry*, 2018, 57(27): 3995-4004.

-
- [19] Flesher SN, Collinger JL, Foldes ST, et al. Intracortical microstimulation of human somatosensory cortex [J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(361): 361ra141-361ra141.
- [20] 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.
- [21] Willett FR, Avansino DT, Hochberg LR, et al. High-Performance brain-to-text communication via handwriting [J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 593.
- [22] Anumanchipalli GK, Chartier J and Chang EFJN. Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences [J]. *Nature*, 2019, 568(7753): 493-498.
- [23] Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2019, 15(3): 148-160.
- [24] Sui YN, Yu HL, Zhang C, et al. Deep brain-machine interfaces: sensing and modulating the human deep brain [J]. 2022, 9(10): nwac212.
- [25] Frank, James A, Antonini, et al. Next-generation interfaces for studying neural function [J]. *Nature Biotechnology*, 2019, 37(9): 1013-1023.
- [26] Li XJ, Yamawaki N, Barrett JM, et al. Scaling of optogenetically evoked signaling in a higher-order corticocortical pathway in the anesthetized mouse [J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2018, 12: 16.
- [27] Bundy DT, Pahwa M, Szrama N, et al. Decoding three-dimensional reaching movements using electrocorticographic signals in humans [J]. *Journal of Neural Engineering*, 2016, 13(2): 026021.
- [28] Wodlinger B, Downey JE, Tyler-Kabara EC, et al. Ten-dimensional anthropomorphic arm control in a human Brain-Machine Interface: difficulties, solutions, and limitations [J]. *Journal of Neural Engineering*, 2015, 12(1): 016011.
- [29] Rapeaux A and Constandinou T. Implantable Brain Machine Interfaces: first-in-human studies, technology challenges and trends [J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2021, 72: 102-111.
- [30] Kirkby LA, Luongo FJ, Lee MB, et al. An Amygdala-Hippocampus Subnetwork that Encodes Variation in Human Mood [J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1688.
- [31] Huang YX, Cui YT, Deng HJ, et al. Bioresorbable thin-film silicon diodes for the optoelectronic excitation and inhibition of neural activities [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2022: 1-13.
- [32] Kollo M, Racz R, Hanna ME, et al. CHIME: CMOS-Hosted in vivo microelectrodes for massively scalable neuronal recordings [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 834.
- [33] Jiang YW, Parameswaran R, Li XJ, et al. Nongenetic optical neuromodulation with silicon-based materials [J]. *Nature Protocols*, 2019, 14(5): 1339-1376.
- [34] Jiang YW, Li XJ, Liu B, et al. Rational design of silicon structures for optically controlled multiscale biointerfaces [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2018, 2(7): 508-521.
- [35] Hanson TL, Diaz-Botia CA, Kharazia V, et al. The “sewing machine” for minimally invasive neural recording [J]. *BioRxiv*, 2019: 578542.
- [36] Yang M, Yang TT, Deng HJ, et al. Poly(5-nitroindole) thin film as conductive and adhesive interfacial layer for robust neural interface [J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(49): 2105857.
- [37] Zeng Q, Li XJ, Zhang SY, et al. Think big, see small—A review of nanomaterials for neural interfaces [J]. *Nano Select*, 2022, 3(5): 903-918.

-
- [38] Yang X, Zhou T, Zwang TJ, et al. Bioinspired neuron-like electronics [J]. *Nature Materials*, 2019, 18(5): 510.
