

2022

脑机交互神经调控 前沿进展 白皮书

Brain-Machine
Interaction &
Neuromodulation

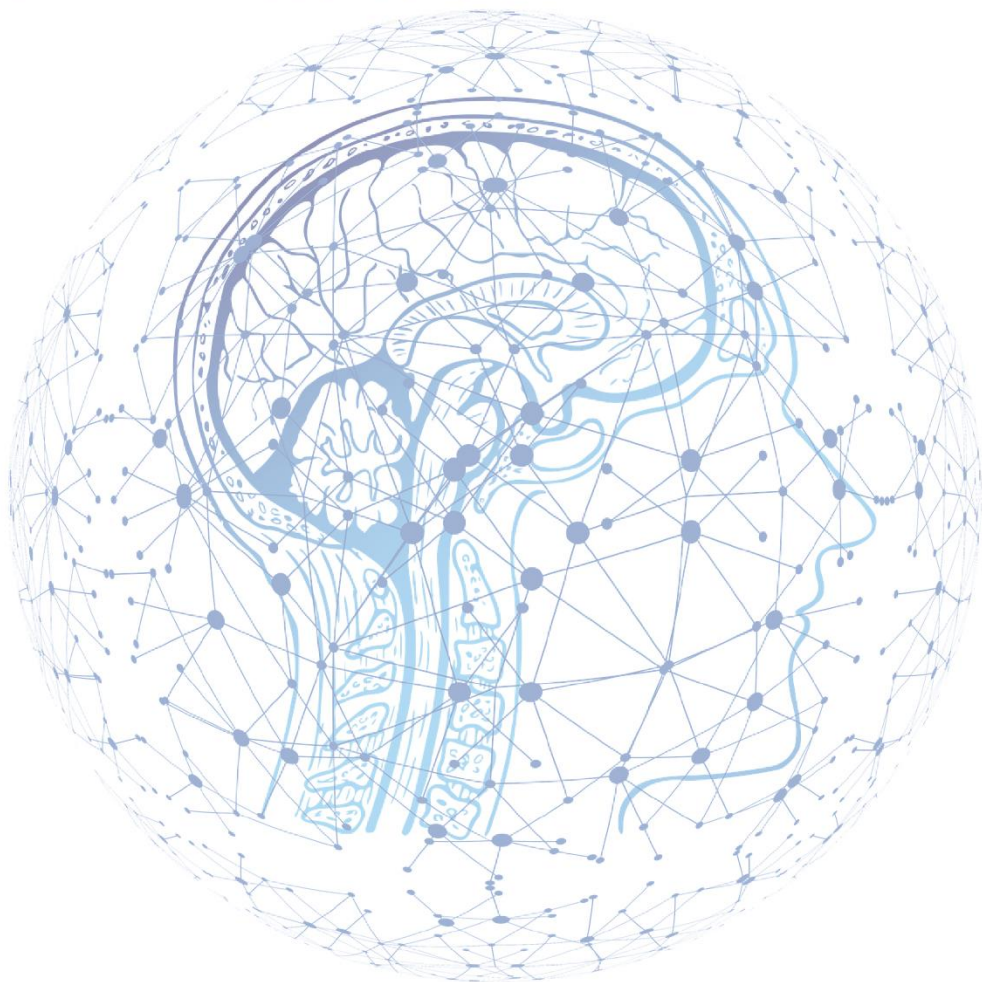
上海市神经科学学会神经调控分会

复旦大学类脑智能科学与技术研究院

清华大学神经调控国家工程研究中心

动脉网蛋壳研究院

中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心



前 言

近二十年来，神经科学、计算科学、人工智能等学科飞速发展，而跨学科融合既促进了脑机接口领域突破，亦进一步推动了类脑智能、脑机融合智能等颠覆性理论与技术发展。

脑机接口技术的发展进程可以分为脑控与控脑、脑机交互、脑机融合三个层次。脑控即通过脑机接口由大脑直接控制机器，控脑是应用光声电磁等物理手段对大脑功能进行神经调控，是一种单向的传输模式；脑机交互即大脑与机器之间借助脑机接口进行双向的信息传递，实现脑与机器的直接交互；脑机融合即脑与机器的深度结合，信息在脑与机器之间以极高的带宽高效传输，机器转变为大脑的延伸。

脑机交互神经调控为脑疾病治疗、神经康复及精神疾病与心理健康等医疗健康领域提供了突破性技术。我国正快速步入老龄化社会，阿尔茨海默病等退行性神经系统疾病为社会带来严重负担。心脑血管疾病占非传染疾病所致死亡病例的46.2%，而疾病后康复是漫长的过程。此外，社会高速发展、新冠疫情等极大加重了人们的心理负荷，全球范围内精神疾病发病率显著增高。脑疾病治疗仍面临药物匮乏、疗效有限的困境，而脑机交互神经调控将脑机接口技术与神经调控方法相结合，通过双向神经信息传递，与人工智能相融合以对神经功能进行精准调控，为脑健康干预、脑疾病治疗、脑功能康复提供了突破性的解决方案。

本白皮书以前沿科研技术进展为主题，详细阐述了脑机交互神经调控技术的基本概念、分类、相关理论与技术、国内外研究进展以及全球产业情况，并详细阐述了脑机交互神经调控技术在医疗健康领域的典型应用场景与应用案例。在此基础上，分析脑机交互神经调控技术产业发展现状和面临的挑战，并给出发展建议。本白皮书旨在为我国脑机交互神经调控领域的科研与产业融合发展提供参考，共同推动跨领域、跨行业产学研合作，推动脑机交互神经调控领域发展。

撰写团队

王守岩，复旦大学类脑智能科学与技术研究院，研究员，副院长
高郑润，复旦大学附属华山医院，青年研究员
聂英男，复旦大学类脑智能科学与技术研究院，博士后
张 啟，动脉网蛋壳研究院，研究员
眭亚楠，清华大学神经调控国家工程研究中心，副教授
顾心怡，清华大学信息国家研究中心，博士后
阮梅花，中科院上海营养与健康研究所生命科学信息中心，研究员
康晓洋，复旦大学工程与应用技术研究院，青年副研究员
张 园，复旦大学工程与应用技术研究院，博士生
戴 雯，复旦大学类脑智能科学与技术研究院，博士后
冯 皓，复旦大学类脑智能科学与技术研究院，中级工程师
张 敏，复旦大学图书馆，副研究馆员
戴佳月，复旦大学类脑智能科学与技术研究院，科研助理

咨询专家团队

李路明，清华大学神经调控国家工程研究中心，教授，主任
李 聪，复旦大学药学院，教授，执行院长
袁逖飞，上海市精神卫生中心，教授
陶 虎，中国科学院上海微系统与信息技术研究所，研究员，副所长
许科帝，浙江大学求是高等研究院，教授
Gerwin Schalk(葛文)，Tianqiao and Chrissy Chen Institute，教授
Timothy Denison，牛津大学，教授
荣培晶，中国中医科学院针灸研究所，研究员，副所长
杨 艺，北京天坛医院，副主任医师
吴 曦，上海长海医院神经外科，副主任医师
路俊锋，复旦大学附属华山医院神经外科，副主任医师
陆蓉蓉，复旦大学附属华山医院，副主任医师
杨雨潇，浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心，研究员
张明明，南方科技大学脑-机器人康复技术实验室，副研究员
陈 勋，中国科学技术大学电子工程与信息科学系，教授
刘佳男，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心，研究员
许凯亮，复旦大学生物医学工程中心，研究员
宋恩名，复旦大学光电研究院，青年研究员

目 录

1. 前沿科研进展.....	9
1.1 脑机接口领域前沿进展.....	9
1.1.1 脑机接口与神经调控.....	9
1.1.2 国内外研究进展.....	12
1.2 脑机交互神经调控进展.....	19
1.2.1 技术原理.....	19
1.2.2 现状分析.....	26
1.3 脑机交互神经调控的医疗应用前沿进展.....	27
1.3.1 闭环 TMS 的医疗应用.....	27
1.3.2 闭环 DBS 的医疗应用.....	28
1.3.3 闭环 SCS 技术的医疗应用.....	30
2. 核心技术进展.....	34
2.1 电极.....	34
2.1.1 硬性电极.....	34
2.1.2 柔性电极.....	36
2.2 算法.....	40
2.2.1 神经信息解码算法.....	40
2.2.2 神经调控响应建模.....	43
2.2.3 闭环神经调控策略.....	48
2.3 芯片.....	53
2.3.1 脑机交互芯片功能需求.....	53
2.3.3 脑机交互芯片近期进展.....	54
2.4 系统集成技术.....	58
2.4.1 面向治疗的植入式神经调控系统.....	58
2.4.2 面向科研的脑机交互神经调控系统.....	61
2.4.3 脑与认知融合跨时空尺度脑机交互神经调控系统.....	64
3. 神经伦理学进展.....	69
3.1 临床治疗领域神经调控的伦理问题.....	71
3.1.1 安全性和有效性.....	71
3.1.2 知情同意.....	72
3.1.3 人格同一性与真实性.....	73
3.2 大众应用领域神经调控的伦理问题.....	74

3.2.1 脑隐私保护.....	74
3.2.2 决策自主权.....	75
3.2.3 责任归属.....	75
3.2.4 分配正义.....	76
3.3 神经调控与人类增强的未来伦理思考.....	76
3.3.1 关于神经调控增强的伦理视角.....	77
3.3.2 后人类增强的伦理问题.....	77
4. 产业化进展.....	79
4.1 脑机接口技术的产业现状.....	79
4.1.1 脑机接口技术行业市场规模巨大.....	79
4.1.2 行业融资集中于早期爆发.....	81
4.1.3 国内非侵入式技术企业融资数目占主导.....	82
4.1.4 科研机构与产业资本合作促进技术孵化.....	83
4.2 脑机接口技术在医疗健康领域的应用.....	85
4.2.1 神经疾病诊疗领域.....	85
4.2.2 精神疾病诊疗领域.....	90
4.2.3 肢体运动障碍领域.....	92
4.2.4 感觉缺陷诊疗领域.....	95
4.3 脑机接口技术应用案例.....	97
案例一：Synchron 开发血管内神经感知解决方案.....	97
案例二：博睿康微创植入闭环脑机接口系统.....	98
5. 总结与展望.....	100
5.1 前沿科研展望.....	100
5.2 创新技术发展展望.....	101
5.3 跨领域交叉学科合作展望.....	103
附录一、脑机交互神经调控领域前沿进展研讨会.....	119
附录二、上海市神经科学学会神经调控分会.....	124

图表目录

图 1: 脑机接口技术的系统组成	10
图 2: 不同的检测大脑电活动方式	11
图 3: 脑机接口论文的数量分布	12
图 4: 脑机接口专利家族的最早申请年分布	14
图 5: 专利技术概念聚类	17
图 6: TMS 技术示意图	20
图 7: TES 技术示意图	21
图 8: 经颅聚焦超声技术示意图	22
图 9: 无创外周肌肉神经电刺激技术示意图	23
图 10: 深部脑刺激示意图	24
图 11: 脊髓刺激示意图	25
图 12: 迷走神经刺激示意图	26
图 13: 闭环 TMS 技术示意图	27
图 14: 闭环深部脑刺激技术示意图	28
图 15: 支持日常生活活动的脊髓刺激神经调控系统	32
图 16: 清华大学与品驰医疗合作开发的 SCS 系统	33
图 17: 典型的硬性电极	35
图 18: 典型的柔性电极	37
图 19: 超大规模、高时空精度、高稳定柔性电极的代表成果	39
图 20: 帕金森病症状相关的频域信息特征	42
图 21: 基于神经网络的神经信息解码框架	43
图 22: 帕金森病基底节环路模型	45
图 23: 帕金森病基底节神经活动模拟结果	46
图 24: 动态输入输出模型	47
图 25: 基于生成对抗网络的大脑对电刺激响应模型	47
图 26: 基于手部震颤反馈的闭环电刺激策略	48
图 27: 基于神经信号反馈的闭环电刺激策略	49
图 28: 外周-中枢双闭环的调控策略	51
图 29: 基于机器学习的闭环电刺激策略	52
图 30: 个性化闭环电刺激治疗难治性抑郁	52
图 31: 神经交互界面的神经信息感知、计算与调控的系统架构	55
图 32: 预测动物的运动与“意念乒乓球”(Mind Pong)	55
图 33: Neuopixels 高通量数据采集解决方案	56
图 34: 具有 64 通道同步记录与刺激的神经调控芯片	56
图 35: 具有无线供电、双向数据传输的癫痫控制集成芯片	57
图 36: “微珠”的显微图	57

图 37: 具有神经记录、电刺激、光刺激的三模态片上系统	58
图 38: NeuroPace 公司 RNS 系统	59
图 39: 美敦力公司 RC+S 植入式神经感知与刺激系统	59
图 40: 品驰公司高场强核磁兼容电极以及延伸导线	60
图 41: 品驰公司 AI+ MRI 兼容的蓝牙可感知 DBS 系统	61
图 42: 博洛尼亚大学研发的便携式 DBS 系统	62
图 43: 加州伯克利大学研发的微型去伪迹闭环神经调控设备	63
图 44: 意大利微电子所研发的掌上 DBS 调控设备	63
图 45: 加州大学洛杉矶分校研发的移动 DBS 记录和刺激平台 Mo-DBRS	64
图 46: 脑与认知融合脑机交互神经调控框架	64
图 47: 脑与认知融合脑机交互神经调控系统	66
表 1: 涉及人的健康相关研究国际伦理准则	69
图 48: 国际电子电子工程师学会面向负责任神经科技发展建设神经伦理学框架	70
图 50: 全球脑机接口市场规模及预测	80
图 51: 2020 年全球脑机接口市场规模细分	81
图 52: 国内 BCI 企业融资事件数	82
图 53: 国内 BCI 企业融资轮次分布	82
图 54: 国内 BCI 融资企业数	83
表 2: 国内部分脑机接口企业列表	83
图 55: 超低频经颅直流电刺激提升注意力水平	87
图 56: 认知行为调控改善情绪和睡眠质量研究	90
图 57: 经颅直流电刺激与药物联合使用提升难治性抑郁症疗效	92
图 58: 脑机接口上下肢康复机器人	94
图 59: Strentrode BCI 血管内运动神经假体系统示意	98
图 60: 无线微创植入脑机接口 NEO 系统	99
图 61: 脑机交互神经调控技术发展路线图	101
图 62: 脑机交互神经调控的跨学科融合研究需求	104
图 63: 神经调控机制、技术与临床研究实验平台	104
图 64: 脑功能影像、神经调控及心理行为量化实验平台	105
图 65: 构建数字大脑实验平台, 实现大脑编程	106
图 66: 脑机交互神经调控交叉合作领域布局	106

缩略词表

缩略词	英文全称	中文全称
BCI	Brain computer interface	脑机接口
EEG	Electroencephalogram	头皮脑电信号
ECoG	Electrocorticography	皮层脑电信号
LFP	Local field potential	局部场电位
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation	经颅磁刺激
TES	Transcranial Electric Stimulation	经颅电刺激
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation	经颅直流电刺激
tRNS	Transcranial Random Noise Stimulation	经颅随机噪声刺激
tACS	Transcranial Alternating Current Stimulation	经颅交流电刺激
DBS	Deep brain stimulation	深部脑刺激
SCS	Spinal cord stimulation	脊髓刺激
VNS	Vagus nerve stimulation	迷走神经刺激
RNS	Responsive Neurostimulation System	反应性神经电刺激

1. 前沿科研进展

1.1 脑机接口领域前沿进展

1.1.1 脑机接口与神经调控

随着脑机接口（Brain computer interface, BCI）的发展，其定义和范畴也不断充实和扩展。脑机接口不仅仅实现了大脑向外部的直接信息输出，也通过电、磁、光、声等形式的刺激向大脑实现了信息输入^{1,2}。因此，脑机接口是在生物脑与智能机器之间建立信息交流的直接通道，既可以解读脑部信号、控制外部设备，也可以将信息编码输入大脑，实现替代、修复、增强或改善脑功能的作用，以实现大脑与智能机器的双向交互、协同工作及功能融合。

脑机接口的原理基础是脑科学³。大脑中枢神经元膜电位的变化会产生锋电位或动作电位，并且神经细胞突触间传递的离子移动会产生场电位。可以利用传感器采集并放大这些神经电生理信号，例如在不同位置和深度采集场电位，可以收集到头皮脑电信号（Electroencephalogram, EEG）、皮层脑电信号（Electrocorticography, ECoG）、神经元动作电位（Spikes）以及局部场电位（Local field potential, LFP）的信息。另一方面，通过神经元和神经突触发挥意识、思维和记忆等大脑功能，其功能的分区对应于人体不同器官和肢体功能，负责感知觉、运动、注意、记忆、认知、语言、思维、情绪等各种功能，以上这些脑功能可以通过神经电生理信号进行编码。脑机接口技术正是通过采集这些不同脑功能区位置与不同深度的电信号，并利用预处理、特征提取和模式识别，从而实现大脑活动状态或意图的解码，并可以把大脑活动状态、解码结果、与外界通信或控制结果反馈给用户，进而调节其大脑活动以获得更好的性能。因此，脑机接口系统主要由大脑、脑信号采集、脑信号处理与解码、控制接口、机器人等外设和神经反馈构成，如图1所示。

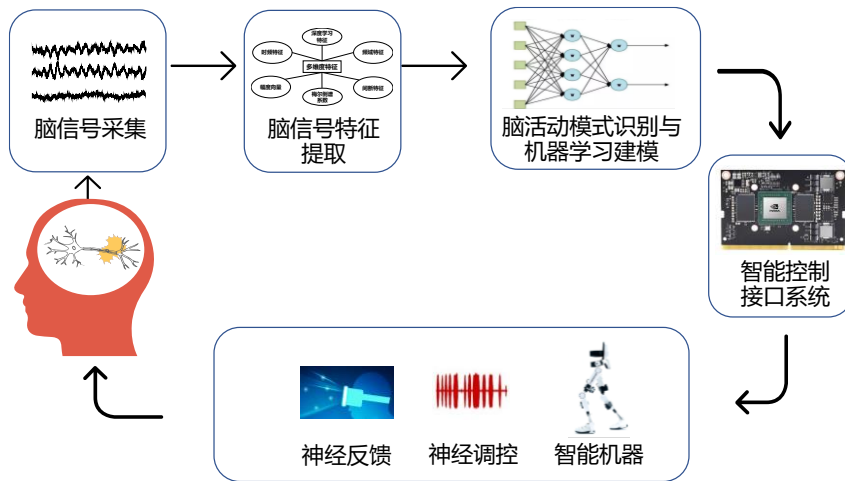


图 1：脑机接口技术的系统组成

(1) 大脑

大脑是脑机接口系统中产生脑信号的大脑或中枢神经系统，是 BCI 系统必不可少最复杂、最活跃、高度自适应的子系统。BCI 的操控者就是大脑，同时大脑本身也是驱动 BCI 的信号源。因此，BCI 系统是最典型的人在环路的系统（人机闭环系统），其设计和评价需要以大脑活动为中心，考虑到 BCI 的人因工程²

(2) 脑信号采集

脑信号采集是脑机接口系统的重要组成部分，是其实用化的瓶颈之一，采集到高质量的脑信号至关重要。采集大脑活动的方法有多种，原则上均可为 BCI 系统提供输入信号，这些方法中包括 EEG、ECoG、Spikes，如图 2 所示。ECoG 和 Spikes 是侵入式采集电信号的方法，虽然具有较高的空间分辨率、良好的信噪比和更宽的频带，但目前这类 BCI 仍面临着几个难题：有创带来的安全性问题、难以获得长期稳定的记录、需要相关医护人员长时间连续地观察。与 ECoG 和 Spikes 相比，EEG 是从头皮无创记录的，具有安全、易于采集和价格低廉的特点。

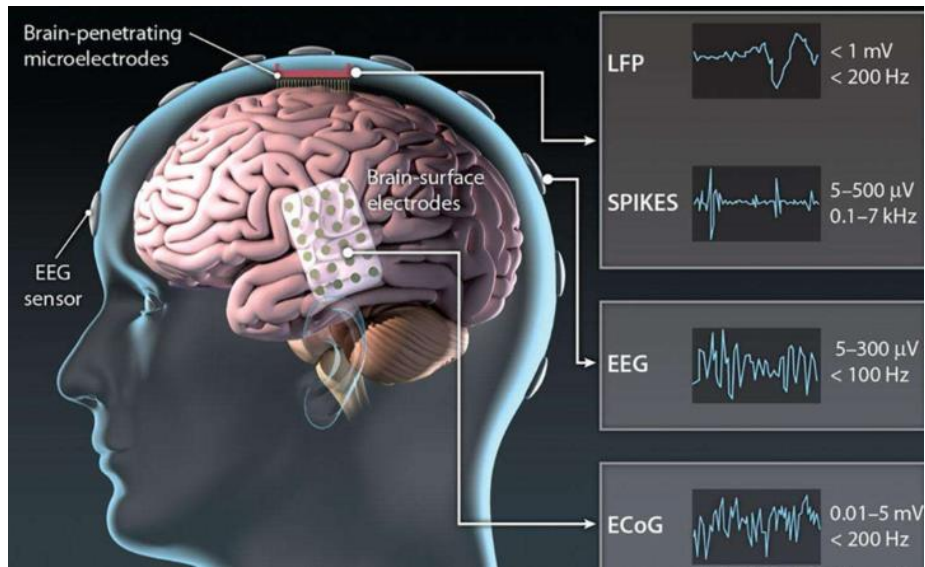


图 2：不同的检测大脑电活动方式

(3) 脑信号处理和解码

脑信号中通常包含多种噪声，例如与脑功能无关的神经信号、工频干扰、眼电和肌电伪迹等，这会在一定程度上降低信号的质量，为此需要对脑信号进行预处理以剔除伪迹并提高信噪比。脑信号预处理后，通常根据特定的 BCI 范式所设计的脑功能任务相关的神经信号规律来提取特征。提取到可分性好的的脑信号特征之后，可以采用先进的模式识别技术或机器学习算法训练分类模型。值得注意的是，由于个体之间的个体差异，实用的 BCI 往往需要个性化定制特征提取和解码模型。

(4) 控制接口

根据具体的通信或控制应用要求，控制接口把上述解码的用户意图所表征的逻辑控制信号转换为语义控制信号，并由语义控制信号转化为物理控制信号⁴。

(5) 机器人等外部设备

与脑机接口通信或可控制的外部设备是多种多样的，视具体的应用而不同，可以是计算机系统（操作其字符输入/光标移动等），也可以是机器系统（如康复机器人、神经假肢和轮椅等）。

(6) 神经调控与神经反馈

神经调控与神经反馈是脑机接口的重要组成部分，是实现双向脑机交互的关键技术。应用光声电磁等物理手段可以直接对大脑活动进行调控，亦可应用条件反射和人脑可塑性通过神经反馈把用户的脑活动特征、解码结果以及与外设通信

或控制的结果以视觉、听觉或触觉等方式反馈给用户，以调整用户的心理活动，从而调节用户的脑活动，最终实现信息的双向脑机交互⁵。

1.1.2 国内外研究进展

(1) 研究历程

关于脑机接口的研究正式起步于 20 世纪 70 年代。从 1973 年至 2021 年，根据脑机接口相关的学术论文发表量（图 3）以及专利申请量，可将其研究历程划分为四个阶段：萌芽、加速、爆发、稳定应用。

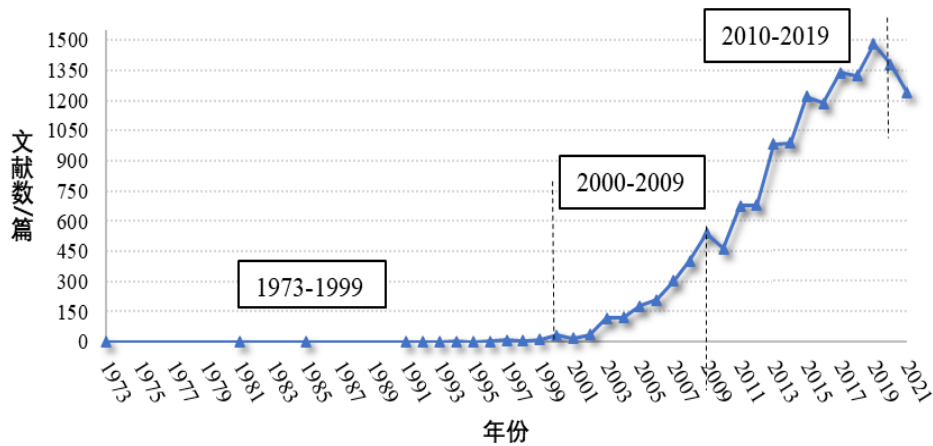


图 3：脑机接口论文的数量分布

第一阶段：1973-1999 年，萌芽阶段

1973 年学术论文中首次提出了脑机接口概念后，该主题的研究并没有马上引起科学界的关注，20 世纪 70、80 年代发表的论文只有寥寥数篇，主要是受制于计算机科学、神经生物学的发展，而 BCI 仍然只能是一种科学设想，并没有显著进展。到了 90 年代，该主题的研究开始稳定发展，研究者主要关注 EEG 的深入分析，以及通过 EEG 帮助严重运动障碍患者与环境或计算机进行通信和交互，例如基于 EEG 的光标控制 BCI⁶。综合而言，BCI 研究的萌芽阶段提出的科学设想，都已经成为了后续 BCI 研究的主要内容和主要方向。

第二阶段：2000-2009 年，加速阶段

21 世纪，脑机接口的研究开始迅猛发力，论文数量呈现显著上升态势。从 2000 年的 34 篇增长至 2009 年的 541 篇。相比于第一阶段只有零星或少数的研究者而言，2000—2009 年，BCI 已经稳定成为一个科学研究主题，并且越来越多不同学科的研究者参与其中。

第一阶段主要研究方向是工程、神经科学、计算机科学、医学信息学等方向，且以理论探讨为主；第二阶段除了在工程、计算机科学、神经科学方向继续有稳定的研究之外，康复治疗、放射医学影像、通信、自动控制系统、机器人等方向也开始产生不少研究成果。

在这一阶段，我国也开始了有关 BCI 的研究，第一篇相关论文是清华大学研究者在 2001 年发表的一种基于稳态视觉诱发电位的高传输率 BCI 系统研究。此后的分析也可以看出，相比于其他国家，我国稳态视觉诱发电位的 BCI 研究在国际上占比也较大。

第三阶段：2010-2019 年，爆发阶段

这个阶段的发文量经历了 3 次爆发式增长（2010-2011、2012-2013、2014-2015），达到了发文量的顶峰——2019 年的 1482 篇。这十年是脑机接口研究的第一个黄金时期。

2011 年的几篇高被引论文在优化脑机接口实现方式上受到了广泛关注，分别是：运用新型干式泡沫电极⁷、运用近红外光谱⁸、提出更廉价的脑电图方法⁹、开发能保持高空间分辨率的情况下对大脑的大片区域进行采样的新设备¹⁰，这可能是引起爆发式增长的关键。2013 年学者大量关注脑机接口在临床中的应用，如瘫痪患者神经假体控制¹¹、慢性脑卒¹²等。2015 年的高被引论文提出了植入式柔性神经组织的设计与实现¹³，自此侵入式 BCI 的研究开始迅猛发展。2017 年的高被引论文讨论了利用卷积神经网络深度学习深度解码 EEG 的潜力¹⁴，有力推进了 BCI 与人工智能技术的结合，开辟了更广泛的研究方向。2019 年的高被引论文着重关注了 BCI 接口器件的创新设计。有学者指出 BCI 的通道数量限制了其发展，并针对这一问题设计了一款多达 3072 个通道、体积小、精度高的 BCI 系统¹⁵，开启了高通道数、微型级可植入元件 BCI 的大量研究；也有学者从仿生学角度出发，对神经探针做出改进设计¹⁶，为新一代脑机接口的发展提供理论依据。

第四阶段：2020 年之后，稳定应用阶段

2019 年脑机接口相关论文达到 1482 篇的峰值后，2020 年和 2021 年学术论文数量有一定回落，但还是保持在 1200 篇以上的稳定状态。可以说明，脑机接口的现有研究基本稳定，而近两年可能在探索突破性的进展和新方向。

同时结合脑机接口专利的全球申请情况分析（图 4），发现 BCI 技术在 2000 年以前，由于还处于理论和实验室研究的萌芽时期，基本不具有实用性；但是 2001 年以后，随着研究的深入，BCI 首先结合医疗，开始了应用性研究，学术界和产业界也开始了专利布局；到了近十年（2012 年至今），BCI 的专利申请爆炸式增长，可以说明，目前 BCI 的研究开始进入应用爆发期。大学和研究机构、国家、相关企业纷纷投入 BCI 技术的应用开发、市场布局、产业化等方面，重点应用也扩展到智能医疗、脑科学、人工智能等多个产业。

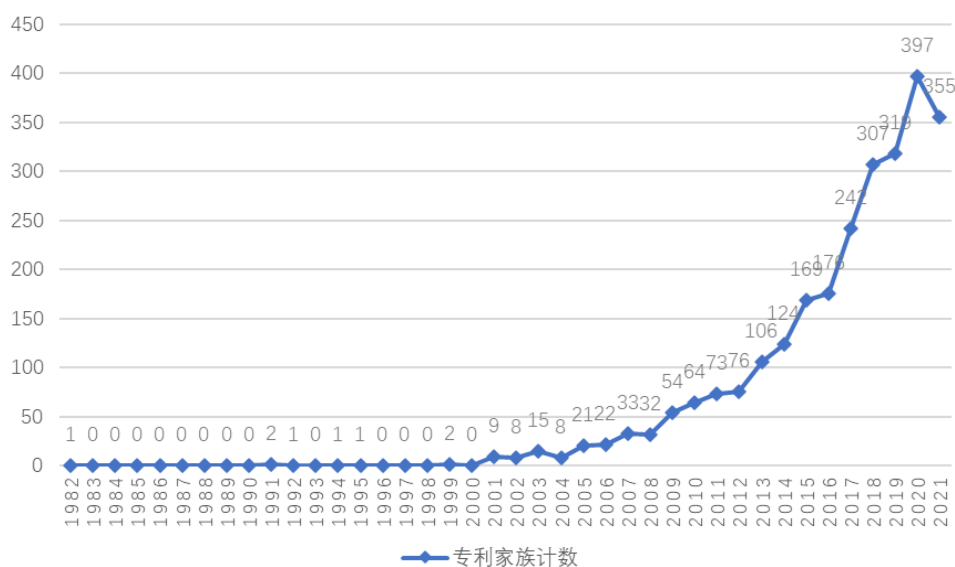


图 4：脑机接口专利家族的最早申请年分布

(2) 国内外研究现状

近五年来，中、美两国的发文量相比于其他国家而言遥遥领先，而中国也已经成为排名第一的国家，进一步验证了中国的脑机接口研究热点仍然在持续。

中国的优势研究领域较为集中，主要是在工程学、计算机科学等方向。具体而言，研究集中在对 BCI 实现方式的优化和创新，例如对具有高沟通率 BCI 的研究¹⁷、对 P300 与稳态视觉诱发电位相结合的 BCI 系统的研究都引起了广泛关注¹⁸。此外，中国还较为关注 BCI 在识别人脑状态及情绪中的应用，并在检测驾驶员是否疲劳¹⁹、意识障碍患者的情绪²⁰识别等方面进行了实践。其中，中国科学院和清华大学近年的研究侧重于基于稳态视觉诱发电位的 BCI 的实现原理与应用。中日两国在脑机接口方面的合作研究成果显著，在理论方面具有突出贡献，尤其是 Zhang Yu 等人发表的多篇有关对 BCI 分类改进等系列文章，提出了在解码事件相关电位分类中引入 ALSDA 方法²¹、在脑电图分类中引入稀疏贝叶斯方

法²²等。

近年来，复旦大学致力于打造张江脑与类脑智能国际创新中心，现已经建立起大数据分析技术软件框架平台、人机交互移动边缘实时计算平台、脑机交互神经调控技术平台，面向帕金森病、脑卒中、疼痛、睡眠和抑郁，开展数字疗法、神经电子药物、智能闭环神经调控与康复等领域的机制研究、技术创新和设备研发。为发挥上海在脑科学领域的科研优势与人才汇集优势，上海市神经科学学会专门成立了神经调控分会，汇集了上海地区二十余家科研院所、临床医院、创新企业资源，聚焦神经调控技术研发与调控机制探索，以推动脑科学研究和先进技术革新，发展脑功能健康保护、脑疾病治疗与康复新方法。成员机构在脑机交互神经调控方面，积极开展项目覆盖用于交互式 BCI 的软性电极、核磁兼容的植入电极、植入式纳米材料研发；脑机接口芯片研发，交互式神经调控系统、数字大脑调控系统等集成系统平台研发；以及智能深部脑刺激、闭环神经刺激、植入式神经视觉假体等应用转化系统研发。

美国在脑机接口领域的研究起步较早，理论方面已趋于成熟。该国的研究多集中在基础领域，但该国在应用方面的研究相比其他国家也涉猎更深更广，包括对脑机接口各种类型、实现方式的探索，以及脑电图这一信号平台的应用。理论研究的代表机构是加州大学，该机构学者尤其重视改进 BCI 的相关技术，例如对可穿戴干式脑电图设备实时神经成像的研究²³、对用于增强稳态视觉诱发电位检测的新型数据驱动空间滤波法的研究等。应用研究的代表机构则是宾夕法尼亚联邦高等教育系统（以匹兹堡大学为主），早在 2013 年，学者已经在“瘫痪患者通过脑机接口实现假体控制”方面取得了突破性研究成果。近年来，强化感知交互技术成为新的脑机接口研究方向。2020 年，巴泰尔科研中心和俄亥俄州立大学韦克斯纳医学中心的研究团队在《细胞》上发文，研究团队成功利用 BCI 系统帮由脊髓损伤导致的瘫痪患者恢复了手部触觉，引起了业界轰动。这项技术能捕捉到人所无法感知的微弱神经信号，并通过发回受试者大脑的人工感觉反馈来增强这些信号，从而极大地优化受试者的运动功能²⁴。2021 年匹兹堡大学的研究人员在《科学》杂志发文，研究团队开发了一套可实现感觉反馈的机器人假肢系统，当用户使用该系统抓取物品时，运动皮层植入物感受到大脑内的神经信号，进而控制假肢完成相关运动，同时假肢上的触觉传感器可以将触觉通过脑机接口反馈

给用户的大脑，形成真实的“触觉”²⁵。

值得注意的是，美国在“康复治疗”这一研究方向上的发文量远超其他国家，说明美国已将 BCI 应用于医学治疗中，并且有显著的研究成果。然而，中国在“康复治疗”领域的发文量偏低，说明中国的研究仍然处于理论研究阶段，离医疗应用还有一定距离，这也侧面印证了中国在脑机接口领域的研究还处在发展上升期。“康复治疗”这一领域很可能是脑机接口研究的前沿方向，中国应该重点关注该领域。

德国的研究重点在于将脑机接口应用于疾病治疗，例如慢性脑卒中患者的运动功能改善¹²和瘫痪患者的意识沟通²⁶。从关键词词频来看，图宾根大学的研究侧重于神经科学领域，并且已经将成果大量应用于临床试验，另外在心理学领域的涉猎程度也相对较高。柏林工业大学比较重视对新理论、新方法探讨，例如开发用于解码事件相关电位的新框架²⁷、对多元神经影像学中线性模型权重向量的解释。

日本的重要研究多是与他国机构合作完成的，尤其是和中国学者合作。从关键词词频来看，日本脑机接口研究中最多的文献产出于神经科学领域，其次是工程学、计算机科学领域。而韩国则侧重于研究基于近红外光谱和功能近红外光谱的脑机接口。

(3) 技术创新热点领域

基于 2618 篇的专利分析发现（图 5），脑机接口的技术创新主要集中在以下 8 个热点领域，其中神经信号分析算法及应用正在成为技术创新核心竞争领域。

- 关于神经信号自身的研究：理解、机器学习、存储介质、神经网络等；
- 关于神经信号采集技术的研究：神经信号放大、电极帽、虚拟现实、刺激频率等；
- 关于神经信号特征提取技术的研究：预处理、分类训练、识别、运动想象、特征向量等；
- 关于脑机接口主要技术的研究：视觉刺激、大脑皮层、数据库、信号处理等；
- 关于指令控制技术的研究：指令控制、视觉诱发电位、机器人、蓝牙、稳态等；

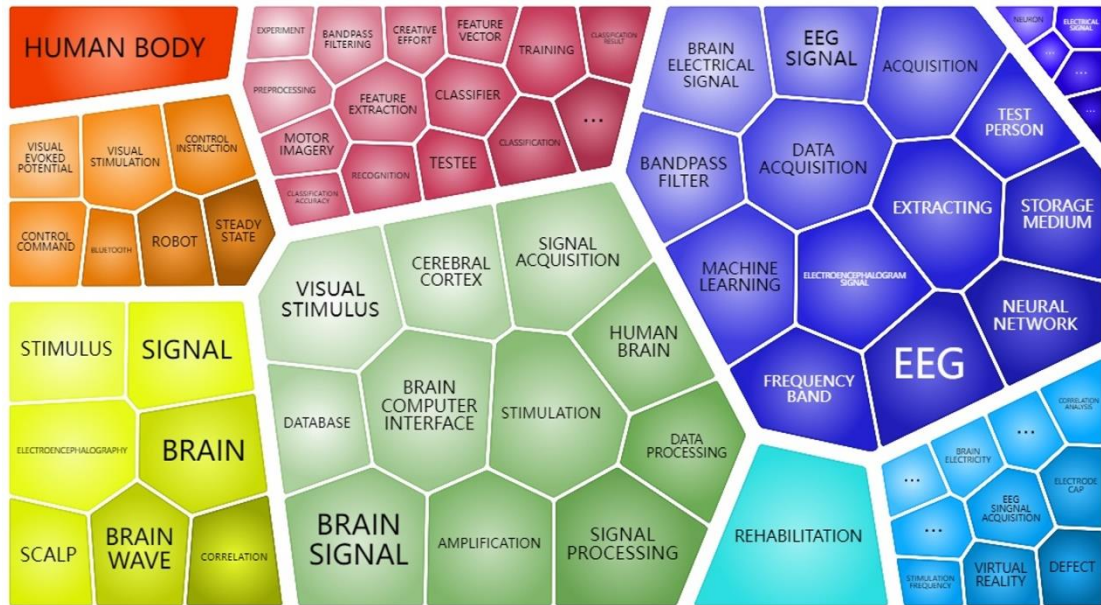


图 5：专利技术概念聚类

- 关于无线通信技术的研宄：神经元、神经信号、无线传输、电极等；
- 关于康复治疗应用的研宄：康复训练与评估、康复装置与系统、辅助机器人等；
- 关于人体和人脑其他应用的研宄：基于人脑、头皮、四肢、躯干的运动想象、意图识别等；

(4) 国内外前沿布局

脑科学的研究是脑机接口技术突破的基础。脑机接口涉及的神经信号编解码、脑机接口范式、记录刺激位点等关键问题均需要脑科学研究的支撑。世界范围内多个国家均发布了各自的脑计划。

美国政府于 1989 年率先提出全国性的脑科学计划，并把 20 世纪最后 10 年命名为“脑的 10 年”。美国脑计划中的研究重点为建立大脑结构图谱、研发大规模神经网络电活动记录和调控工具、了解神经元活动与个体行为的联系、解析人脑成像基本机制、建立人脑数据采集的机制，上述研究领域与脑机接口技术息息相关，或依赖脑机接口设备采集信息，或作为脑机接口技术的研究内容。

2016 年，美国国家卫生研究院宣布第三轮支持“通过推进创新神经元技术开展大脑研究”计划的研究资助项目，其中创建基于微小电传感器的神经末梢系统无线记录大脑活动以改善中风患者的康复技术也同样涉及 BCI 技术。美国军方尤为重视脑机接口的创新研究及医疗、军事应用，如启动“可靠神经接口技术”“革命性假肢”“基于系统的神经技术新兴疗法”“手部本体感受和触感界面”“下

一代非手术神经技术”“智能神经接口”等几十个神经项目，旨在探索神经控制和恢复、脑机接口与外骨骼机器人、无人机、无人车等设备的联用等，以研发医疗救治和康复新途径、增强和开拓脑功能和人体效能、拓展训练方式和作战环境。

欧盟的人类脑计划于 2013 年 10 月 1 日启动，这是欧盟委员会未来和新兴技术的旗舰项目，共有 26 个国家的 135 个合作机构参与。这是一个基于超级计算机的为期 10 年的大型科研项目，该计划最初旨在对大脑进行大规模模拟，侧重发展人脑信息和计算技术，收集并分析人脑数据，搭建仿神经计算平台，研究超级计算机技术来模拟脑功能。

我国同样非常重视脑科学与类脑研究，并将其上升为国家战略。中国脑计划——脑科学与类脑科学研究自 2016 年启动，中国“脑计划”分两个方向：以探索大脑秘密、攻克大脑疾病为导向的脑科学研究和以建立和发展人工智能技术为导向的类脑研究。2017 年四部委联合印发《“十三五”国家基础研究专项规划》明确提出了脑与认知、脑机智能、脑的健康三个核心问题。2021 年发布的《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》提出，加强脑科学与类脑研究的科技前沿领域攻关，实施一批具有前瞻性、战略性的国家重大科技项目，包括脑认知原理解析、脑介观神经连接图谱绘制、脑重大疾病机理与干预研究、儿童青少年脑智发育，类脑计算与脑机融合技术研发。综上，目前我国的布局可用“一体两翼”来概括，即以研究脑认知的神经原理为“主体”，其中又以绘制脑功能联结图谱为重点，而研发脑重大疾病诊治新手段和脑机智能新技术为“两翼”。作为“一体两翼”布局的其中“一翼”，脑机智能的关键技术研发和产业发展备受重视。

上海是全国最早提出以计算神经科学为桥梁开展脑与类脑交叉研究的地方脑计划的城市。2014 年底开始酝酿，2015 年 3 月启动第一个基础研究预研项目。2015 年 5 月上海市发布全球有影响力科技创新中心建设二十二条，将脑科学与人工智能列为重大基础工程之首。2018 年 12 月，“脑与类脑智能基础转化应用研究”市级重大专项启动实施，随之启动的还有“全脑神经联结图谱与克隆猴模型计划”等相关专项，2022 年启动“脑机接口关键技术与核心器件”重大专项。

2022 年 10 月份，上海印发《上海打造未来产业创新高地发展壮大未来产业集群行动方案》，将脑机接口作为未来健康产业集群的发展方向之一。《方案》提

出加速非侵入式脑机接口技术、脑机融合技术、类脑芯片技术、大脑计算神经模型等领域突破；加强脑工程学、脑神经信息学、人工神经网络等基础研究，推动类脑芯片、类脑微纳光电器件、类脑计算机、神经接口、智能假体等研发创新；探索脑机接口技术在肢体运动障碍、慢性意识障碍、精神疾病等医疗康复领域的应用；在上海构建脑机接口领域“社会与产业需求-前沿科学研究-核心关键技术-医疗健康应用-技术转移转化”的创新研发全链条，打造交叉学科人才集聚高地。

1.2 脑机交互神经调控进展

1.2.1 技术原理

神经调控技术利用侵入性或非侵入性技术，采用电、磁、光、超声等物理手段，对中枢神经系统、周围神经系统和自主神经系统邻近或远隔部位的神经元或神经网络信号的转导发挥兴奋、抑制或调解的作用，从而改善患者生活质量，提高患者神经功能的技术²⁸。脑机交互神经调控即大脑与机器之间借助脑机接口进行双向的信息传递，实现双向脑机交互的关键技术，这种动态交互过程的结果是对脑功能进行精准化与精细化调节，旨在实现疾病特异性与症状特异性的（即“对症下药”）神经电子药物治疗方案。

随着人口老龄化进程的加快、生活竞争压力的增加及环境因素的变化，神经系统退行性疾病、药物难治性癫痫、疼痛及精神疾病等脑功能性疾病患者人数剧增，全球数亿人口受累。据世界卫生组织及 2019 全球疾病负担研究统计，全球痴呆患者约 5500 万，帕金森病患者超过 600 万，癫痫患者约 5000 万，抑郁症高达 3.5 亿，而慢性疼痛甚至影响了全球 30% 的人口。

脑功能性疾病已成为全球主要的致残和致死原因之一，不仅给个人、家庭、社会带来了沉重的负担，其治疗和机制研究也是巨大的科学难题。在脑功能性疾病给全球带来严重负担的背景下，借助于神经科学和脑机接口技术的进步，脑机交互神经调控成为国际学术和应用研究的前沿和热点方向，为脑健康干预、脑疾病治疗、脑功能康复提供了突破性的解决方案。

（1）非侵入性脑刺激技术

非侵入性脑刺激是一种新兴的脑部刺激手段，主要利用电流、磁场等技术以无创的方式调节大脑相关功能区的兴奋性，具有操作简单、安全、可靠、有效等

优势，在焦虑、疼痛、帕金森病及精神分裂症等神经精神疾病领域的研究受到广泛关注^{29,30}。已建立的非侵入性脑刺激工具主要包括经颅磁刺激（Transcranial Magnetic Stimulation, TMS）、经颅电刺激（Transcranial Electric Stimulation, TES）、经颅聚焦超声刺激以及感知觉反馈的神经调控等。除了调控中枢神经系统，近年来通过电流或磁场刺激外周神经调控脑功能的手段在临床治疗中也有着积极的研究效果，例如，耳迷走神经刺激与颈动脉窦迷走神经刺激等无创式迷走神经刺激在抑郁、焦虑、癫痫、以及心血管等疾病的治疗^{31,32}中有一定应用。

经颅磁刺激是一种无创脑刺激方法，其中短的大电流脉冲被驱动到由高导电导线制成的磁线圈中（图6）。每个电流脉冲的长度通常约为 100-200 μs ，并在线圈附近感应出强磁场（高达 2 T）。时变磁场（可以是单相或双相）穿透头皮和颅骨，进而在大脑中诱导电场，可以引发或调节神经活动。近年来，已用经颅磁刺激作为精神疾病的治疗选择，例如治疗抵抗性抑郁症或强迫症。虽然经颅磁刺激背后的可塑性诱导机制尚未完全了解，但有证据支持与 N-甲基-D-天冬氨酸介导的长时程增强和长时程抑制类似的机制，可在动物模型中使用电刺激时观察到。高频刺激脉冲的长序列可以触发突触连接强度的增加，而低频脉冲的序列可能导致突触连接的长期减弱³⁰。间歇性 θ -爆破刺激和连续 θ -爆刺激是旨在模仿长时程增强和抑制相关活动模式的 TMS 方案，并且被证明具有类似的促进和抑制作用，这些作用可被 N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂的应用所阻断。

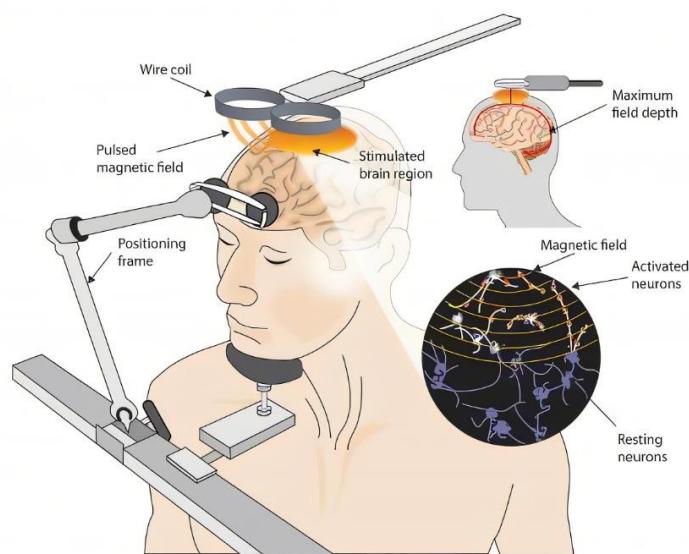


图 6：TMS 技术示意图

经颅电刺激包括直流、随机噪声和交流电刺激，如图 7 所示。经颅直流电刺激（Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS）可以根据附近电极的极性来操纵皮质兴奋性。研究表明，阳极刺激可以去极化，而阴极刺激可以超极化静息膜电位，引起膜电位变化，诱发突触长期可塑性。例如，运动皮层中 γ -氨基丁酸和谷氨酸浓度的变化预测了运动学习对 tDCS 的变化的反应。然而，tDCS 的一些影响，例如运动皮层兴奋性的改变，也可以通过经颅随机噪声刺激（Transcranial Random Noise Stimulation, tRNS）来实现。通过实验证实，研究表明 tRNS 的影响随着钠通道阻滞而改变。一般来说，tDCS 和 tRNS 效应的机制是多方面的和异质的，既锚定在膜电位的动态变化中，也锚定在突触水平的塑性效应中。

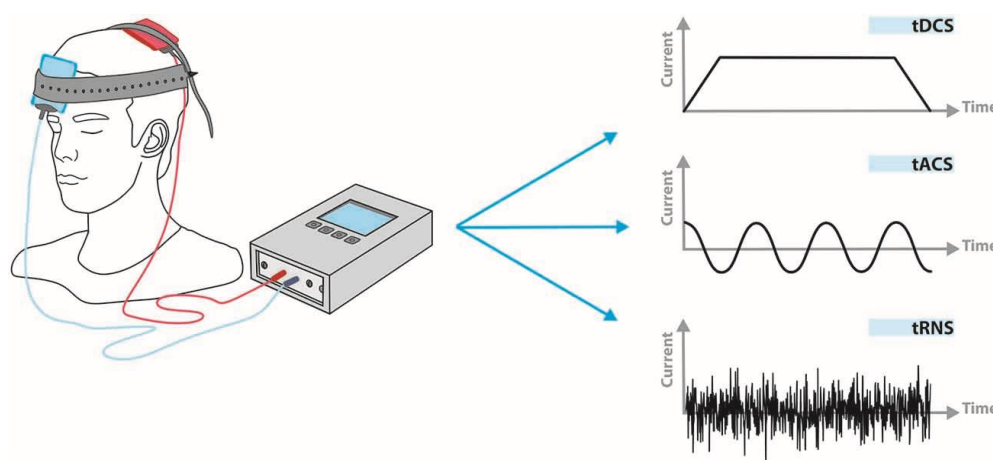


图 7: TES 技术示意图

根据刺激方式可以分为 tDCS、tACS 以及 tRNS

经颅交流电刺激（Transcranial Alternating Current Stimulation, tACS）可以直接与大脑振荡活动相关联。传统上，主要的作用机制归因于夹带和共振。夹带是指内源性脑活动与外部施加的电流的相位锁定，而共振是指当靶向其固有频率时内源性活动幅度的增加。许多动物模型研究已经证实，这些基本原理确实在观察到的 tACS 效应中起着重要作用。例如，麻醉雪貂实验表明 tACS 通过共振效应调节大规模皮质网络活动。此外，对非人灵长类动物的几项研究现在已经证实，tACS 导致神经元尖峰时间与外部施加的电场的相位对齐。在人类研究中，感觉感知取决于施加到初级感觉区域的电场的相位。最近，研究发现了 tACS 影响大脑生理学的另一种机制，即建设性和破坏性干扰，会导致相依赖性增强和抑制正在进行的振荡。此外，tACS 还可用于有目的地调制大规模网络连接。这种范

式被证明有助于研究大规模同步在认知过程(如感知和工作记忆)中的因果关系。

虽然 TMS 和 TES 利用不同电磁原理将电流传递到特定皮质区域,诱导神经元兴奋,但是均存在空间分辨率相对较低(厘米量级)和难以刺激大脑皮层下组织等缺点。近年来,由于经颅聚焦超声具有非侵入性、高渗透性、高空间分辨率(约数毫米)等优势,在神经调控领域受到广泛关注(图 8)。经颅聚焦超声按照强度可分为高强度超声和低强度超声。早期相关研究主要采用高强度超声,高强度聚焦超声可通过热消融和空化效应方式使特定脑区瞬时达到高温($>60^{\circ}\text{C}$),导致组织凝固性坏死、蛋白变性,以永久性损伤方式消除病灶并调节神经网络。目前多数研究认为低强度聚焦超声利用机械效应机制和空化机制等非热机制调节神经元活性。无热效应的低强度聚焦超声可利用超声机械作用即辐射力对生物组织产生机械作用并发生位移,进而激活细胞膜磷脂双分子层中的机械敏感性离子通道,使神经元表现出兴奋状态。低强度聚焦超声现已成为研究动物和人类大脑内神经元活动、脑区功能及其连接的非侵入性方法,近年在治疗癫痫、帕金森病、阿尔茨海默病及抑郁症等中枢神经系统疾病中展现出一定效果。

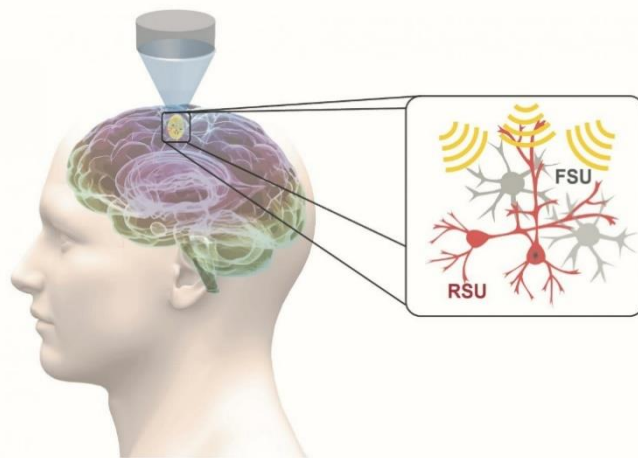


图 8: 经颅聚焦超声技术示意图

基于感知觉反馈的神经调控技术已成为神经调节中另一种广泛应用的方法。其中,外周神经刺激导致靶向神经活动的特定和持续变化,在重新绘制大脑功能图中扮演了核心角色。神经肌肉电刺激可以利用低频脉冲电流刺激特定神经或肌肉而引起肌肉收缩,同时带来刺激肌群对大脑的传入输入³³(图 9)。神经肌肉电刺激所刺激的肌肉在解剖上和生理上一般应具备完整的外周神经支配,只是失去

了应有的收缩功能或失去了中枢神经的支配（如脊髓或脑损伤等）。神经肌肉电刺激目前已经作为一种常规手段应用于各类运动和感觉障碍的康复干预，并且已与 BCI 技术相结合，加强大脑运动命令与外周效应器传入信号的汇聚，从而增强瘫痪患者的上肢功能。

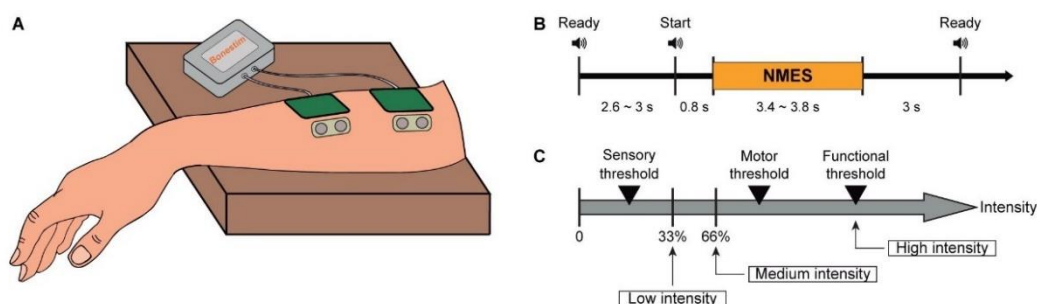


图 9：无创外周肌肉神经电刺激技术示意图

(2) 侵入式神经电刺激

侵入式神经电刺激，根据刺激的部位不同，可分为深部脑刺激（Deep brain stimulation, DBS）、脊髓刺激（Spinal cord stimulation, SCS）、迷走神经刺激（Vagus nerve stimulation, VNS）等。

DBS 是将电极植入脑内特定靶点，并通过电刺激调控特定神经环路的异常神经活动，从而治疗脑功能性疾病的一种神经调控技术³⁴（图 10）。当前 DBS 已被广泛用于涉及运动、边缘系统、认知及记忆环路的各种脑功能性疾病的治疗和机制研究中，如药物难治性癫痫，精神性疾病（重度抑郁症、强迫症、神经性厌食等），慢性疼痛，成瘾性疾病等，并取得了令人鼓舞的初步成果。据统计，迄今全球约有 208,000 台 DBS 设备已被植入用于治疗各种脑功能性疾病，并且以 12,000 台/年的速度持续增长。关于 DBS 的确切作用机制目前尚不清楚，很多理论假设被提出，其中较为流行的观点认为 DBS 可调节神经递质的释放，抑制异常的神经振荡活动，中断异常脑环路，调节异常脑网络，进而改善脑功能性疾病的症状。

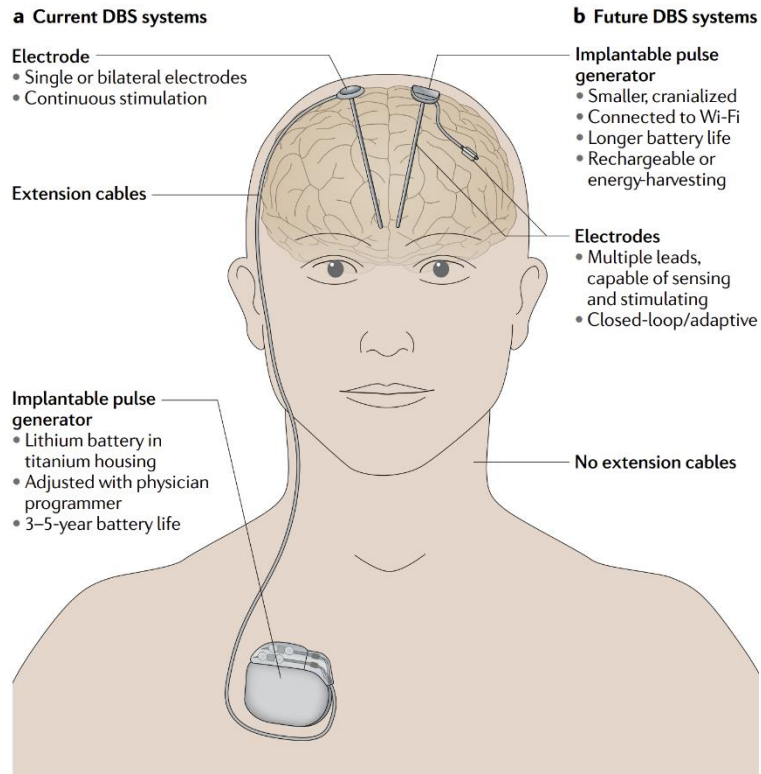


图 10: 深部脑刺激示意图³⁵

SCS 是将电极植入紧邻脊髓后柱的硬脊膜外间隙，通过施加电刺激，以阻断疼痛信号传导的一种神经调控技术³⁶（图 11）。传统 SCS 镇痛的确切机制至今尚未完全阐明，目前认为可能参与的机制有：①激活 $A\beta$ 纤维、兴奋抑制性中间神经元进而关闭脊髓后角神经元的“疼痛闸门”；②调节抑制性神经递质 γ -氨基丁酸、乙酰胆碱、5-羟色胺等的释放；③调节疼痛相关神经环路；④神经功能的重塑作用等。

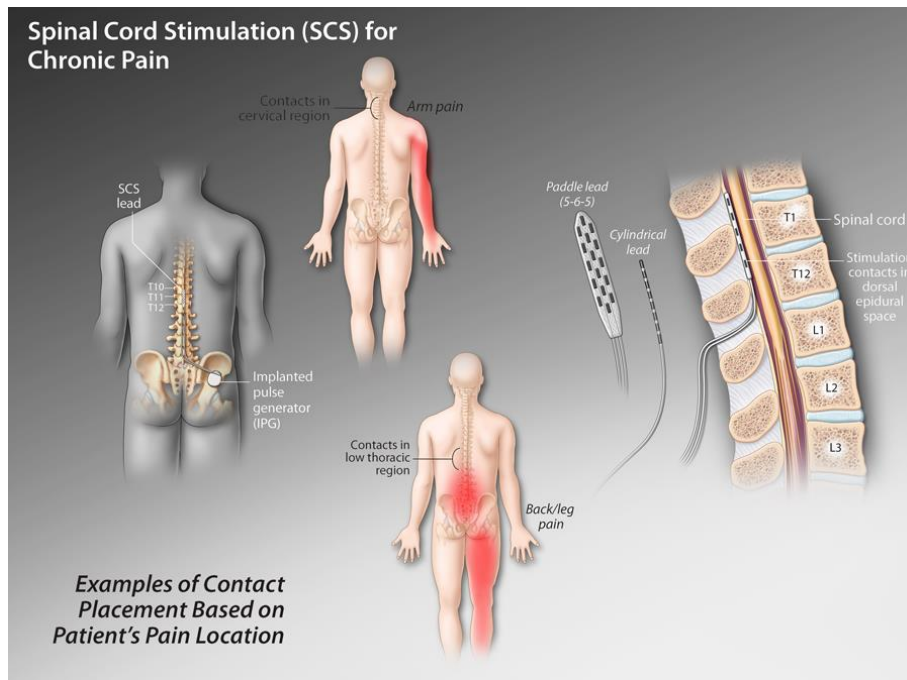


图 11：脊髓刺激示意图

VNS 是将电极缠绕于患者左侧迷走神经主干，通过电刺激迷走神经，以达到调控、治疗脑功能性疾病目的的神经调控技术（图 12）。VNS 应用于临床超过 30 年，其临床疗效和安全性已被反复验证，并分别于 1997 年、2005 年被美国食品药品监督管理局批准用于治疗药物难治性癫痫和抑郁症，迄今全球 VNS 治疗的患者近 20 万例。VNS 作用机制非常复杂，目前认为包括但不限于 VNS 对迷走神经组成的复杂神经-内分泌-免疫网络的急性刺激和长期慢性调节，包括神经活动的去同步化、调节神经递质、神经元重塑、抗炎作用等。近年来，随着 VNS 作用机制研究的不断深入及医学工程技术的不断进步，VNS 的适应范围不断拓宽，从药物难治性癫痫和抑郁症逐渐拓展至心力衰竭、偏头痛、意识障碍、脑卒中、肥胖症等疾病。

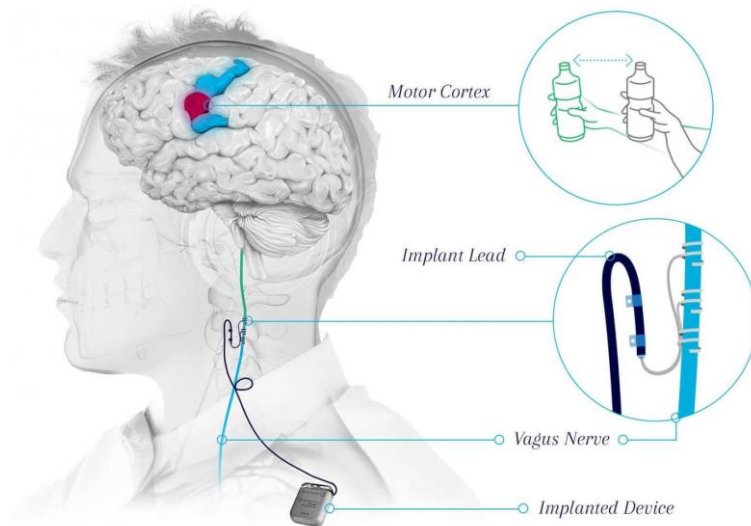


图 12：迷走神经刺激示意图

1.2.2 现状分析

神经调控技术发展至今，技术日趋成熟，其在脑功能性疾病的疗效已得到广泛认可，但同时也存在一些问题。首先，尽管这些技术手段可明显改善运动障碍性疾病、精神疾病等脑功能性疾病的症状，但受限于疾病机制本身的复杂性及既往缺乏有效的研究手段，现有神经调控手段的作用机制至今仍处于探索阶段。特别是对于缺乏空间特异性的无创神经刺激技术，刺激时不但同时激活了非目标区域与目标区域，还会引起混杂的外周效应，如皮肤刺激和/或听觉伪影。因此很难验证目标区域是否参与相关过程，导致低机制特异性。其次，神经调控的最佳靶点仍存在争议，以 DBS 治疗抽动秽语综合征为例，目前除苍白球外，还有丘脑、尾状核、内囊前肢等 7 个靶点核团被报道刺激有效，但对于最优靶点核团尚无统一意见，且不同核团内部又可进一步分为不同的亚区，如何选择、准确定位核团亚区亦存有争议。再者，目前尚缺乏可靠的疗效预测因素，以 VNS 治疗药物难治性癫痫为例，虽然有研究发现心率变异性指标及脑网络功能连接与术后疗效相关，但尚无公认的疗效预测指标。最后，当前程控的方式主要是依据经验，以不断“试错”的方式进行，患者需反复就诊进行程控，尤其是肌张力障碍、抑郁症等需长期慢性刺激才能改善症状的疾病，极其耗时耗力。

随着电刺激设备工艺及程序的不断更新，如可感知设备、3.0T 核磁兼容设备的应用，可以实现术后采集长程高质量脑电信号和刺激状态下的高质量影像数据。神经调控结合神经电生理及脑影像手段，为研究大脑调控的生理基础提供了丰富

的可能性，对深入探索脑功能性疾病的功能网络机制有重要意义。脑功能性疾病机制的揭示，一方面有助于我们探索、选择最佳的刺激靶点，开发脑功能性疾病的新疗法，不断提高神经调控的疗效；另一方面，依据采集的多种神经电生理、脑影像及临床指标，可提取能够反映患者临床状态的疾病特异性生物标志物，以预测疗效，尤其是基于刺激下神经活动的动态响应，利用机器学习及人工智能技术，可以建立刺激-响应关系的学习自适应神经调控模型，实时监测脑功能状态，为闭环刺激提供反馈信号，进而实现神经调控智能化。

此外，人工智能也将有助于优化术后程控模式，在术后 DBS 电极重建的基础上，依据人工智能技术识别模拟不同刺激触点和刺激参数下电极触点周围的电场矢量特性，并结合相应临床症状变化，可以精确预测患者个体化的程控参数，从而实现术后程控智能化。

1.3 脑机交互神经调控的医疗应用前沿进展

1.3.1 闭环 TMS 的医疗应用

闭环 TMS 技术通常使用 EEG 评价脑状态并触发皮层 TMS 刺激。非侵入脑刺激可以与功能定义的大脑网络中的内源性大脑活动进行实时耦合，形成环路式激活。当前常见的 EEG-TMS 闭环范式一般有两种³⁷，如图 13 所示：一种是在静息状态下以 EEG 振荡周期的某个相位状态或由特定频段的频谱功率变化为靶点触发 TMS 刺激；另一种引入任务或外周刺激，通过诱发事件相关电位触发 TMS 刺激。当前闭环 EEG-TMS 范式主要被用来提高脑卒中后患者的康复效果。

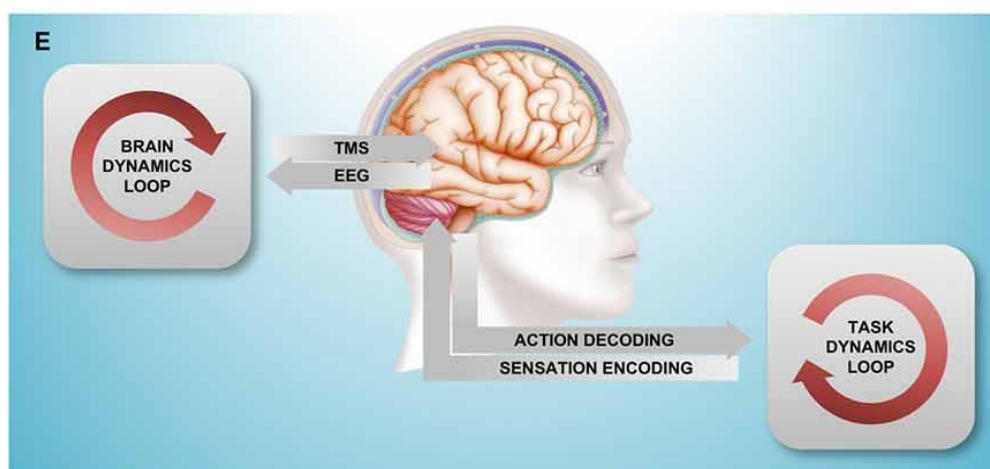


图 13：闭环 TMS 技术示意图

2014 年德国马格德堡大学的 Sergeeva 团队提出了一种任务态 EEG-TMS 范式的设计理念和假设, 开创性地提出对人非侵入式刺激也可以如动物实验中的光遗传实验一般, 将电或磁刺激有针对性地注入到功能相关的特定神经元群中, 并通过在电流或电磁刺激之前使用某种方法, 如专门性任务或特定环路刺激对某些脑区甚至神经元的功能性诱导, 实现某一特定事件相关的脑电反应, 即事件相关电位, 并通过事件相关同步化或去同步化时段的记录, 诱发对应皮层功能区的 TMS 刺激, 从而帮助提高神经可塑性或神经康复效率。

2014 年德国图宾根大学的 Ulf Ziemann 团队在脑卒中患者康复阶段, 通过左侧手部进行运动想象的同时记录右侧感觉运动区 (C4) β 频段 (16-22Hz) 的事件相关去同步化。并在持续记录到超过 200 ms 的事件相关电位时在初级运动皮层触发 110% 静息阈值强度的单脉冲 TMS, 并约 300 次 TMS 刺激后观察到了 M1 皮层运动诱发电位和手部运动投射区的显著增加。

2022 年芬兰阿尔托大学理工学院 Jaakko O. Nieminen 团队为了 EEG-TMS 闭环调控技术中 TMS 触发的最佳方式, 开发了一个自动闭环系统的算法, 在单次 TMS 刺激后根据 EEG 检测大脑神经活动, 反向在线调整 TMS 参数。并在 6 名健康被试中实现了十余次刺激就能自动调整至 EEG 振幅最大化的 TMS 参数。为后续进行 EEG-TMS-EEG 的闭环调控提供了技术支持。

1.3.2 闭环 DBS 的医疗应用

(1) 闭环深部脑刺激治疗帕金森

闭环式深部脑刺激术是近年来基于脑机接口理念发展形成的、主要应用于治疗帕金森病的一种新技术。其在传统深部脑刺激术的基础上监测并分析患者自身神经电生理 (如 β 波等生物学标记), 进而对脉冲发生器的相关参数予以实时调节, 最终实现自适应神经调控。

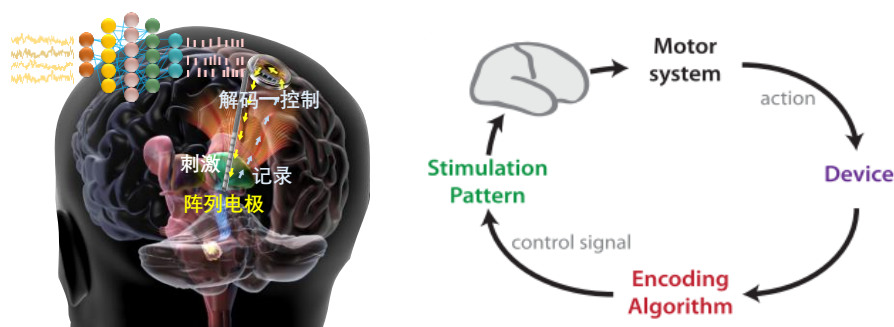


图 14: 闭环深部脑刺激技术示意图

2013 年英国牛津大学 Peter Brown 团队的 Simon Little 等人通过对 8 例帕金森患者做了基于闭环 DBS 的丘脑底核自适应性检测，使用植入式电极直接获取局部场电位信号并用作闭环反馈信号³⁸。基于 3-37Hz 频段 LFP 信号中 β 幅度的阈值做了简单的闭环控制来优化刺激参数，结果表明，相对于无刺激、持续刺激以及随机间歇性刺激，自适应闭环控制的刺激时间缩短 56%，消耗能量降低，并且对症状的减轻更有效。在临床证明帕金森病闭环自适应刺激效果优于传统的开环持续刺激。

2016 年意大利博洛尼亚大学的 Alberto Priori 团队的 Mattia Arlotti 等人开发了一套便携式自适应闭环 DBS 系统用于晚期帕金森病人的局部场电位信号的监测和治疗，并于 2017 年研究了自适应性脑深部刺激对控制帕金森病患者左旋多巴诱发的副作用，2018 年用其开发的自适应闭环 DBS 设备实现了 8 小时的持续监测，2019 年用其对自由活动的帕金森病患者进行 24 小时的丘脑底核振荡信号的监测，首次开发了可长时程监测和刺激的闭环深部脑刺激可穿戴设备，但其设备主要用于记录 2-48 Hz 频段的 LFP β 信号。

今年，我国北京品驰医疗设备有限公司和清华大学合作，使用自主研发的基于局部场电位的闭环 DBS 系统，在北京天坛医院完成了 2 例帕金森病患者的临床试验手术，并在测试和优化闭环控制算法。

(2) 反应性神经电刺激技术治疗癫痫

反应性神经电刺激 (Responsive Neurostimulator System, RNS) 技术，是一种通过监测大脑的早期局灶癫痫样放电，进行直接反应性神经电刺激来抑制癫痫活动的神经调控方法。RNS 是目前唯一采用闭环刺激的神经调控刺激器，通过 EEG 捕捉癫痫脑电信号并针对性提供直接针对癫痫灶提供电刺激，实现全自动化。同时，产品设计上将脉冲发生器由 VNS/DBS 植入的胸口位点移至颅骨，减少皮肤创伤与手术并发症风险。

反应性神经电刺激技术产品由美国 NeuroPace 公司开发。该公司 1997 年年成立，2000 年左右立项 RNS，2013 年产品获美国食品药品监督管理局批准用于治疗药物难治性癫痫。NeuroPace 于 2004 年启动有效性研究，2005 年启动关键性研究，紧接着在长达 9 年的前瞻性研究中持续评估植入 RNS 对患者癫痫发作的改善情况。临床数据显示，9 年内患者整体发作频率中位数从 1 年期减少 44%

发展至 9 年期减少 75%。而在美国食品药品监督管理局真实世界研究中，平均 2.3 年的随访时间结果显示，有 35% 患者癫痫发作频率降低 $\geq 90\%$ 。

目前，除 NeuroPace 外，位于我国杭州的初创企业“佳量医疗”也在开展闭环刺激器产品的研发。据悉，佳量医疗自研的 Epilcure™ 刺激器于今年 3 月在浙江大学第二附属医院完成全亚洲首例刺激器植入，第二例病例也于近日完成手术，且术后临床反馈良好，预计该产品很快将进入临床阶段。

(3) 闭环深部脑刺激治疗疼痛

DBS 是首个被提出用于治疗原发性头痛的神经调控技术，仅适用于药物难治性慢性丛集性头痛。最初的概念是使用高频 DBS 抑制，通过在下丘脑和中脑之间的交界区进行的神经成像研究确定了这一点。然而，刺激产生治疗效果的神经结构仍然存在争议。目前已经确定了几个候选核团，包括中脑灰质、腹侧被盖区和连接下丘脑与三叉神经系统的几个束，以及与伤害性感受和疼痛调制相关的其他脑干核团。尽管还没有适当的研究对 DBS 在不同靶点的结果进行比较，但普遍的共识是，刺激感觉丘脑适用于神经病理性疼痛，而伤害性疼痛对中脑灰质/腹侧被盖区刺激的反应更好。

2021 年，纽约大学医学院的 Zhang 等人设计了一种用于研究和治疗疼痛的闭环式脑机接口³⁹。使用这套系统通过在线采集大鼠前扣带回皮层神经集群锋电位信号，利用无监督的相空间模型算法分析，首次实现了对急慢性疼痛感知信息的准确解码，进而通过光遗传刺激前额叶皮层的锥体神经元，激活自身的疼痛抑制环路，最终实现了对疼痛的实时闭环调控与治疗。该方法形成的 BCI 系统为基于需求的神经调控治疗感觉情感障碍提供了新思路，并可进一步用于伤害感受控制和研究疼痛机制研究。

1.3.3 闭环 SCS 技术的医疗应用

(1) 闭环脊髓电刺激治疗疼痛

疼痛的闭环应用中最多使用的是 SCS 系统，这是一种经美国食品药品监督管理局批准的闭环刺激策略及技术。当观察到有效的刺激参数对患者的姿势产生影响，该技术将根据姿势影响而改变刺激，形成闭环的变化。在美敦力传感器系统中，刺激参数根据植入刺激器中集成的三轴加速度计测量的患者姿势进行自适应调整。有效刺激设置和患者姿势之间的映射以开环方式确定。然后，这种映射

被用来根据患者姿势的变化自动调整刺激,以确保刺激效果全天保持。相比之下,在位于澳大利亚的医疗器械公司 Saluda Medical 开发的 Evoke 脊髓刺激系统中,由脊髓刺激引起的复合动作电位被感知和解释,以实现持续的刺激效果。优选的诱发动作电位幅度是以患者特定的方式确定的,并在每个刺激脉冲之后连续评估。然后自适应地增加或降低刺激强度,以维持背柱纤维的有效募集。

2022 年 1 月, Saluda Medical 在《JAMA Neurology》杂志中公布了其双盲 1 级 Evoke 脊髓刺激随机对照试验的长期结果,该研究开创了脊髓刺激领域的多个第一。研究共筛选了患有慢性、顽固性背部和腿部疼痛的 134 名患者,将患者平均分成两部分,分别提供开环或 Evoke 脊髓刺激系统。双盲试验结果显示:

首先, Evoke 脊髓刺激系统能够更好的缓解疼痛。在服用同等剂量的止痛药的情况下, Evoke 比开环 SCS 在第一年表现出更好的镇痛效果; 89.5% 的 Evoke 患者疼痛缓解明显,在统计学上优于开环 SCS; Evoke 持续两年为患者提供最佳的神经刺激强度,开环 SCS 设备在一年后就基本失效。

其次, Evoke 脊髓刺激系统能提供更高的生活质量。70.9% 的 Evoke 患者情绪得到临床改善; 超过 50% 的 Evoke 患者主动减少甚至不再服用阿片类药物; 76.4% 的 Evoke 患者得到睡眠改善; 85.5% 的 Evoke 患者提升了与健康相关的生活质量。

此外, Evoke 患者几乎在治疗一年后就不再因为需要调节设备参数而回院复诊,极大的减轻了医生和患者的负担。

(2) 闭环脊髓电刺激治疗脊髓损伤

早在 1986 年, Barolat 等在使用脊髓电刺激 SCS 治疗一名脊髓损伤后顽固性痉挛患者时发现,该患者在开启 SCS 后数秒可以恢复左侧股四头肌的随意运动,该运功能够对抗重力,并且在关闭 SCS 后立刻消失。近年来,时空序列 SCS 被应用于脊髓损伤后下肢运动障碍患者的治疗。此项技术可用于模拟正常人体行走时的下肢肌肉活动,在每个行走周期中的各个时段激活不同节段的脊髓后根,使得整个行走周期中下肢双侧屈伸肌肉依序激活,能够在 SCS 开启时恢复患者的行走能力。

随着 SCS 技术的发展, Wagner 等人将闭环脊髓电刺激引入下肢运功障碍的治疗⁴⁰,在 SCS 结合康复运动时对患者的全身运动学、腿部肌电图以及地面反

作用力进行实时记录，并通过无线通信模块实时调节 SCS 的刺激参数（图 14）。该研究中 3 例下肢功能严重或完全缺损的患者在 5 天的训练和参数调整后，即能够借助重力支持和辅助装置在地面上行走，并且能在跑步机上行走 1 小时，期间步数超过 1200 步，距离达到 1.0 公里，且没有出现肌肉疲劳或步态障碍。在 5 个月的康复训练后，3 例患者中的 2 例患者仅需双拐就能在地面行走，另外 1 例患者也可仅在重力支持下在地面行走。此外，闭环 SCS 刺激在社区环境中可以通过穿戴式的加速度传感器调整刺激参数，使得患者能够在室外实现行走和骑特制的三轮车。



图 15: 支持日常生活活动的脊髓刺激神经调控系统⁴⁰

清华大学和北京品驰医疗设备有限公司合作，2021 年在北京清华长庚医院完成了 1 例闭环脊髓电刺激治疗脊髓损伤后截瘫患者的临床试验，经过 1 年多的智能优化调控与针对性康复训练，实现与患者的运动协同，帮助截瘫患者恢复自主运动功能，实现了自主站立和手持助行架的自主行走。



图 16: 清华大学与品驰医疗合作开发的 SCS 系统

(a) SCS 系统帮助截瘫患者重拾行走 (b) 患者自主行走步态分析

2. 核心技术进展

2.1 电极

2.1.1 硬性电极

神经电极一般是直接植入到神经系统中的，它也与神经组织时刻发生着机械角度的交互。硬性电极由于结构坚硬，比较容易直接刺入神经组织，是首先发展起来的神经电极，已经得到了广泛应用。美国犹他大学的 Normann 研究组首先完整描述了一种针对脑皮质电刺激的三维电极阵列结构及其加工方法⁴¹，此后，类似于这种形式的三维神经电极类型都被称为犹他电极阵列（图 16A）。犹他电极阵列通道数多、质量轻、基板薄，尖端易于刺入组织，植入后可以浮于皮层表面而不需要对实验对象进行开颅，因此，犹他电极阵列已经成为商品化的硬性神经微电极阵列的一种主流形式。相对于犹他电极，以平面电极为特色的硅基硬性电极则被称之为密歇根电极（图 16B）。

传统的犹他电极阵列在植入后电极点位于平行于脑皮层的同一平面内，无法对不同深度的脑皮层进行刺激或记录，即空间选择性较低。Branner 等人提出了犹他斜电极阵列（图 16C），电极针长度在该电极阵列平面的一个方向上可以变化（0.5–1.5 mm），而在另一个方向上长度恒定，大幅减少了冗余的神经电极通道，提高了空间选择性。然而，上述犹他斜电极阵列的制备方法会导致电极针不统一，因此 Bhandari 等人通过可变深度切割的加工技术，使得电极尖端构成复杂的曲面形状（图 16D）。为了提高犹他电极阵列的空间分布密度，Wark 等人设计开发了具有 96 个电极通道的高密度犹他电极阵列（图 16E）。然而，这种高密度的电极阵列会在植入时引起电极穿透部位的神经挤压损伤。Shandhi 等人提出了犹他多点电极阵列的概念，即在单个电极针上设计多个记录点以提高电极通道数和空间密度（图 16F）。

除了具有极高加工精度和一致性的硅基犹他电极阵列以外，其它材料也被应用于开发针对特殊需求的犹他电极阵列⁴²。由于光遗传技术的发展和應用，玻璃材料被应用于制作犹他光电极阵列（图 16G）。Mc Alinden 等人设计了 181 通道的可寻址多位点微型 LED 光电阵列（图 16H）。另外，类似于硅基犹他电极阵列

制备的加工方法，也可以加工得到金属基电极阵列（图 16I）。Saleh 等人开发了针对生物电子设备的 3D 纳米打印系统，得到了纳米打印电极阵列（图 16J），可以实现有针对性地大规模的大脑神经活动电记录。

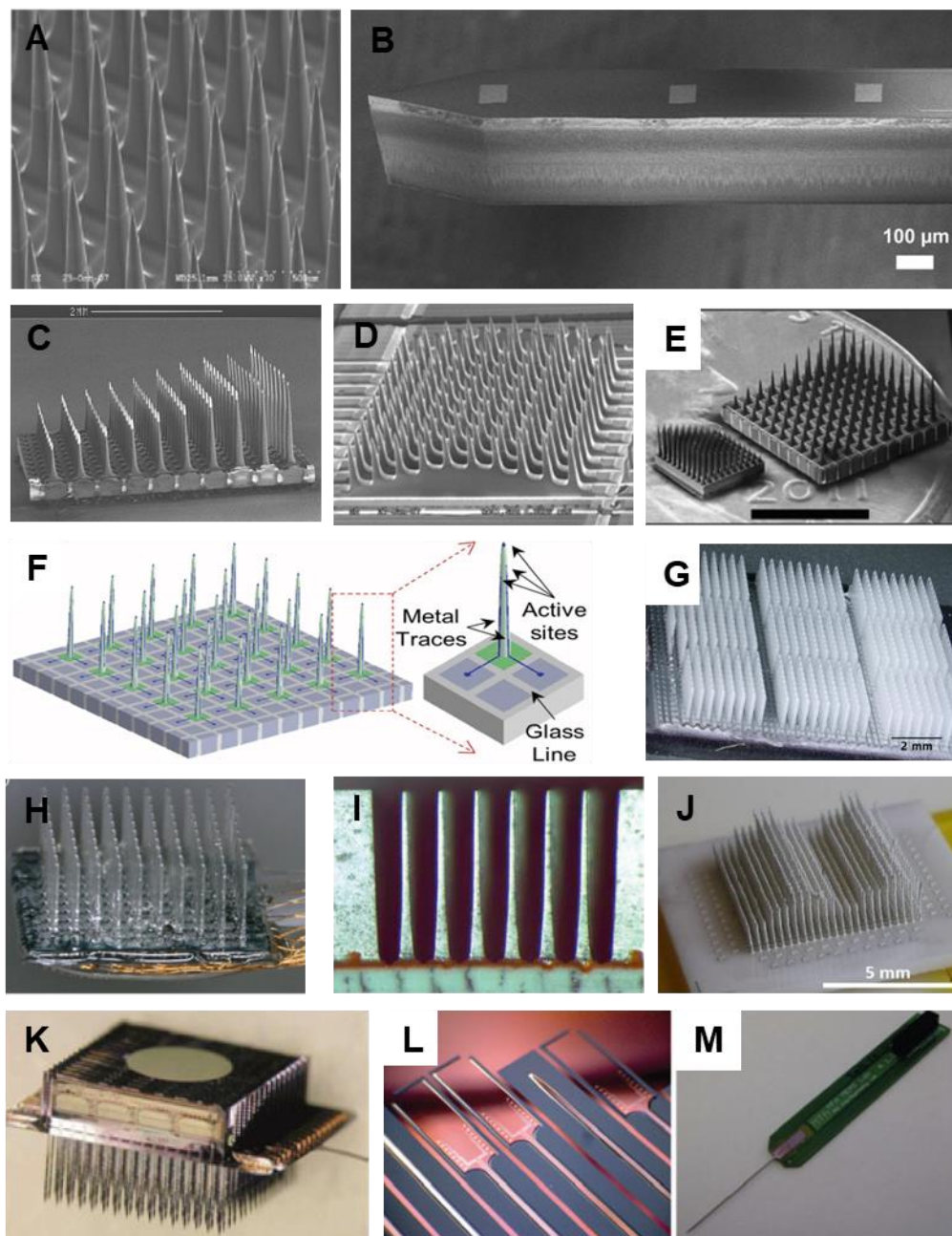


图 17：典型的硬性电极

A. 犹他电极针尖, B. 密歇根电极针尖, C. 犹他斜电极阵列, D. 犹他曲面电极阵列, E. 高密度犹他斜电极探针, F. 犹他多点电极阵列, G. 犹他光学阵列, H. 多位点微型 LED 光电阵列, I. 铝基神经电极阵列, J. 纳米打印电极阵列, K. 三维 128 通道硅基电极阵列, L. 硅片上的硅基微电极探针, M. 集成到电路板上的硅探针

另一方面,把多个平面硅基硬性电极组装起来能够得到三维多通道电极阵列(图 16K),这些硅探针利用微纳加工工艺可以得到很高的加工精度与集成度(图 16L)。如果把单个平面硅基硬性电极通过打线方式连接到电路板独立使用,也是硬性电极的一种常用使用方法(图 16M)。

然而,这些硬性材料的电极在长期植入体内的情况会直接切割神经组织,对神经造成直接的物理伤害。因此,由硬性材料制备的神经电极并不适用于长期植入。硬性电极的一个可能的发展方向是使用柔软性材料对电极点以外的硬性结构进行包覆,形成一个柔软的机械过渡层,提高硬性电极的长期可用性。此外,硬性电极还存在一些其它问题,例如:经皮有线信号传输具有潜在的感染风险但无线信号传输继承难度大,刚性材料与生物组织之间的机械模量严重失配问题,多功能传感与电极阵列的集成开发以及集成电子元件的发热问题等等。

2.1.2 柔性电极

神经电极已经发展成为刺激或记录大脑、脊柱或周围神经组织的重要工具,然而越来越多的证据表明,由于机械性质不匹配,硬性神经接口装置在神经组织中的长期存在会引起强烈的免疫反应,导致逐渐被神经胶质包裹,直至电极失效。为了降低神经组织的免疫反应程度并延长神经电极的使用寿命,已经开发出了多种柔性神经电极。聚酰亚胺、聚对二甲苯 C、SU8 光刻胶、聚二甲基硅氧烷等柔性材料的杨氏模量明显低于硅,且具有较好的生物相容性和物理化学稳定性,被认为是解决组织与电极机械性能不匹配问题的优选基底材料。

D. H. Kim 等人在柔性聚酰亚胺电极阵列下加入了一层蚕丝蛋白薄膜(图 17A-D),实现了与脑组织的良好共形接触⁴³。这种利用可溶解性蚕丝蛋白增强的超薄贴合神经接口器件的原理是:蚕丝蛋白水解后,利用电极与脑组织之间的毛细力把二者的间距尽量缩短,直至完全贴合在一起。J. Viventi 等人开发了一种高密度的记录脑活动的柔性电极(图 17E-F),这种电极阵列柔性、可折叠,可以较好的贴合脑部复杂的形貌。利用多路复用技术,其集成密度得以大大提高,把硅纳米膜晶体管集成到聚酰亚胺薄膜上,把有源器件成功应用到脑皮层电活动的记录上,信号的质量得到一定的提高。D. Khodagholy 等人研发了一种基于聚对二甲苯的柔性神经网络(图 17G-H),值得一提的是该器件可以记录大脑表面的动作电位。D. Khodagholy 等人同时研制了一种基于有机晶体管的记录脑活动的柔

性神经接口器件（图 17I-J），最高的信噪比达到 52.7 dB。柔性电极不仅在学界引起了重视，一些公司也开始布局。Neuralink 提出的柔性电极阵列所选用的基底材料是聚酰亚胺，应用于自由行为动物多位点刺激和记录¹⁵（图 17K），该装置同时还选择了聚对二甲苯 C 作为器件的封装材料。

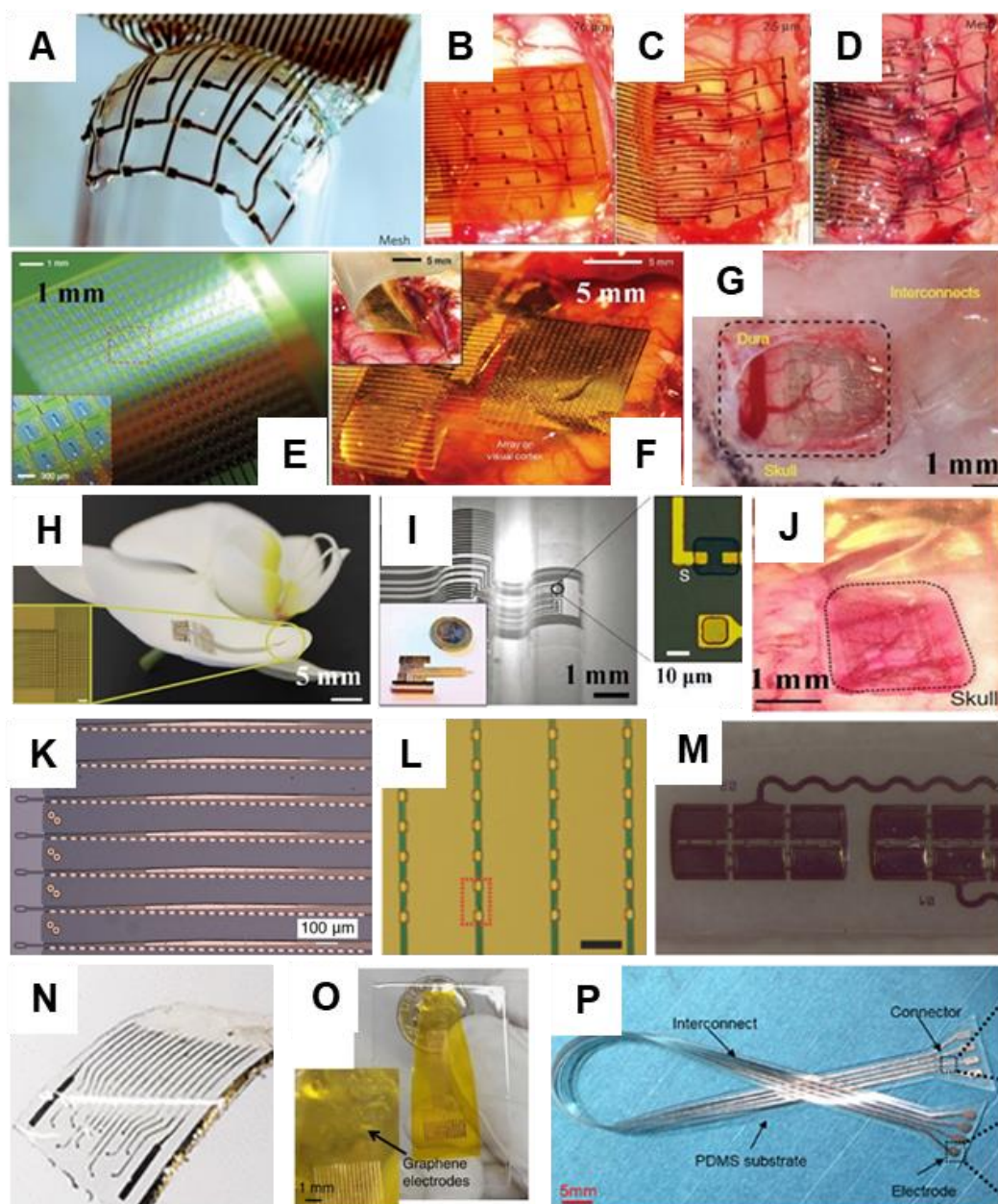


图 18: 典型的柔性电极

A-D. 可溶性蚕丝蛋白增强的超薄贴合神经电极, E-F. 柔性硅纳米膜晶体管神经电极, G-H. 柔性神经网络电极, I-J. 柔性有机晶体管神经电极, K. 柔性多位点刺激和记录电极, L. 超柔性神经电极纳米电子线, M. 基于聚对二甲苯 C 基底的柔性神经接口, N. 聚二甲基硅氧烷-聚对二甲苯复合封装的多通道 ECoG 电极阵列, O. 柔性石墨烯神经电极阵列, P. 基于液态金属的柔性神经微电极阵列

基于 SU8 光刻胶材料的超柔性神经电极纳米电子线（图 17L），横截面积小于 $10\ \mu\text{m}$ ，适用于高密度神经映射的电极记录。聚对二甲苯 C 可以形成薄至数百 nm 至 $100\ \mu\text{m}$ 的涂层，充分贴合器件表面，且透水性低、绝缘性好，被广泛应用于柔性电极阵列的封装（图 17M）。聚二甲基硅氧烷是一种有机硅弹性体，具有更低的杨氏模量，可用于制备软性可拉伸的电极阵列，而在体急性和长期植入测试结果也显示聚对二甲苯 C 比聚二甲基硅氧烷具有更好的生物相容性，因而聚二甲基硅氧烷-聚对二甲苯复合封装的电极阵列被认为可以结合两者的优秀性能⁴⁴，即具有较好的机械性能和防水绝缘性（图 17N）。

石墨烯是透明柔性电极阵列的优质候选材料，具有超薄的几何形态和机械柔性，在聚酰亚胺和聚对二甲苯 C 基底上都可制备，可应用于面向光学成像或光遗传技术联用的柔性电极器件开发（图 17O）。镓等常温液态金属具有流动性、导电导热性和生物相容性，正在成为新一代生物医学功能材料。把液态金属通过聚二甲基硅氧烷等弹性材料的封装，可用于制备可拉伸的柔性神经电极阵列，经过数千次拉伸依然保持较好的电极性能（图 17P）。

随着脑科学与类脑科学研究的高速进展，高通量（千级/万级通道）、高时空精度（毫秒/微米尺寸）、高稳定性（植入周期 >1 年）的脑电信号传感功能成为了未来柔性脑机接口技术研发的新挑战。基于新型柔性电极的高密度集成器件将引发新一轮的植入式柔性脑机接口技术变革，尤其是利用微纳加工工艺与现今的大规模柔性电极材料进行集成有望成为植入式脑电微电极阵列的一大突破：

（1）C.-H. Chiang 等人通过微纳传统半导体工艺集成了高通量硅基 CMOS 晶体管阵列（1008 个通道）作为皮层脑电前端放大微电极阵列（ μECoG ，图 18a-c），团队成功植入了千级通道硅薄膜晶体管与聚酰亚胺衬底至动物（猴子）脑内⁴⁵。该工作提出了高时空精度、低干扰的脑电信号放大与映射图谱功能（图 18d），背景噪声干扰 $<40\ \mu\text{V}$ （RMS）；（2）在此基础上，John A. Rogers 院士团队提出了基于单晶硅热氧化生长 SiO_2 纳米薄膜材料的超薄封装策略（ $<1\ \mu\text{m}$ 厚度），不同于传统封装材料，热生长 SiO_2 不仅因为其高介电系数（high-k）可作为脑电信号电容传感介电层，同时由于其无缺陷材料结构具备了优越的生物相容性，值得注意的是该封装策略已证实面向动物临床脑电传感 1 年以上（ >400 天，小鼠，图 18e-g）；（3）此外，超大规模脑电信号采集系统对神经工程与脑机接口研究领域有着

重要的应用潜力，复旦大学宋恩名等人在超柔性衬底聚对苯二甲酸乙二醇酯上，研制了覆盖全脑面积的万级通道硅薄膜 CMOS 脑电信号放大微电极阵列，该成果包含了超过 32,000 个信号传输通道（阵列良率 > 97%），图 18h 与图 18i 中深色高密度分布位置对应了人脑皮层的 5 个基本感知区域：触觉、视觉、听觉、味觉与嗅觉神经^{46,47}。

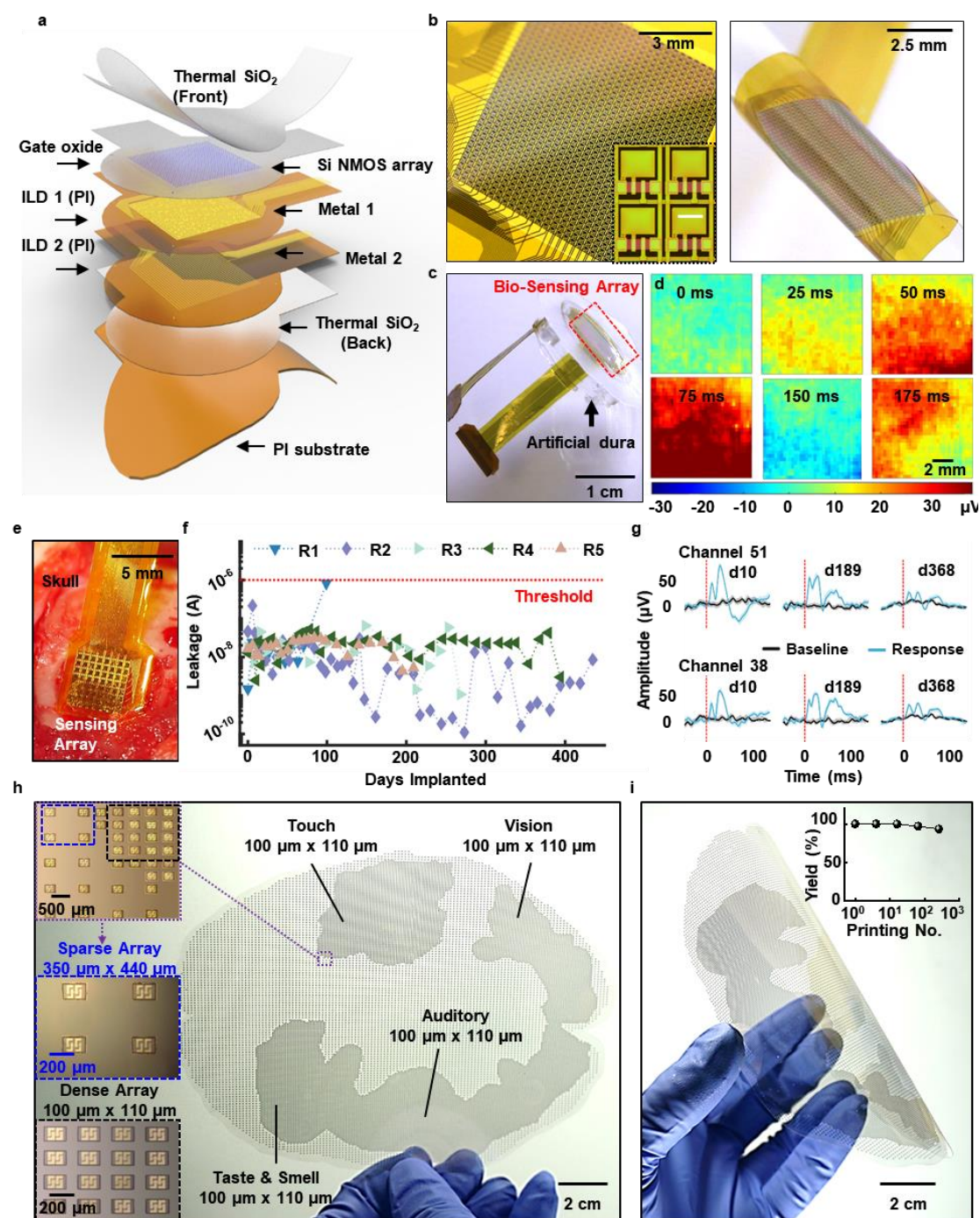


图 19：超大规模、高时空精度、高稳定柔性电极的代表成果

a-c.千级通道硅薄膜晶体管脑电放大微电极阵列，d. 高时空精度脑电信号放大成

像功能, e-g.基于热生长 SiO₂ 纳米薄膜封装策略的高稳定性脑电信号传感, 脑内工作时长超过 1 年, h-i.超大规模万级通道的全脑维度脑电放大微电极阵列。

综上所述, 以上各类大规模、高时空精度、高工作稳定性的柔性电极工作构建了未来脑机接口技术地重要组成部分。近十年来, 柔性神经电极不断地发展, 在分辨率、功耗、生物安全性等方面已有了一定的改善。然而, 柔性电极仍存在一些其它问题, 例如: 需要通过电极表面修饰, 进一步降低电极的电化学阻抗, 提高电极工作性能; 提高柔性电极的绝缘性能, 增加电极的工作寿命; 提高柔性电极的可操作性, 避免在植入等操作时损坏; 研发新型的柔性电极植入与取出技术, 扩宽其应用范围等等。

2.2 算法

2.2.1 神经信息解码算法

(1) 神经信息解码的定义

神经信息解码是对大脑内的神经活动的数学变换, 进而在神经活动模式与内在或外界的状态之间建立映射关系。在疾病层面中, 这一状态可以是疾病症状、疾病状态、病情进展等; 在运动控制层面, 这一状态可以是运动意图、骨骼肌肉系统的状态等; 在感知层面, 这一状态可以是视觉、听觉、触觉等外界刺激。换言之, 神经信息解码即通过数学变换将大脑内神经活动的状态映射为可理解的状态, 从而提取其中蕴含的信息。

(2) 脑机交互神经调控中的神经信息解码方法

在闭环神经调控应用研究者们更关注与疾病症状或疾病进展过程有关的信息, 因此解码的目标通常是疾病症状的状态或严重程度。依据神经信号的不同表达形式可以分为时域信息解码、频域信息解码、跨空间/频率耦合信息解码以及动态神经信息解码。

时域信息解码。包括 Spike、LFP、ECoG 及 EEG 在内的神经信号均为时间序列信号, 与脑功能或疾病相关的神经信息均隐含在信号幅度随时间变化的特征之中。例如在癫痫的 EEG 监测中可记录到癫痫患者发作期或发作间歇期的棘波、

尖波、棘慢复合波和尖慢复合波等癫痫样放电活动，这些特征性放电均可通过时域特征进行判别。棘波：是突发性较强的短暂脑电信号，波形特征表现明显，大都为负相波，波幅差异比较大，多在 100 μV 以上，也有幅度小于 50 μV 的叫做短棘波或小棘波，棘波的极性向上者称为阴性棘波，极性向下者称为阳性棘波；尖波：波形的上升沿部分陡且直，下降沿部分变化较缓慢，癫痫发作过程中出现频率较高，波幅较大，形态类似三角形，通常在 100~200 μV 之间，有的甚至大于 300 μV ，周期在 -80~200 ms 之间；棘-慢复合波：是一种由棘波和慢波叠加形成的负相复合波，受慢波影响周期较长，约 200~500 ms，受棘波影响幅度较大，一般在 150~300 μV 之间，有的会高达 500 μV ，3 周/秒的棘慢波为失神发作的典型波形；尖-慢复合波：是在尖波波形的后面紧随一个慢波，该波形表现形式多样，可持续不断地呈不规则的同步出现，大多单侧性或间断性出现于大脑的颞叶区域。

频域信息解码。大脑功能性的神经活动信息以及疾病相关的神经活动信息均可能编码在各频段的神经节律之中。因此，将时间序列信号变换到频域内进行信息解码是目前研究中应用最广泛的分析方法之一。例如基底节环路中 β 频段神经节律的过度活动被认为是帕金森病中的一个典型特征。已有多项研究证实了帕金森病多巴胺的缺失会引起基底节环路中 β 频段神经节律的异常升高。在接受 DBS 手术的帕金森病人中（仅此类病人可进行此研究）大约有 95% 的电极触点可观察到 β 频段的峰值⁴⁸。而药物治疗对 β 频段神经节律的抑制作用与强直及运动迟缓症状的改善程度之间存在相关性⁴⁹⁻⁵²。而以 β 频率刺激皮层或丘脑底核可引起运动变慢或帕金森病症状的加重⁵³⁻⁵⁷。除此之外，在运动前出现的 β 节律活动降低（去同步化）与反应时间之间存在相关性^{58,59}，进一步证实了 β 节律在运动控制中的重要作用。而除了 β 节律之外，其它频段神经节律在帕金森病的症状发展中也具有重要的作用。在运动控制环路中，研究人员同样观察到了 α 及 γ 节律的传播。之前的在皮层层面的研究认为 α 节律被认为与注意力有关，但是 α 节律在基底节环路中的作用还有待进一步研究。已有多项研究报道了帕金森病患者基底节中存在窄带的 γ 活动（60-90 Hz）⁶⁰⁻⁶²，该节律在主动运动时加强，并且在左旋多巴药物治疗时 γ 频段活动也被加强。因此 γ 节律被认为是一种生理性的活动，可能与运动的意图有关⁶³。有研究报道，在帕金森病患者丘脑底核中部分神经元

中表现出了 θ 频段的同步化活动⁶⁴，该节律与患者肢体的震颤处在相同的频段，并且与震颤时肌肉活动之间具有很强的相干⁶⁵。

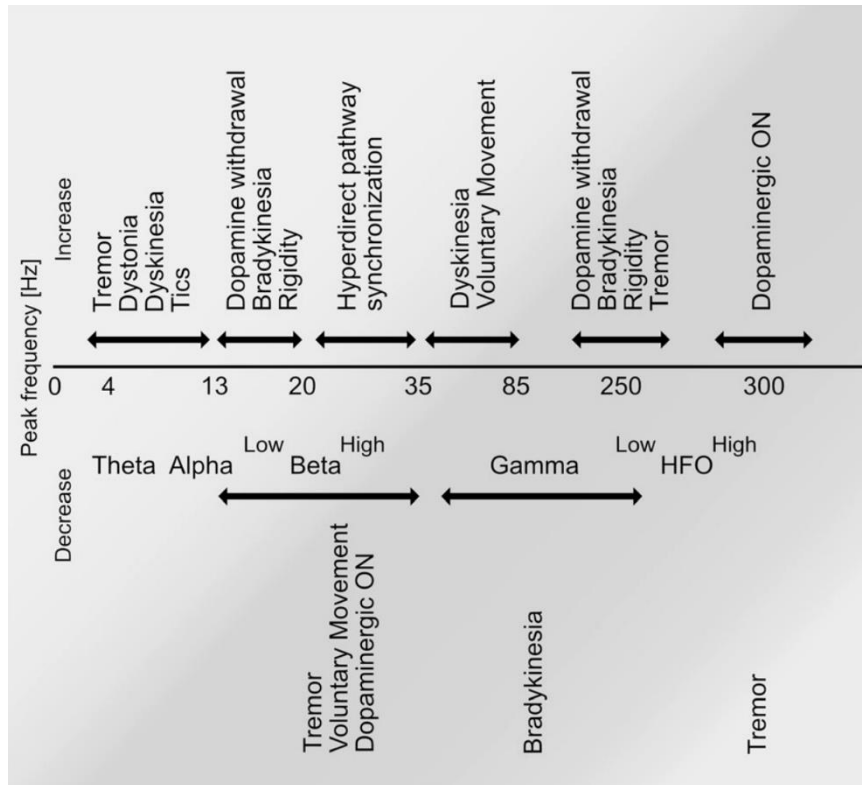


图 20： 帕金森病症状相关的频域信息特征⁶⁶

跨空间/频率耦合信息解码。除了上述时频域特征之外，不同位点神经信号之间、同一位点信号不同频率之间的耦合性特征对于神经信息解码也同样重要。跨空间耦合特征为不同位点神经信号之间的耦合性特征，即连接性特征，该特征表征了大脑不同区域神经活动之间关联性，其可以通过计算两信号之间的频谱相干、琐相指数、定向传递函数等多种方法获得。而跨频率耦合特征为同一信号不同频段之间相互关系的度量，包括相位-相位耦合，相位-幅度耦合以及幅度-幅度耦合特征。其中相位-幅度耦合是目前研究最多的一种跨频率耦合。所谓的相位-幅度耦合是指信号低频带的相位与高频带的幅度/功率波动之间存在同步化现象。例如，在帕金森病冻结步态神经标记物的研究中发现初级运动皮层的相位-幅度耦合升高表明冻结的概率更高，而治疗性 DBS 通过解耦皮层振荡和增强皮层神经活动稳定性来缓解冻结步态现象。

(4) 智能算法在神经信息解码中的应用

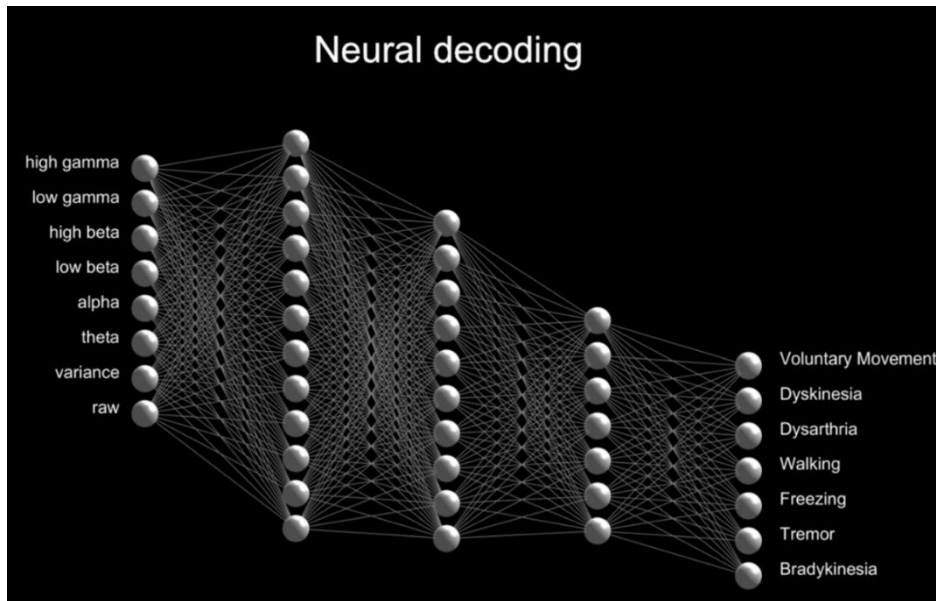


图 21：基于神经网络的神经信息解码框架⁶⁶

随着算力及大型数据集的发展，深度学习算法正受到极大的关注。在神经调控领域引入深度学习算法有望实现具有自学习功能的闭环调控模型——基于数据训练个性化调控模型并通过长期监测实现模型参数自适应更新，从而真正实现智能神经调控⁶⁷。除了使用各通道神经信号原始信号及全频段特征（能量、方差等）之外，各通道信号的时间序列数据均可变换到时频域，形成具有高时间分辨率的各频段能量特征矩阵。循环神经网络可用于神经震荡时间序列的训练，以进行分类和预测，进而可实现 DBS 参数的自适应。基于此可建立一个可扩展的模块化深度神经网络架构，在不同的病人和不同靶点记录的神经信号中实现泛化的高精度特征解码，进而通过少量甚至是不需要病人个体数据实现个体化的调优。重要的是，鉴于正在进行的和之前的神经活动都被用于模型训练，这种方法可以学习几乎无限的频谱、空间和时间模式，因此该方法在检测节律性活动方面可能有很大的优势，如行走、说话、震颤或睡眠，以及预测临床症状的严重程度。

2.2.2 神经调控响应建模

(1) 神经调控响应建模的定义

大脑是具有自主活动的复杂系统，会对外界的不同刺激做出不同的响应。神经调控响应建模是指利用模型描述大脑在某种状态下接受特定调控刺激后会产生何种神经活动响应。神经调控响应建模对于脑机交互神经调控而言是至关重要

的一步，只有对大脑的刺激响应模式有了足够精确的描述，才有望实现真正意义的精准调控。

(2) Hodgkin-Huxley 模型

Hodgkin-Huxley 模型，或基于电导的模型，是一个描述神经元中动作电位如何产生和传播的数学模型。它是一组非线性微分方程，用于描述神经元和肌肉细胞等可兴奋细胞的电特性。典型的 Hodgkin-Huxley 模型将可兴奋的细胞的每个组成部分视为一个电元素。脂质双分子层被表示为电容 (C_m)；电压门控的离子通道用电导率 (g_n ，其中 n 是特定的离子通道) 表示，它取决于电压和时间；泄漏通道由线性电导 (g_L) 表示；驱动离子流的电化学梯度由电压源 (E_n) 表示，其电压由感兴趣的离子物种的细胞内和细胞外浓度的比率决定；离子泵由电流源 (I_p) 表示；膜电位用 V_m 表示。从数学上描述通过磷脂双分子层的电流为：

$$I_c = C_m \frac{dV_m}{dt}$$

而通过某一离子通道的电流是该通道的电导率与特定离子的驱动电位的乘积：

$$I_i = g_i(V_m - V_i)$$

其中 V_i 是特定离子通道的逆转电位。因此，对于一个有钠离子和钾离子通道的细胞，通过膜的总电流由以下公式给出：

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_K(V_m - V_K) + g_{Na}(V_m - V_{Na}) + g_L(V_m - V_L)$$

其中 I 是单位面积的总膜电流， C_m 是单位面积的膜电容， g_K 和 g_{Na} 分别是单位面积的钾和钠电导， V_K 和 V_{Na} 分别是钾和钠的逆转电位， g_L 和 V_L 分别是单位面积的泄漏电导和泄漏逆转电位。该方程的时间相关元素是 V_m 、 g_{Na} 和 g_K ，其中后两个电导明确地取决于膜电压 (V_m)。

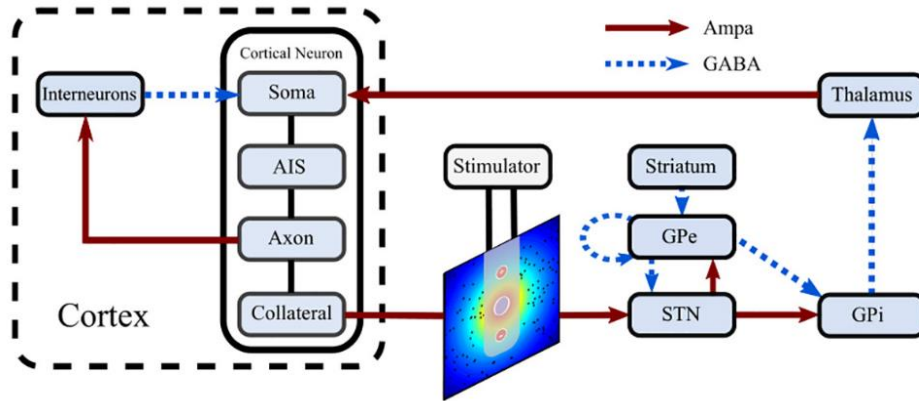


图 22: 帕金森病基底节环路模型⁶⁸

上述数学表达描述了神经元膜电位的基本模型，基于此基本概念扩展出的系列微分方程可模拟神经元膜电位的变化规律。依据某一神经环路中神经元连接结构规律构建多神经网络模型可实现对该环路神经活动的模拟和预测。图 20 为研究者根据皮层基底节环路结构建立的计算模型，该环路于帕金森病的异常神经活动有关⁶⁸。通过调节模型中的参数对帕金森病患者实际情况进行拟合，可获得帕金森病皮层基底节环路计算模型，进而用于神经调控策略的研究（图 21）。

此类计算模型基于神经元动作电位产生机制以及神经元间的实际连接规律，理论上可实现对任意神经环路甚至是全脑的建模，但实际受算力的限制通常只能对有限数量的神经元进行模拟。此类方法常用于新型闭环神经调控策略的仿真验证。

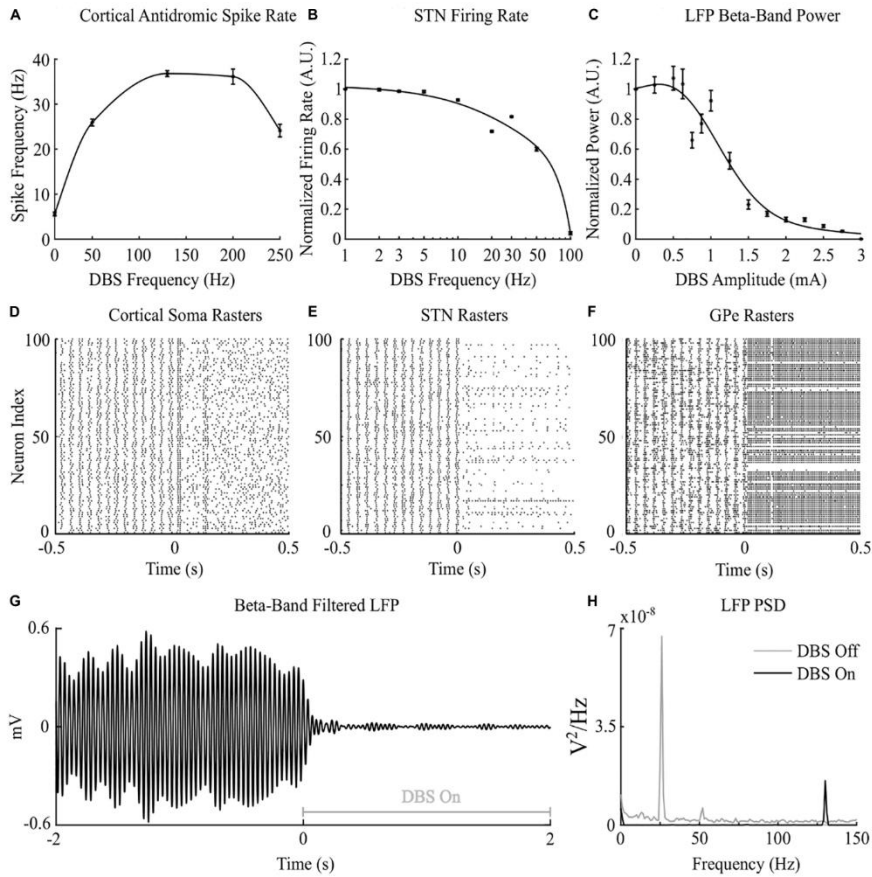
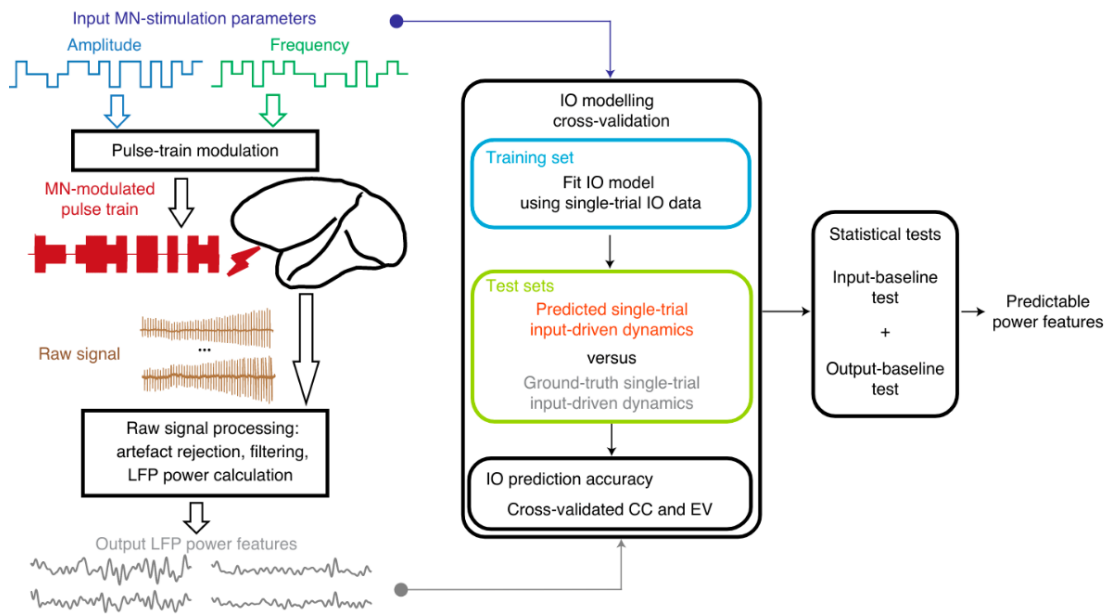


图 23: 帕金森病基底节神经活动模拟结果⁶⁸

(3) 数据驱动的神经调控响应模型



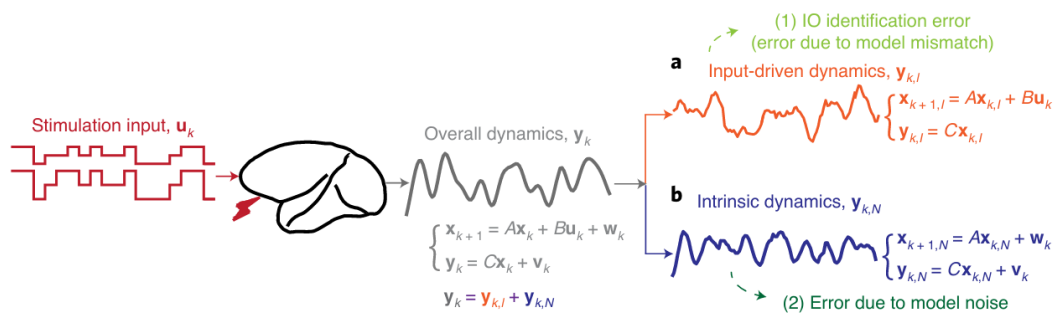


图 24: 动态输入输出模型⁶⁹

数据驱动的神经调控响应模型并不依赖于对神经元膜电位的模拟，而是通过实验收集大脑在接受不同电刺激模式时的实际神经活动数据，构建数据集并用于模型的训练。图 22 展示了一种动态输入输出模型的训练过程。该模型将大脑接受电刺激干预时的总体动态响应分成了输入驱动的活动和固有活动两部分，其中输入驱动的活动指的是大脑由于接受到电刺激而引发的响应，固有活动指大脑本身自发的神经活动。之后通过多次实验获取大脑响应数据集并对该输入输出模型进行训练，通过计算模型结果与实际记录结果之间的差异对模型进行评价，最终得到精确的模型，实现对大脑电刺激响应的建模和预测⁶⁸。

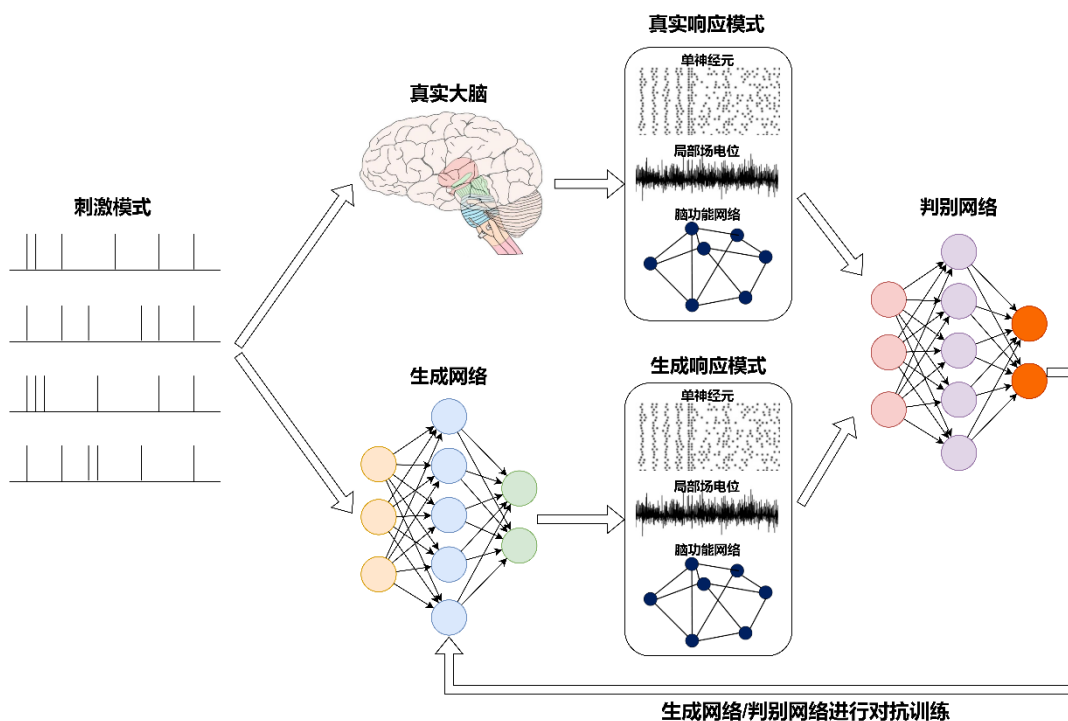


图 25: 基于生成对抗网络的大脑对电刺激响应模型

此外，复旦大学类脑研究院团队提出了利用生成对抗网络的方法实现对大脑

对电刺激响应进行建模。首先利用单神经元放电记录、局部场电位信号记录技术对不同刺激模式下大脑神经活动变化进行监测，建立刺激响应数据集。之后通过深度神经网络的方法基于此数据集建立生成网络，给定刺激参数生成大脑的响应特征；同时建立判别网络，区分生成结果与真实结果。最后，通过生成网络及判别网络的迭代对抗训练，最终得到大脑神经活动对电刺激响应的模型。基于此模型，可用于闭环调控中控制器参数的计算，选择最优刺激参数以达到调控目标。

2.2.3 闭环神经调控策略

近年来，DBS 技术正在向着有反馈的闭环自适应刺激模式发展，新型的闭环电刺激技术被认为有望进一步扩大适应症及适应人群、进一步提高治疗效果、降低副作用。根据反馈信号的来源可将闭环电刺激策略划分为两个类别：一类是记录外周的肌电、加速度等信号，对患者的运动症状进行检测或预测，并以此作为反馈信号调节电刺激的输出；另一类是记录中枢的信号（皮层或深部核团的神经活动），提取其中蕴含的与疾病相关的特征性节律作为反馈信号调节电刺激输出。

(1) 外周信号反馈的闭环调控策略

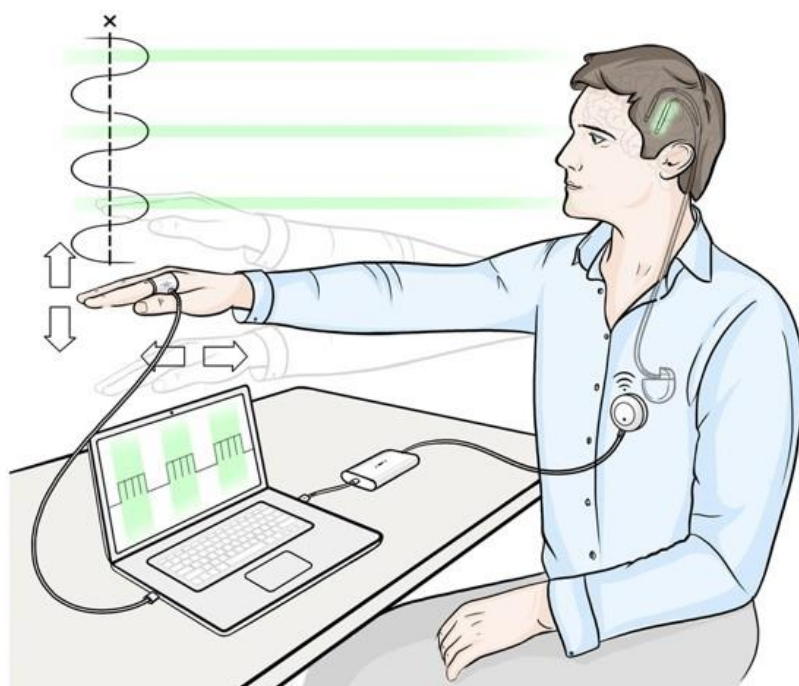


图 26：基于手部震颤反馈的闭环电刺激策略⁷⁰

以外周信号作为反馈的闭环电刺激策略通常基于患者的运动症状设计。加速度计可以对帕金森病患者常见的震颤症状进行精确的监测和评估，因此适合作为

闭环电刺激的一种反馈信号。Malekmohammadi 等人利用手部的穿戴式设备对帕金森病患者手部震颤的强度进行了监测,并根据其震颤的强度反馈调节电刺激的电压,该闭环系统以更小的刺激剂量获得了与临床 DBS 相似的震颤改善⁷¹。Cagnan 等人提出了一种基于手部震颤反馈的闭环电刺激策略⁷⁰。如图 24 所示,固定于患者手部的运动加速度计可以捕捉其手部的加速度信号,通过该加速度信号可精确监测患者手部的震颤症状,间断的脉冲刺激仅在震颤的特定相位施加。此闭环电刺激系统被报道可显著改善患者的震颤症状(抑制 87% 震颤症状)。此外, Gilat 提出了一种基于帕金森病人行走状态的闭环电刺激策略以改善其冻结步态的症状⁷²。130 Hz 的高频刺激可以显著改善帕金森病人的震颤、强直及运动迟缓症状,但是对于冻结步态的改善作用不佳⁷³;而 60 Hz 的低频刺激对冻结步态具有较好的改善作用,但是可能会加重震颤⁷⁴。因此,在冻结步态发生时切换至低频刺激而在其它时间使用高频刺激被认为有望在控制震颤、强直及运动迟缓症状的同时改善冻结步态症状。

以外周运动信号作为反馈的优势在于反馈信号的采集相对容易、不易受到干扰,但是此类闭环电刺激系统需要额外引入穿戴式的设备,增加了系统的复杂性,不利于患者的日常生活。更为重要的是,此类闭环电刺激系统通常需要对患者的症状进行检测,并依据症状调整刺激输出,因此其对症状的自适应必然是滞后的,即症状发生后才能检测到症状变化并做出响应。

(2) 中枢信号反馈的闭环调控策略

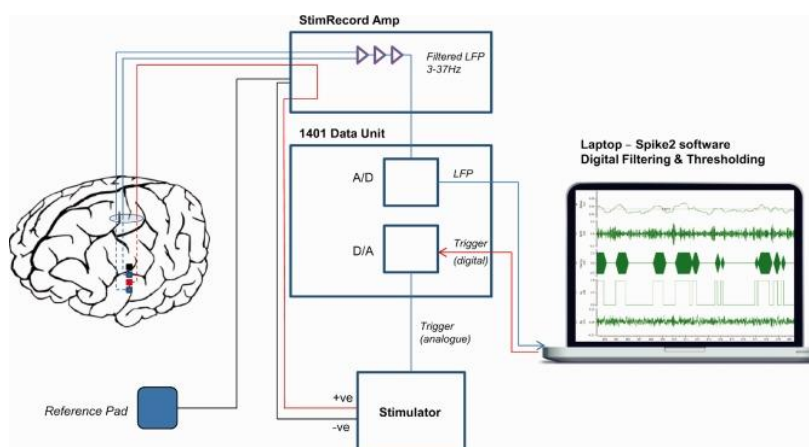


图 27: 基于神经信号反馈的闭环电刺激策略³⁸

相比之下,以神经活动作为反馈的闭环电刺激策略受到了研究者的更广泛

的关注^{38,75-78}。帕金森病患者所表现出的肢体的运动症状的根源在于其神经系统的异常，因此以神经活动作为反馈信号“由内而外”地对症状进行调控方式更加贴近疾病的发生规律。并且神经活动的异常表现是先于运动症状表现的，因此以神经活动作为反馈有可能从根源上对疾病症状进行调控，减弱甚至避免症状的发生。

2011年，Rosin 等人在猴子帕金森病模型上进行了首次闭环电刺激技术的实验，他们利用猴子大脑基底节神经元的放电率作为反馈信号控制刺激脉冲，证实了闭环电刺激技术有望取得更好的治疗效果⁷⁹。在人类帕金森病的研究中已经有研究报道了在丘脑底核的 LFP 信号中， β 频段的能量与帕金森病运动症状密切相关，这一发现可以作为帕金森病闭环电刺激调控的依据⁷⁵。2013年，Little 等人利用单侧的丘脑底核的 LFP 信号作为反馈，在检测到 β 频段能量超过预先设定的阈值时打开刺激，低于阈值时关闭刺激，如图 25 所示。其治疗效果比持续电刺激提升 28%，而刺激时间减少了 56%^{38,80}，首次证明了在人类帕金森病患者上闭环电刺激比持续电刺激具有优势。随后，Little 等人又于 2016 年进行了双侧闭环电刺激的实验，发现双侧闭环电刺激治疗效果同样优于持续电刺激⁷⁶。并且，以 β 幅度作为反馈的闭环电刺激可降低电刺激的副作用^{81,82}。除了开关刺激模式之外，Rosa 等人提出了一种对刺激幅度进行调节的闭环电刺激系统^{83,84}，该系统可对帕金森病患者丘脑底核 LFP 信号中 β 频段的能量进行监测，并对电刺激幅度进行线性调制，获得相对于持续电刺激更好的症状改善效果。Arlotti 等人于 2018 年对开关及调幅两种闭环策略进行了 8 个小时的评估，证实了闭环电刺激技术在日常生活中的治疗效果⁸⁵。复旦大学类脑研究院团队建立了基于神经节律同步化状态的闭环电刺激策略，利用 LFP 信号中各神经节律的同步化及去同步化状态进行判别，并依据同步化状态调整电刺激输出⁸⁶⁻⁸⁸。

(3) 外周-中枢双闭环的调控策略

上述调控策略或基于中枢神经信号或基于外周症状表现进行设计，复旦大学类脑研究院团队提出了双闭环神经调控策略，将基于中枢神经信号的瞬态调控与基于外周症状评估的缓态调控相融合，形成双闭环个性化自学习智能神经调控技术。

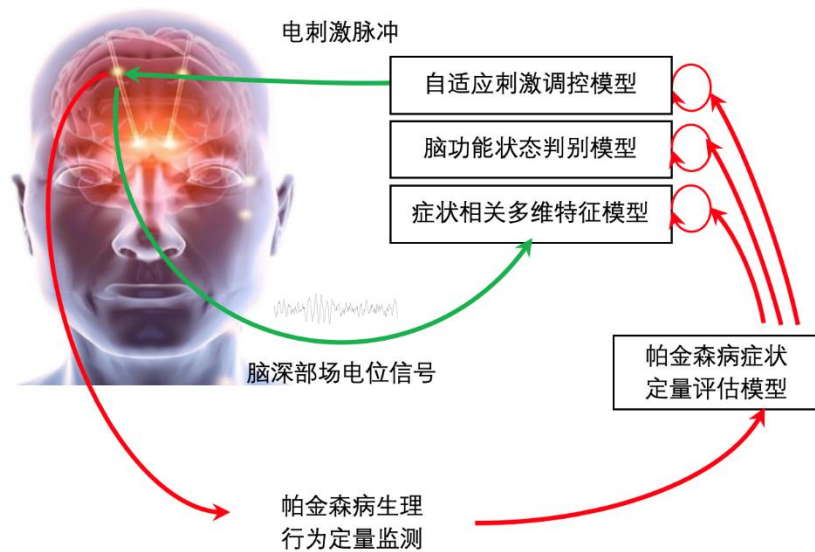


图 28：外周-中枢双闭环的调控策略

如图 26 所示，针对人脑深部神经活动，根据脑神经活动自发性、动态性、适应性特征，基于长时记录的帕金森病丘脑底核局部场电位神经活动，通过识别症状相关神经波动特征，建立基于多维空间特征的脑功能状态判别模型，对脑功能状态进行动态跟踪，以实现瞬态闭环刺激调控。进而对刺激效果进行持续评估，应用生理行为学定量指标反馈调节多维特征模型以及脑功能状态判别模型，并利用强化学习方法优化自适应刺激模型参数，以实现缓态自适应调控。通过探索脑功能状态与深部脑刺激交互作用神经响应及适应性变化机制，将基于神经活动的瞬态调控、生理行为监测的缓态调控方法相融合，形成双闭环个性化自学习智能神经调控技术。

（4）个性化闭环调控策略

近年来随着研究者对疾病机制的加深及神经调控技术的进步，闭环神经调控策略正逐步向个性化精准调控发展。个性化的闭环神经调控策略有望解决病人个体差异大的问题，从而实现精准调控。

He 等人于 2021 年提出了针对特发性震颤的闭环神经调控策略，该策略针对每一位病人建立了个性化的分类器，实现了个性化调控⁸⁹。该研究从记录的 LFPs 中提取了 12 个时域和频域的特征，并将其输入预训练的分类器，以检测引起震颤的自主运动和姿势。因为刺激会诱发神经活动的变化和记录中的伪迹，所以对不同的刺激状态（开或关）分别训练模型参数。此外，先前的研究表明，自主运动和姿势震颤解码的最重要特征是不同的，因此这项研究为自主运动和姿势解码

训练了单独的病人特定的分类器。在实时测试中，根据刺激器的状态来选择正确的模型。

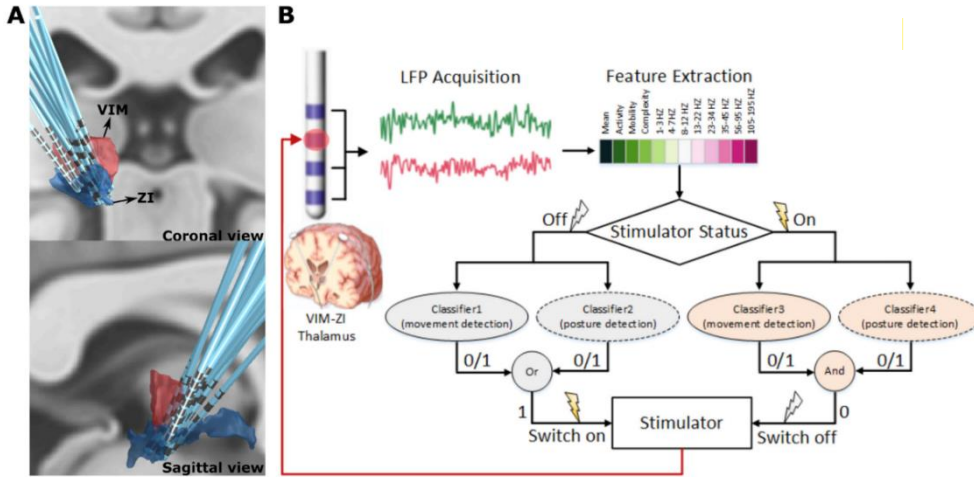


图 29: 基于机器学习的闭环电刺激策略⁸⁹

如果检测到任何自主运动或姿势，刺激器就被打开。如果没有检测到自主运动和姿势，则刺激器被关闭。基于该策略，在出现震颤运动时，有 $80.37 \pm 7.06\%$ 的时间开启刺激。相比之下，当患者处于休息状态且无震颤时，刺激被打开的时间为 $12.71 \pm 7.06\%$ 。与连续刺激相比，在只提供连续刺激所用能量的 $36.62 \pm 13.49\%$ 的情况下，实现了类似的震颤抑制量。

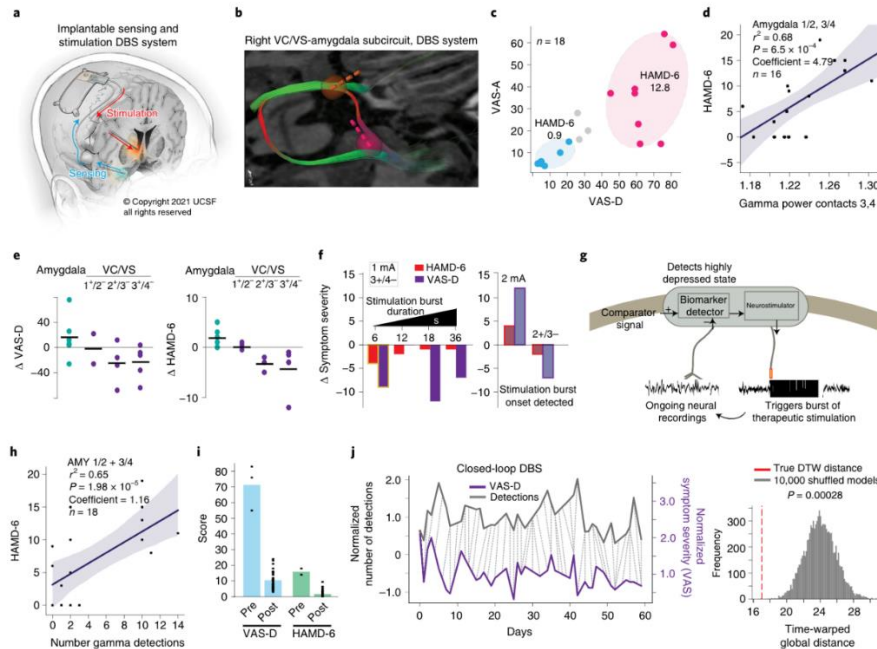


图 30: 个性化闭环电刺激治疗难治性抑郁⁹⁰

Scangos 等人于 2022 年在一位难治性抑郁症病人上探索了基于个体建立闭

环电刺激策略进行疾病治疗的可能性⁹⁰。该研究首先通过多天的颅内电生理学记录和病灶电刺激来确定个性化的症状生物标志物和刺激改善症状的治疗靶点。之后，该研究在该抑郁症患者身上植入了一个长期脑深部传感和刺激装置，并实施了生物标志物驱动的闭环疗法。闭环疗法使该患者的抑郁症得到了快速和持续的改善。该个例研究并不能证明其使用的闭环策略适用于所有的抑郁症患者，但是该研究证实了基于单个个体挖掘个性化生物标记物并建立闭环电刺激策略进行疾病治疗的可能性。

2.3 芯片

芯片作为高度集成的半导体电路，在不同的应用场景中具有一定的特殊功能如数据采集、逻辑控制、信息存储、通信、供电等。在芯片设计中，有几个重要的指标，其中三项分别是：速度、面积和功耗。速度一般指电路可以运行在什么样频率的时钟下。一般来说，速度越快，单位时间能处理的数据就越多。面积指的是集成电路需要占用多大的硅片，面积越大成本越高。功耗指集成电路工作所消耗的能量，功耗越高，芯片耗电量大，发热也随之升高。三者会有一定的相互制约，一般速度越快、功耗越高、芯片的面积也随之增大。在脑机接口的应用中，尤其是侵入式脑机接口的应用中，功耗低、芯片面积小且运算速度快的芯片更受欢迎。功耗低可以延长脑机接口设备的持续工作时间，芯片面积小可以减小脑机接口设备电路的大小，实现设备的小型化，而运算速度快则是脑机接口设备实现复杂功能的有力支撑。在脑机接口领域，芯片的主要功能包括数据读取、刺激控制、无线通信等。

2.3.1 脑机交互芯片功能需求

从大脑采集物理信息的过程是模拟信号转化为数字信号的过程，实现这类功能的芯片被称为模拟数字转换芯片。模拟数字转换芯片的几个重要性能分别是：量程、转换精度、转换时间、通道数量。量程是芯片可以识别的物理量的范围。转换精度包括分辨率和转换误差，分辨率通常以芯片的输出数据的位数表示，表明可以将量程范围内的物理量分成若干份。量程内可输出的电压选项越多，分辨率越高。转换误差为实际物理量与输出的数字信号所表示的物理量之间的差异，一般来说，转换误差最大为最低有效位的二分之一，量程越小，分辨率越高，转

化误差越小。转换时间是模拟数字转换芯片完成一次由模拟信号产生数字信号所需要的时间，转换时间越短。模拟数字转换芯片的采样率越高，时间分片率越高，越可以记录到更完整的模拟信号。通道数量则是一个模拟数字转换芯片可以同时进行多少模拟信号转数字信号的过程。通道越多，可以记录更多区域产生的信号。

根据采集到的大脑信号，对大脑施加刺激或者对其他外部环境进行反馈的功能是通过数模转换芯片实现的。数模转换芯片实现的功能是将控制器中的数字信号转换为模拟信号，正与模拟数字转换芯片相反。转换的模拟信号中最常见的是电信号，包括电压信号或者电流信号。在不同的传感器中，数字信号或电信号可以进一步转化为各种模拟信号，比如光、热、磁等。

在脑机接口的应用中，因为设备内部的资源优先，数据的存储与处理都可能需要将数据传输至电脑等存储空间更大、运算能力更强的设备中进行。对于非侵入式的设备来说，通过有线传输的方式可以保证数据的传输速度，但是会限制使用场景。但对于侵入式的设备，使用线缆进行数据传输的方式不但约束了使用者的活动范围、限制了应用场景，更是增大了使用风险，因此不需要受线缆限制的无线通信功能在植入式的设备中具有十分重要的地位。无线通信的形式相比与有线传输具有更高的灵活性，使用者的活动范围无需收到线缆的约束，可以适配更多的应用场景。蓝牙、WiFi、NFC 等是无线通信的不同方式，根据不同的应用场景选择具有合适功能的无线通信芯片。数据传输量大的场景可以选用带有 WiFi 功能的通信芯片。在数据传输量不大需要待机时间较长的场景可以选用带有蓝牙或者低功耗蓝牙功能的芯片。

2.3.3 脑机交互芯片近期进展

脑机接口芯片研发有三个主要方向，包括大规模通道神经记录芯片，以同步记录多通道场电位或者动作电位，需要解决大数据量存储、传输等难题；神经记录与神经刺激芯片，以实现神经活动感知与调控的交互，需要解决神经刺激伪迹影响难题；神经记录、刺激与计算集成芯片，以解决高效数据管理与实时计算等挑战，而功耗和供电是各类芯片的共性挑战难题。

新加坡国立大学的团队认为开发低功耗闭环系统和边缘 AI 的 BMI 是实现脑疾病有效治疗设备的最有前途的方法。神经接口和脑机接口系统的发展使得能够治疗包括认知、感觉和运动功能障碍在内的神经疾病。随着电极、神经记录和神

经刺激电路的进步，疾病生物标志物和机器学习算法的集成实现了神经活动的实时和现场处理。将人工智能和机器学习与现代神经网络治疗相结合的这一趋势将导致新一代低功耗、智能化和小型化治疗设备，用于广泛的神经和精神疾病。

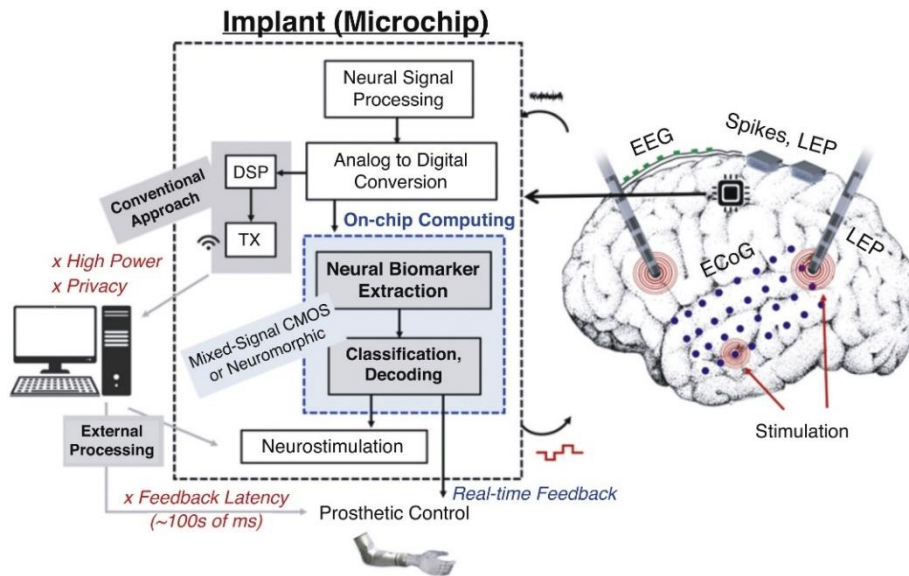


图 31：神经交互界面的神经信息感知、计算与调控的系统架构⁹¹

Neuralink 公司发布的产品中，脑机接口芯片部分在不到 500 平方毫米的空间上实现了 3072 通道的信号采集功能，并使用它对一只猪的运动进行了精准的预测。另外使用该芯片通过对手和手臂区域的运动皮层的监测，在一只恒河猴身上实现了通过“意念”控制打乒乓球的游戏（“意念乒乓球”（Mind Pong））。



图 32：预测动物的运动与“意念乒乓球”（Mind Pong）

IMEC 的 Putzeys, Jan 团队提出了一个可扩展的、基于开放标准的开源数据采集系统，能够同时记录来自 10000 多个通道的原始神经数据。其组件及接口已优化，可以确保小型啮齿动物电生理学中的鲁棒性和最小侵入性。Neuropixels 探针和数据采集系统已经在多个研究实验室进行了体内验证，由于该平台的高信道计数能力，这些实验才有可能。这些实验的结果对大脑动力学和功能具有重要意义。

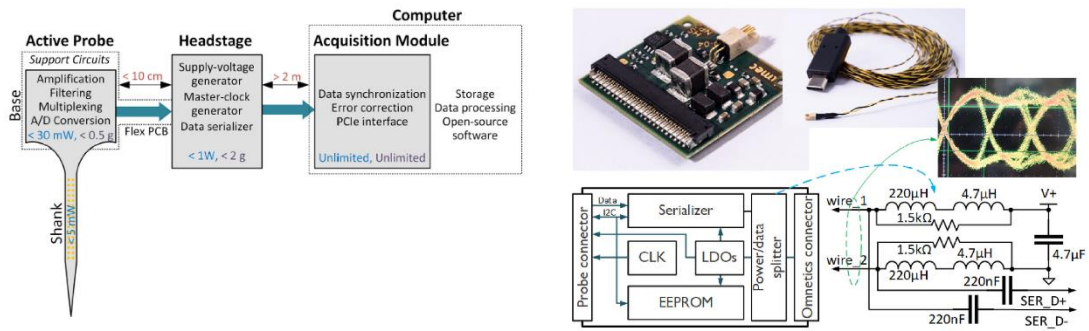


图 33: Neuropixels 高通量数据采集解决方案⁹²

加利福尼亚大学洛杉矶分校的团队提出了一种双向神经调控接口，其特点是具有 100mV (pp) 的线性输入范围和与刺激同时感测数据的能力。该系统包括一个灵活的 8 驱动器到 64 触点定制波形刺激器，能够为每个驱动器提供高达 5.1 mA 的电流，以及一个带有在线盲伪影抑制单元的 64 触点感应单元。该伪影抑制单元从记录的数据中去除刺激伪影，并允许提取神经生物标志物。该神经调控接口还具有一个高效的集成电源管理单元，可支持各种电源传输选项。

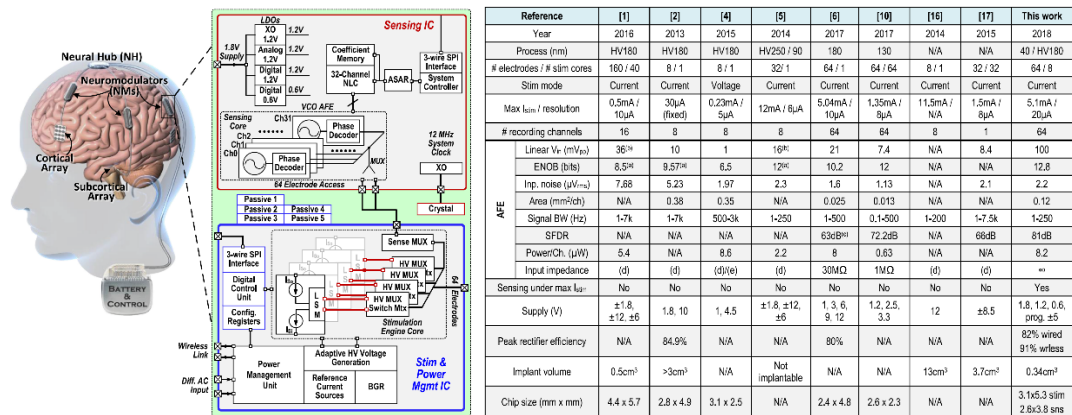


图 34: 具有 64 通道同步记录与刺激的神经调控芯片⁹³

台湾交通大学电子研究所的罗志聪教授团队提出并设计了一种用于控制人类癫痫发作的 16 通道闭环神经调控系统芯片，设计了 16 通道神经信号采集单元、生物信号处理器、16 通道高压耐受刺激器以及无线电源和双向数据遥测。使用该芯片在小型猪进行了体内动物实验，成功验证了闭环神经调控对癫痫发作抑制的作用。

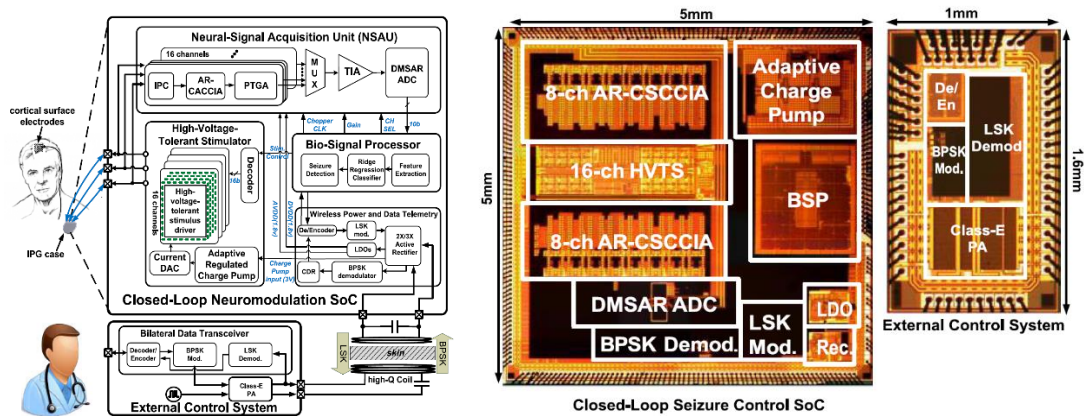


图 35: 具有无线供电、双向数据传输的癫痫控制集成芯片⁹⁴

为了满足对无线供电神经接口的需求和单通道自由浮动神经接口的需求，约翰·霍普金斯大学的团队提出了“微珠”的概念，一种完全集成的无线供电神经装置，允许在空间上选择性激活神经组织。其原型芯片采用 130 纳米 CMOS 技术制造，目前尺寸为 200 μm x 200 μm 。

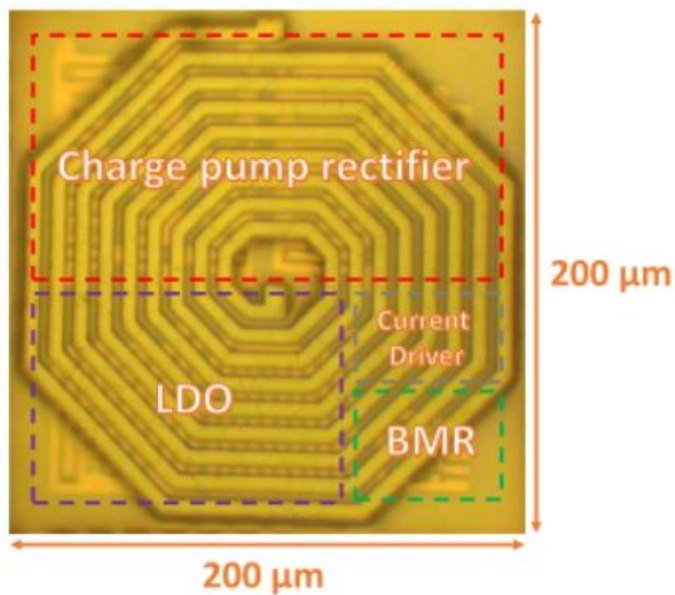


图 36: “微珠”的显微图⁹⁵

光刺激与电刺激相比，它具有明显的优势，例如细胞类型特异性、亚毫秒时间精度、快速可逆性和消除电伪影，并可能替代/补充传统的神经调控。北卡罗来纳州立大学的团队开发了用于 16 通道神经记录、8 通道电刺激和 16 通道光学刺激的完全集成、无线和无电池的三模态片上神经接口系统。该系统通过主动和被动电荷平衡，SoC 还确保了双相电刺激的安全性。完整的片上系统功能已在体

外和体内麻醉大鼠模型上成功验证，LFP 信号和免疫染色组织分析证明了三种神经接口模式的功能性。

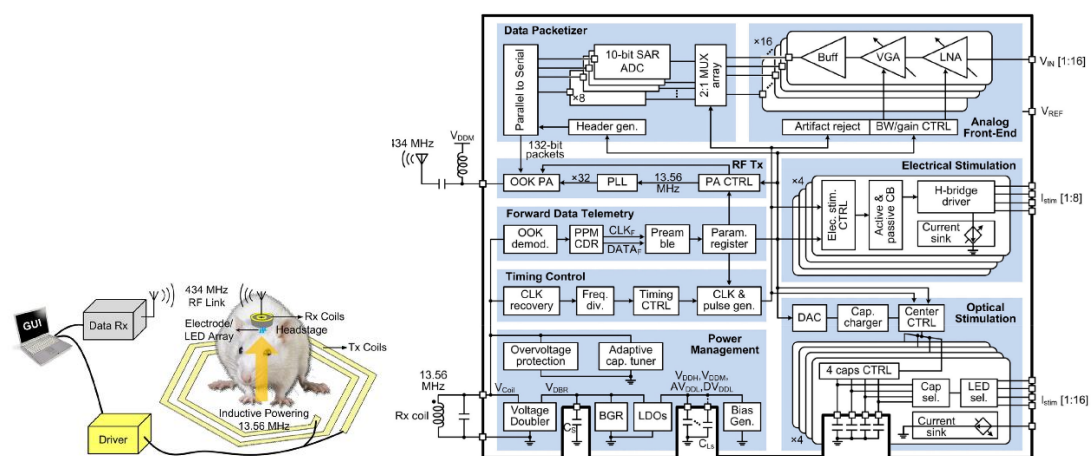


图 37: 具有神经记录、电刺激、光刺激的三模态片上系统⁹⁶

2.4 系统集成技术

2.4.1 面向治疗的植入式神经调控系统

近些年来，国际上多家医疗器械公司及研究机构都在开展闭环电刺激的研究⁹⁷。如美敦力在 2013 年发布了首款可以记录大脑活动的植入式刺激器，该刺激器在提供深部脑刺激的同时可以记录脑深部的 LFP 信号，为临床 DBS 相关研究提供了有力的工具⁹⁸。国内的科研机构及医疗器械公司也在开展相关的研究，清华大学和北京品驰医疗设备有限公司研发的可感知 DBS 刺激器 Model G102RS 在 2015 年 9 月完成了第一例临床实验^{99,100}。这两款植入式刺激器均在提供电刺激脉冲功能的同时提供了记录电刺激位点神经信号的功能，为 DBS 机制研究及闭环电刺激策略的研究提供了基础。



图 38: NeuroPace 公司 RNS 系统

首先实现闭环反馈的植入式闭环电刺激系统是 NeuroPace 公司（美国）针对癫痫治疗设计的 RNS 系统，该系统基于“癫痫的发作可以准确预测”这一假设，通过皮层脑电图进行癫痫发作的预测，在发作前进行响应和干预¹⁰¹。该系统可以显著减少癫痫发作的频率和持续时间（54%的患者癫痫发作减少了 50%⁷⁹），且效果优于恒定参数的持续电刺激¹⁰¹。

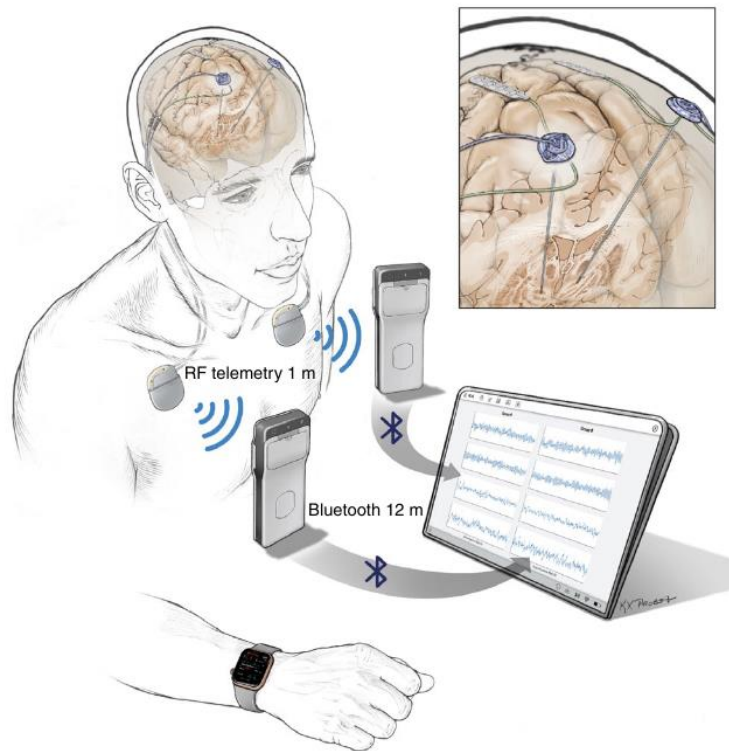


图 39: 美敦力公司 RC+S 植入式神经感知与刺激系统

美敦力公司最新研发的 RC+S 植入式刺激器集成了神经信号监测、嵌入式计

算及电刺激输出功能。最近的研究报道利用该刺激器实现了长达 15 个月的颅内神经信号监测并且实现了闭环电刺激¹⁰²。在该研究中电极导线被双侧植入在丘脑底核和腹前回的硬膜下空间以覆盖初级运动皮层。每个 DBS 导线和皮层电极对通过隧道式导线延长器连接到同侧 Summit RC+S 双向植入式脉冲发生器上，可植入刺激器装置放置在胸大肌上方。每个 RC+S 使用医疗植入物通信频谱中的射频遥测，与口袋大小的中继设备进行无线通信。中继设备通过蓝牙传输到一个基于 Windows 的小型平板电脑上，通信距离可达 12 米。每个可植入刺激器装置可以记录四个双极电极对的局部场电位长达 30 小时。平板电脑上的定制软件允许在家里远程更新设备流参数或调整嵌入式自适应 DBS 算法。

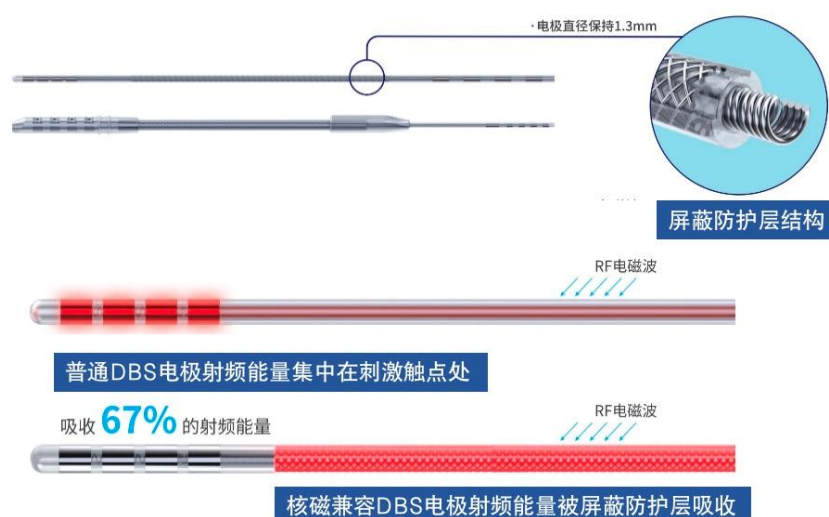


图 40：品驰公司高场强核磁兼容电极以及延伸导线

北京品驰医疗设备有限公司依托于清华大学技术转化，研发出 AI+ MRI 兼容蓝牙可感知 DBS 刺激器 Model G106RS，首先解决了 DBS 患者术后无法接受 3.0T MRI 检查的难题，实现首个人脑的电生理-影像研究平台。该系统应用的核磁兼容电极、延伸导线，是目前全球唯一应用屏蔽防护层实现高场强核磁兼容的 DBS 电极、延伸导线，可减少 67% 以上的射频能量进入 DBS 系统，保证了 DBS 术后患者进行高场强磁共振扫描的安全性，患者可在正常治疗模式和参数下接受 3.0T MRI 检查，为探究大脑对 DBS 刺激响应提供了有力的工具。通过硬件设计和采集算法的不断优化，G106RS 刺激器可实现刺激-同步记录的高信噪比脑电信号的实时采集及传输，令 DBS 长期调控作用的研究、基于场电位的运动脑机

接口成为现实，首次实现了基于底丘脑核局部场电位的睡眠分期¹⁰³，验证了长期 DBS 植入后底丘脑核电生理变化特点¹⁰⁴。

在此基础上，G106RS 还可采集心电信号、加速度信号，可为后续不同闭环算法的开发，提供多种个性化的反馈信号；具有蓝牙通讯功能，可和常用个人电子设备，如手机、平板电脑等直接连接，操作更简易方便。在品驰医疗的互联网平台下，G106RS 系统还支持脑电信号的远程采集和传输，为临床研究的开展提供了极大的便利。应用 G106RS 脑深部电刺激系统，清华大学正在开展面向帕金森病患者运动和睡眠的闭环 DBS 临床研究，并取得了初步成果。



图 41：品驰公司 AI+ MRI 兼容的蓝牙可感知 DBS 系统

2.4.2 面向科研的脑机交互神经调控系统

2016 年意大利博洛尼亚大学的 Alberto Priori 团队的 Mattia Arlotti 等人开发了一套便携式自适应闭环 DBS 系统用于晚期帕金森病人的局部场电位信号的监测和治疗⁸⁴，并于 2017 年研究了自适应性脑深部刺激对控制帕金森病患者左旋多巴诱发的副作用⁸²，2018 年用其开发的自适应闭环 DBS 设备实现了 8 小时的持续监测⁸⁵，2019 年用其对自由活动的帕金森病患者进行 24 小时的丘脑底核振荡信号的监测，是首次实现可长时程监测和刺激的闭环深部脑刺激可穿戴设备¹⁰⁵，但其设备主要可记录 2-48Hz 的信号范围，只局限于研究 β 频段的 LFP 信号，排除了研究 γ 和 高频振荡等频段的可能性。

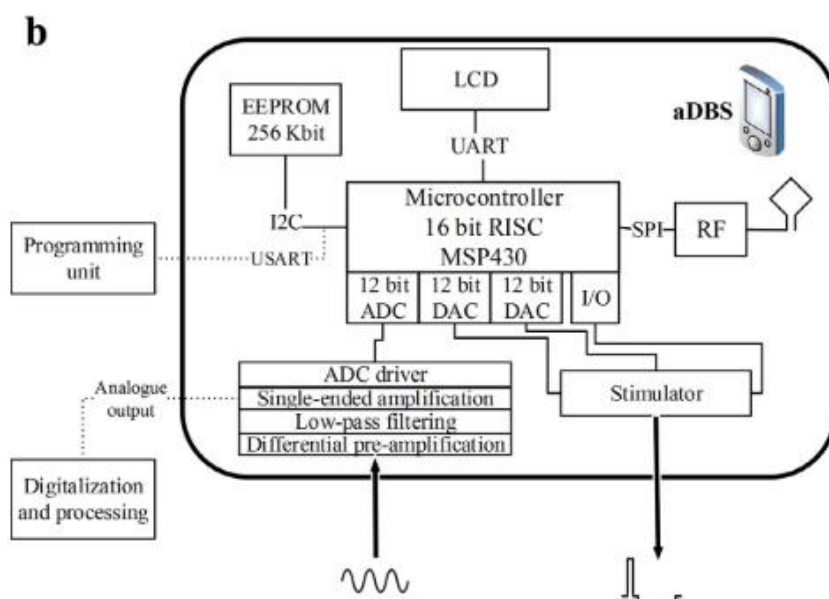


图 42：博洛尼亚大学研发的便携式 DBS 系统⁸⁴

2018 年美国加州伯克利分校的 Andy Zhou 等人开发了一种基于芯片的多达 128 通道的神经调控系统¹⁰⁶。此闭环神经调控系统旨在通过响应实时记录的患者神经状态，动态递送和调控治疗性电刺激来治疗各种神经疾病。描述了一种能够实现新的研究应用的设备，这些应用需要高吞吐量的数据流、低延迟的生物信号处理以及真正的同时感测和刺激。无线无伪迹神经调控设备是一种小型化的无线神经接口，能够在 128 个通道上记录和刺激，并带有板载处理，以完全消除刺激伪迹，检测神经生物标志物，并以闭环方式自动调整刺激参数。它结合了定制专用集成电路、FPGA 和低功耗双向无线电。验证了非人类灵长类动物上 LFP 信号的无线长期记录和刺激伪迹的实时消除。使用无线无伪迹神经调控设备演示了一个闭环刺激范例，在非人灵长类动物体内试验中，在延迟到达任务中干扰运动准备活动。这种无线设备利用定制的专用集成电路进行神经记录和电刺激，使神经接口平台技术成为可能，从而显著推进基于刺激的治疗干预的神经科学发现和临床前研究。解决了现有系统受限于低通道数、缺乏算法灵活性、来自大信号的干扰造成信号畸变、持续刺激伪迹的记录信号失真。

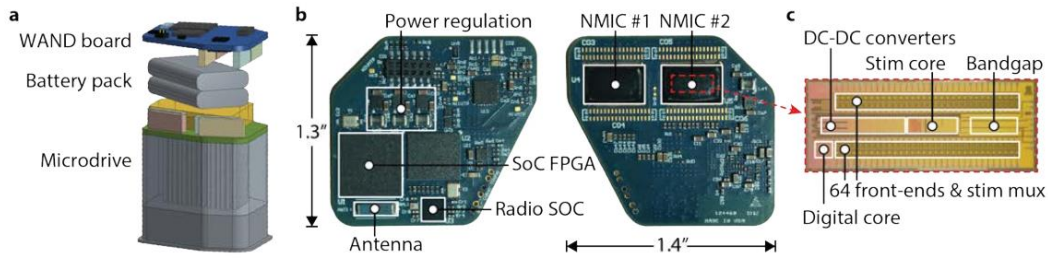


图 43: 加州伯克利大学研发的微型去伪迹闭环神经调控设备¹⁰⁶

2018 年意大利微电子系统研究所的 Luca Pazzini 等人研发出一款紧凑型集成式 DBS 掌上设备，设计了一种小型超柔性多电极阵列，并将其与超紧凑的电子系统相结合。该装置由一个聚酰亚胺微 polyimide 电极阵列(厚 8 μm)连接到一个能够放大、滤波和数字化神经信号以及刺激脑组织的微型电子板上组成。用该设备在体外建立了一个初步的闭环算法，该算法利用电子器件的低延迟($<0.5 \text{ ms}$)从而允许实时监测并调制急性皮层活动的特征震荡频率到期望的目标振荡频率¹⁰⁷，未实现在线实时闭环调控。

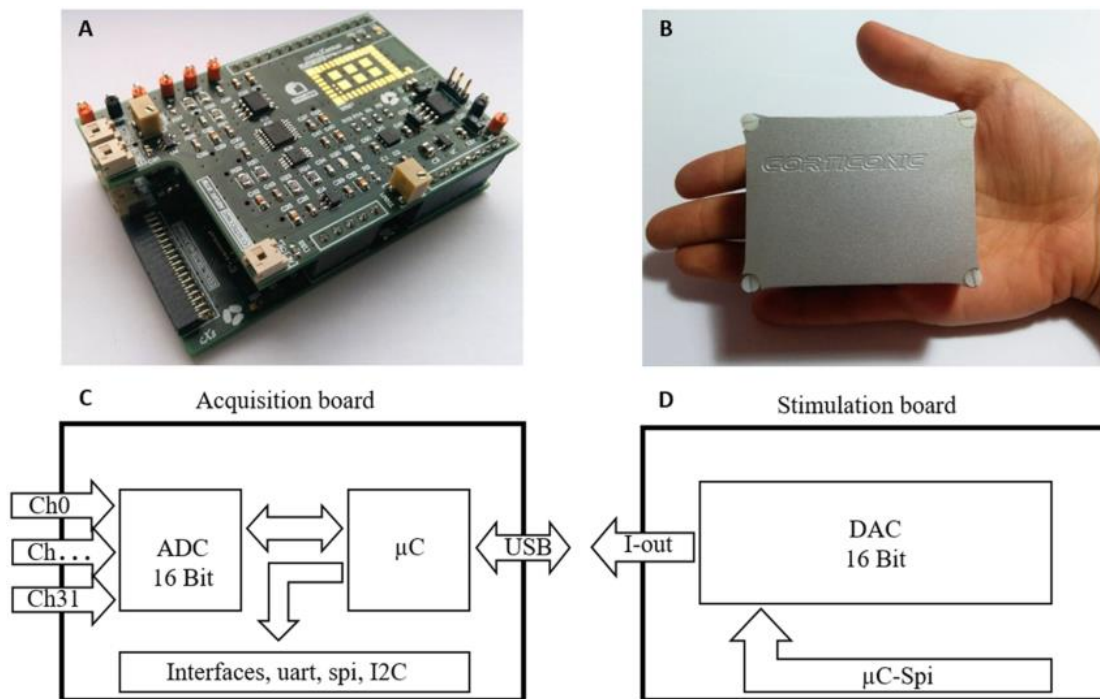


图 44: 意大利微电子所研发的掌上 DBS 调控设备¹⁰⁷

2020 年美国加州大学洛杉矶分校的 Uros Topalovic 等人开发了一个移动脑深部记录和刺激平台 Mo-DBRS，支持与虚拟现实/增强现实和能够进行外部测量(运动捕捉、心率、皮肤电导、呼吸、眼睛跟踪和头皮脑电)的可穿戴设备集成和同步的无线和可编程 EEG 记录和电刺激¹⁰⁸。当用于带有植入神经装置的自由活

动人体时,该平台适用于生态有效的环境,有助于阐明自然行为背后的神经机制,并有助于开发神经和精神疾病的可行疗法。相比在市场上的可植入刺激器装置,他是对可佩戴传感器的集成,可以实现对人大脑的深层大脑活动提供多种信号的记录以及深部脑刺激,而且是专门为研究而设计的,具备灵活的控制,非常适用于揭示人类自然走动行为背后的神经机制,为神经科学研究增添有效手段。

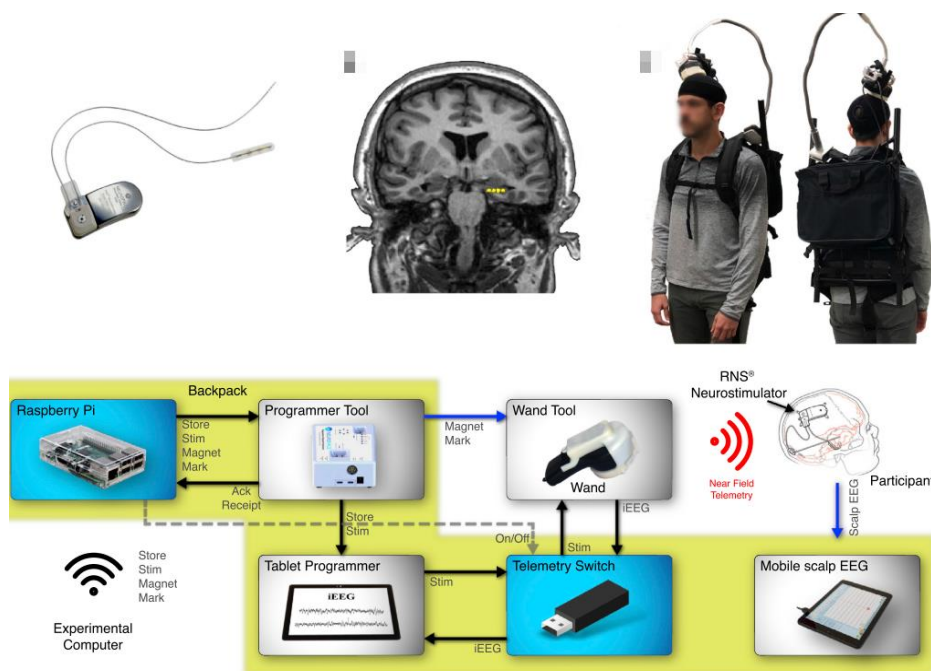


图 45: 加州大学洛杉矶分校研发的移动 DBS 记录和刺激平台 Mo-DBRS¹⁰⁸

2.4.3 脑与认知融合跨时空尺度脑机交互神经调控系统

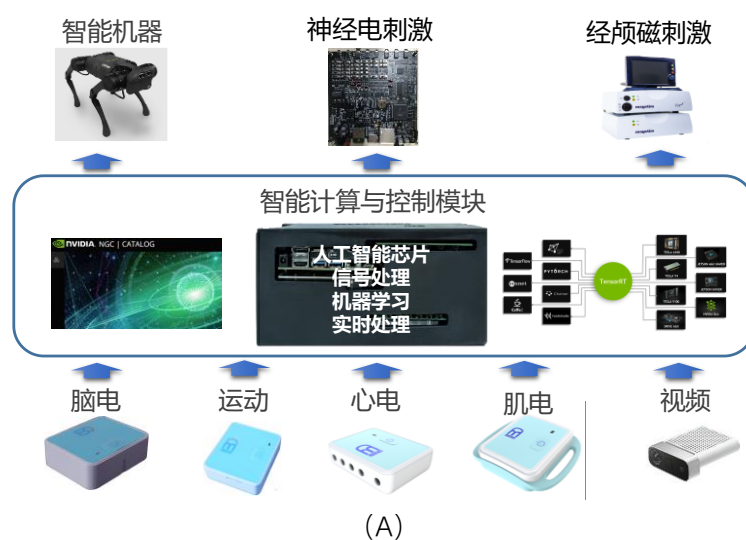


图 46: 脑与认知融合脑机交互神经调控框架

脑健康是我们全生命周期都会面临的问题。脑健康受到脑功能、心理与认知、环境、社会等诸多因素的影响,脑疾病的发生机制也十分复杂。如何能够更好的

探知到真实世界场景中，脑疾病的发生、发展的特点；建立脑功能异常和治疗相关的量化标记，从而高效的改善脑功能，提升生命质量，是脑科学领域面临的重要挑战。

脑机交互目前主要是智能机器与脑活动直接的交互，而与脑功能密切相关的还有情感、记忆、决策等高级认知功能。随着云计算、网络通信以及智能终端的发展，脑机交互神经调控将依托云-网-端技术支撑，向着脑与认知融合脑机交互神经调控方向发展。在这种新型模式下，云端系统负责大数据分析、个性化建模、病程预测、干预建模等任务，以更好的计算效率、体系化的数据处理以保证高精度、高效率的个性化建模及预测；网络作为连接，将大规模群体通过网络与云融合；端作为交互界面直接与患者产生作用，负责神经活动监测、穿戴式生理信号监测、认知行为监测与干预以及闭环神经调控的实施。通过此框架，依赖于云的算力及大数据分析算法，可实现对智能终端中神经调控模型进行持续性优化，不断适应患者状态变化；同时，通过个性化建模可实现对患者数十年长期病程的预测及动态管理，并利用认知行为干预的方式帮助其进行病程管理、以及持续性干预治疗。



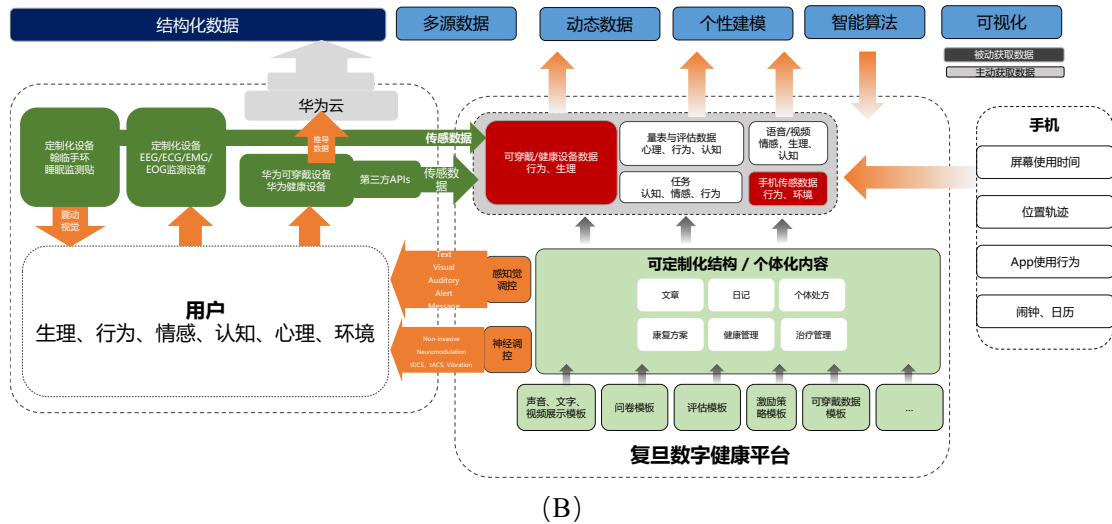


图 47：脑与认知融合脑机交互神经调控系统

实时闭环神经调控系统 (A) 与脑机交互神经调控远程移动整合系统 (B)

复旦大学类脑研究院团队提出了上述基于云-网-端的脑与认知融合跨时空尺度脑机交互神经调控解决方案，建立了脑与认知融合脑机交互神经调控系统平台。

实时闭环神经调控系统平台以移动边缘计算为核心，联通大量外部模块进行多维度的脑机交互感知和外设控制。其中，计算核心具备了内部智能计算和外部模块控制两个主要功能。内部智能计算功能主要包含了能够兼容 scikit-learn, pytorch, TensorFlow 等主流机器学习框架的实时计算框架以及算法库，实时计算框架能够实现将大量智能算法，包括支持向量机，随机森林等经典机器学习以及卷积神经网络，循环神经网络等深度学习算法在平台上进行快速部署，用于科学研究和临床实验，算法库包含了大量基础信号处理相关的通用算法。外部模块控制功能通过多种通信接口实现了通过丰富的通信接口与各类功能模块进行通信。外部模块包含了用于脑机接口的无线多节点电生理采集与有线低延迟神经生理采集模块，用于神经刺激的经颅磁刺激、外周电刺激、深部脑刺激模块，用于运动监测的全身运动信息传感模块，用于运动捕捉的计算机视觉模块，以及用于外部执行的智能机器等，该平台获得了日内瓦国际发明展银奖。

在实时闭环神经调控系统平台基础上，团队研发了脑机交互神经调控远程移动整合系统（数字健康平台），作为用于开展脑健康数字感知与干预的集成化科

研工具平台,平台融合多维数据动态监测、认知行为主观和量化评估、神经反馈、认知行为干预等功能,提供可快速搭建数字化感知和干预方案的科研工具。因此,团队开发了融合多维数据动态监测、认知行为量化评估、神经反馈、认知行为干预、数据交互和云计算等功能的脑功能数字感知与干预平台,可以快速定制用于认知神经行为干预、神经康复管理、真实世界研究等目的的科研工具,帮助科研人员更好地挖掘大规模人群的数字化生物标志,开展真实世界、队列研究,以及进行长时间随访与伴随干预。

脑机交互神经调控远程移动整合系统(数字健康平台)目前可以连接自主研发的多参数生理信息监测设备,连接定制版智能手环,进行长时程、动态的运动、心电、脑电、肌电等多参数感知与数据分析;平台包含手机 APP 和 PC 软件,提供专业量表评估、日常记录和评测等工具;并且连接了数据云平台,便于开展智能运算和远程管理。平台的核心是利用可穿戴设备、量表、认知行为量化评估范式等方式,收集人的运动、情感、生理信息,等主动、被动数据,以视、听、交互等方式进行神经反馈和认知行为干预。

脑机交互神经调控远程移动整合系统(数字健康平台)以移动终端应用软件为载体的集成平台。结合认知行为干预疗法、生理信号监测、认知行为脑功能评估、脑功能神经调控等功能,并通过连接大数据运算云平台,采用大数据挖掘算法建立个性化干预策略,旨在为改善和提升脑功能,提供可灵活定制内容的在线交互式认知行为干预疗法开发平台。

(1) 认知行为评估和脑功能量化评估:平台可搭载需要的各类心理、临床评估量表,采集并记录长期随访数据,用于大数据分析和智能算法开发;平台可连接华为手环、以及团队自主研发可穿戴设备,进行长时程、动态的运动、心电、脑电、肌电等多参数感知与数据分析,进行认知、行为、脑功能等的量化评估。

(2) 认知行为干预脑功能调控:平台在认知行为疗法的理论上,结合生理数据监测和无创脑刺激调控,通过大数据分析建立的智能干预算法模型,实现定量检测、认知行为干预、脑功能调控相融合的,一体化精准干预数字疗法。

(3) 基于大数据建模的智能化干预:以大数据驱动算法进行分析,提升人机交互性,追踪用户的认知功能及行为训练进展,打造个性化干预手段。平台以在线认知行为训练干预与健康管理为核心,通过整合量表评估数据、实时运动及

生理信号、认知行为干预反馈信息等多维大数据，建立基于临床与真实世界的大数据构建的认知行为和脑功能状态量化评估与干预模型，突破时空限制，提供个性化、智能化的在线数字干预，并可为相关物理疗法、药物疗法等专业化方案提供在线管理应用。

3. 神经伦理学进展

神经伦理学是与脑科学、神经科学发展相伴而生的新兴跨学科领域，已逐渐成为了生物伦理学中的一个独立分支，其重点是研究随着我们对大脑的理解以及对其监测和调控能力与日俱增而逐渐引发的伦理问题，以及随着人们对行为主体和道德决策的生物学基础理解加深而出现的伦理思考与研究。对神经伦理学的高度关注可以追溯到 2002 年，威廉·萨菲尔在达纳基金会召开的“神经伦理学：蓝图绘制”会议上，提出了神经伦理学的定义：“关于对人脑的治疗、完善或令人担忧的侵入和操纵的正确与错误、好与坏的探究¹⁰⁹。”2005 年，华盛顿特区国会图书馆举行的“Hard Science, Hard Choices”会议提出，“随着我们对大脑如何工作以及如何处理、研究或改变大脑（以治疗疾病和出于非医学目的）的理解日益加深，现在必须在问题逐渐形成时（而不是在此之后）竭尽全力寻求道德共识，它们已成为公共场所中的道德危机或争议。”2006 年国际神经伦理委员会成立（www.neuroethicssociety.org），以推动在脑科学的负责任研究以及相关的伦理研究和不同领域科学家对话与交流。

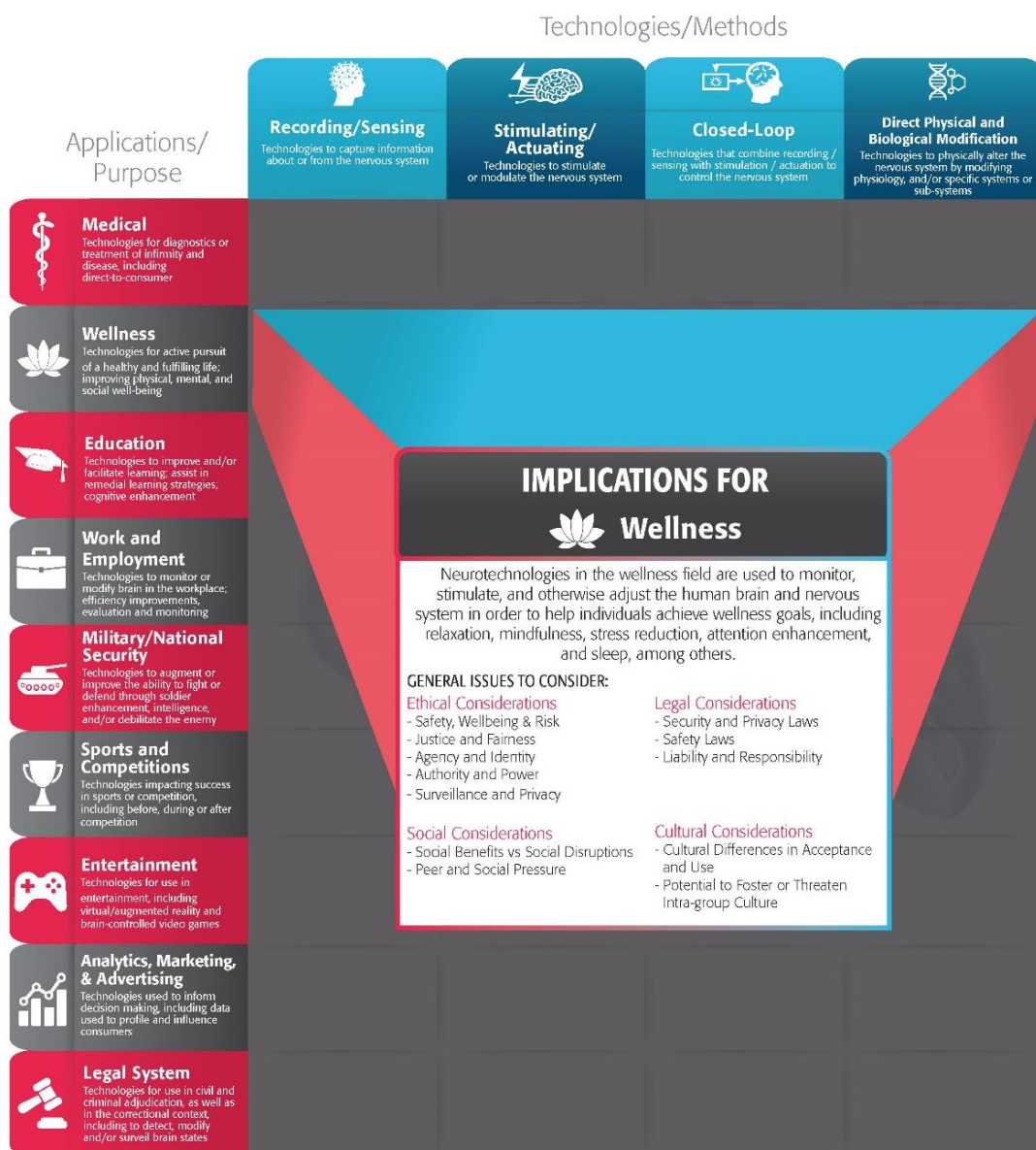
国际医学科学组织理事会联合世界卫生组织于 2016 年制定了《涉及人的健康相关研究国际伦理准则》¹¹⁰，共提出 25 条准则规范，为健康研究提供指导。

表 1：涉及人的健康相关研究国际伦理准则

准则 1：科学价值、社会价值以及尊重权利	准则 2：在资源贫乏地区开展的研究	准则 3：在选择个体和群体参与者中受益和负担的公平分配	准则 4：研究中潜在的个体受益和风险	准则 5：临床试验中对对照组的选择
准则 6：对参与者健康需求的关注	准则 7：社区的参与	准则 8：研究及其审查中的合作伙伴关系和能力建设	准则 9：有能力给予知情同意的个人	准则 10：修改和免除知情同意
准则 11：生物材料及相关数据的收集、储存和使用	准则 12：健康相关研究中数据的收集、储存和使用	准则 13：研究参与者的报销和补偿	准则 14：对研究相关伤害的治疗和赔偿	准则 15：涉及脆弱个人和群体的研究
准则 16：涉及无能力给予知情同意的成人的研究	准则 17：涉及儿童和青少年的研究	准则 18：妇女作为研究参与者	准则 19：孕妇和哺乳期妇女作为研究参与者	准则 20：发生灾难和暴发疾病时开展的研究
准则 21：群随机试验	准则 22：健康相关研究中使用网络环境和数字化工具获取的数据	准则 23：建立研究伦理委员会及其审查规范的要求	准则 24：对健康相关研究应负的公共责任	准则 25：利益冲突

IEEE Neuroethics Framework

Guiding Responsible Neurotechnology Innovation



Get engaged » Help create the guidelines in your area of expertise
To participate, complete our online form today: tiny.cc/engageIEEEneuroethics



© IEEE 2021. All rights reserved. | neuroethics@IEEE.org

图 48: 国际电子工程师学会面向负责任神经科技发展建设神经伦理学框架

美国在脑计划重大项目中亦成立专门神经伦理工作组，资助神经伦理研究项目以协助推进脑计划，工作组提出了八条神经伦理指导原则：（1）安全性评估的重要性应为首位；（2）提前预估与能力、自主意志和能动性相关的特定事项；（3）保护神经数据的隐私性和保密性；（4）关注神经科学工具和神经技术的潜

在恶意使用；（5）谨慎将神经科学工具和神经技术应用于医学或非医学领域；（6）及时发现和处理公众对于脑相关问题的担忧；（7）鼓励公众教育与对话以提升信息透明度与信任；（8）公正行事并共享神经科学研究和神经技术的裨益。此外，该工作组对于神经技术、动物实验研究及神经科学研究成果转化到真实世界的实践中面临的神经伦理问题等也进行了细致分析。

为更规范地推动脑机接口技术及其在社会应用等领域的发展，国际上电子电器工程师协会牵头组织了 IEEE Neuroethcis Framework 项目，推动脑机接口、神经调控等神经科技领域建立负责任创新发展路径（图 44）。

神经伦理学是由神经科学驱动而不断发展的学科，而神经调控相关伦理是神经伦理学的重要组成部分。由于脑机接口、神经调控对人体的神经和大脑有最直接的影响、改变和控制的可能，其对个人的自主和自由、社会的结构变革与人类的未来发展具有重要的意义。我们已经分析了神经调控技术“能做什么”，而伦理学的核心关涉则是“我们是否应该这样做”。本文以临床治疗领域神经调控、大众应用领域神经调控和人类增强领域神经调控三种不同的神经调控应用类型为媒介，面向神经调控技术对人的影响进行伦理反思，针对性地梳理得出对不同使用主体和应用场景，何种伦理问题具有首要的伦理价值。

3.1 临床治疗领域神经调控的伦理问题

神经调控在临床领域的应用所关涉的主要伦理问题，是针对帕金森、癫痫、脑卒中等病患，在治疗过程中产生的伦理问题反思，其涉及安全性和有效性、知情同意、人格统一性问题等问题。基于文献分析和其中的临床医疗患者案例研究，安全性和有效性、知情同意和人格统一性与真实性，是患者所考虑的首要伦理问题。

3.1.1 安全性和有效性

神经调控的脑植入物对大脑的长远影响和风险仍是未知的，但其可预见的安全风险如下：其一，手术干预导致的不可逆伤害。由于脑植入物需要植入头皮或颅骨，可能会导致潜在的并发症，包括脑皮层内的不可逆损伤、出血和感染；其二，设备安全风险。脑植入设备出现故障和传感器生物相容性降低产生生理排斥；其三，长期植入风险。神经元长期受到刺激或抑制将对大脑组织和脑皮质层功能

的潜在影响，仍是未知的；其四，耐久性与重复手术风险。植入式设备寿命仍受到电池的制约，重复实施脑植入物外科手术增加了手术安全风险，目前商业深部脑刺激设备寿命可达 10-15 年，可充电深部脑刺激可以提供更长的寿命时间；其五，软件与算法安全。软件与算法的故障与偏差，可能导致输出命令的错误，从而可能造成不可挽回的伤害。其六，大脑人为干预的潜在伤害。即使是非侵入性的设备也可能带来严重的损伤风险，对于大脑仍正在发育的孩子乃至成年人，脑机接口的使用都可能带来不可知的负面影响。在脑机接口正常运行期间，神经系统与脑机接口之间是相互适应的过程，每当用户收到与机器交互的预期结果与实际结果之间存在差异的信息时，调节过程通常都会通过干预改变大脑活动模式，其结果是大脑活动模式以有助于随后进行的机器分类方式而发生了变化。由此，大脑适应机器而导致神经功能发生的潜在有害变化引起了较大的伦理关注。目前，Walpow 曾对由于脑机接口系统的长期运行和维护而导致患者的不适和并发症做出了一定研究。但是整体来说，对长期使用脑机接口对于大脑活动模式和功能的改变将带来何种影响的研究还处于探索阶段。随着脑科学研究的进展，脑机交互神经调控所带来的脑重塑伦理相关挑战应更加受到关注，根据风险-收益分析个体差异从而确定其适用性，具有重要的应用伦理意义。

总体来说，脑机接口及神经调控目前仍是实验性、探索性的治疗方式，虽然治疗主体对得到治愈具有很高的期望值，但是现实情况是在不同的疾病治疗效果差异很大，帕金森病可以达到 50%以上疗效，而阿尔茨海默病等疾病的疗效在 15-30%。另外一些研究表明，基于 EEG 的脑机接口测量大脑信号的空间分辨率仍较为有限，并且还容易受到面部肌肉或眨眼等动作的干扰，这些运动更难以被儿童控制。Nuffield 生物伦理委员会（NCOB 2013）指出，脑机接口技术的一大隐患可能是高期望后令人失望的结果将产生的社会心理影响¹¹¹。此外，进入商业市场中的非侵入性脑机接口的实际效用尚缺乏严谨的科学询证支持和伦理监管，其社会影响也较为令人担忧，应更加全面地看待技术应用的风险和代价、主动承担社会发展的伦理责任，同时国家应加强脑机接口与神经调控领域商业市场的伦理监管。

3.1.2 知情同意

在患者同意接受治疗之前，应当全面获悉手术和相关治疗的风险-收益和可

能治疗无效的结果。知情同意的具体过程，包括“理性的选择医疗干预方式；病人选择的相关风险、利益和不确定的告知；评估病人的理解能力；病人接受干预等”¹¹²。其一，获悉治疗无效的可能性。严重残疾或瘫痪的人往往对治疗方法与技术抱有过高的期望，对此知情同意谈话与调查表将可以减轻患者此类的心理预期。特别是需要让患者明晰“脑机接口盲”现象，即部分患者无法实现脑机接口效用，这预计会影响 15-30%的潜在用户¹¹³。其二，可替代治疗方案选择的适当性。神经调控的潜在用户必须被告知侵入性和非侵入性系统的相对优势和劣势，包括侵入性脑植入物的稳定性、可逆性和感染风险等事实。其三，长期潜在伤害告知。参与神经调控研究并向患者提供帮助的神经科医师、心理学家和其他医务人员承担着不断监测的道德责任，需及时发现不良后果并进行风险评估，并且必须适当告知每个脑机接口候选用户，基于大脑可塑性，神经调控诱导对大脑可能存在的潜在有害影响。此外，对于完全无法实现交流的病患，如闭锁综合征患者，医生需告知由其家庭成员担任的法定监护人有关的治疗程序，并获得他们的知情同意。

3.1.3 人格同一性与真实性

神经调控的使用可能会影响用户的自我定义和自我表达的能力。外部设备与身体逐步加深和日渐多元的连接与融合，将可能转变我们对于个人身份的根本认知。首先，该问题的核心是，我们是否应该将这些或附加在体外、或植入体内的设备视为自己的一部分。以义肢为例，使用者应该将其视为一个工具，还是将其视为自己的一部分。这将影响其社会身份层面的自我认知和他人的看待方式，也影响了用户在潜意识和神经系统层面如何看待自己。更进一步，这将影响人的自我理解和人的概念本身。另外，进行脑植入有可能导致身体或精神特征上无法预料的变化。

此外，患者主观体验的真实性也面临挑战。当使用者的情绪是由算法反馈调节调动，而非通过其往常的生理过程产生时，他还能感受到那是自己吗？伊兰·克莱因等学者认为：“如果我们通过‘智能’植入物改变人脑的反应方式，有效地消除个体反应（甚至以试图治疗抑郁症为名），则不仅有可能破坏患者情绪表达的真实性，而且会破坏人的自我表达能力真实性本身¹¹⁴。在临床治疗的过程中，深部脑刺激的部分受试者认为有效的 DBS 可以帮助其摆脱抑郁，使真实的自我重

现。而另一些受试者也表明，DBS 可能会损害其自我意识，甚至是让他们失去主体意识。如果 DBS 采用闭环系统，患者的这种担忧将会加剧，如系统将他们维持在相对稳定的主观幸福状态，并阻止他们体验悲伤等“正常”的情绪范围。

3.2 大众应用领域神经调控的伦理问题

面向非临床用户的神经调控所面临的首要伦理问题，是大众对于因脑信号监控而造成的脑隐私保护问题，和由脑信号干预而造成的决策自主权和责任归属问题的担忧。监测是潜在操纵的阶梯，剑桥分析公司根据大众社交媒体个人数据对其进行政选操纵的事件表明，如果同意技术公司获取大众的脑隐私数据，则意味着技术公司获得了对大众进行潜在操纵的可能性。对于健康群体来说，对人类思想与行为的读取与操控，构成了侵犯使用者自由与自主性的极大可能。

3.2.1 脑隐私保护

脑隐私包含从大脑观测到的概念、记忆、思想和与大脑状况有关的健康信息等¹¹³。脑信号监控的思想读取或谓之“读心”在未来具有将人类头脑中的隐私透明化的可能性。坎利指出，将来脑成像数据结合生活史和遗传信息可以非常准确地预测行为和性格。研究表明，使用计算机视觉算法已经可以重建或“看到”研究对象刚刚看到的内容。目前，已有一些公司开始将 fMRI 技术应用于测谎和员工评估，但这可能侵犯了员工的脑隐私权。此外，健康隐私也有可能产生广泛的伦理风险。随着电子病历逐渐成为一种规范，包含脑部扫描信息、脑电图数据、脑部刺激方式的治疗结果有可能被滥用。如果其被应用于就业筛查，那么它就可能成为歧视弱者和扼杀潜力的工具。

面对全新的“脑隐私”安全问题，迫切需要建立有效存储、共享大量脑衍生数据以及确保脑数据隐私和安全的解决方案，并从技术研发、道德准则和法律层面建立隐私安全预防措施，以综合实现神经调控实验研究、临床医疗和大众服务过程中的脑隐私保护。塔玛拉·丹宁等将“神经安全性”一词称为“保护神经设备的机密性、完整性和可用性，防止恶意团体攻击，目的是保护人的神经机制、神经计算和自由意志的安全性¹¹⁵”。此外，“脑间谍软件”的出现，意味着攻击者可能会非法访问存储的神经数据，在违反受害人意愿的情况下控制其设备或完

全禁用设备，故从技术层面进行加密设计和防病毒保护将至关重要。2018年5月，欧盟提出新通用数据保护条例，并对其所有成员国强制执行。此后，Emotiv公司已通知用户，用户有权随时撤回允许公司使用和传输其个人神经数据的同意，而在这之前，用户允许公司使用其个人数据的知情同意都是“不可撤销的永久许可”。主动保护与大脑相关的数据是确保在消费领域继续应用神经调控设备的现实挑战。

3.2.2 决策自主权

通过神经调控能够对人的身体、意向、记忆和情感进行生理性直接操控是史无前例的，这让人从客观视角难以分清该决策到底是自主决策还是机器决策。格兰农质疑主要或仅由设备调节而产生的动作是否能真的完全归因于人。如果脑机接口设备对于个体决策产生了一定因果性影响，那么这可能会对用户自主决策产生负面影响。所以将该技术普及前应该为以下问题找出应对措施。其一，人机决策权分配。我们是否仍应该让渡一部分决策权给脑机接口算法。如何判定行为主体是受自身支配还是受设备支配，在道德和法律层面都需要重新界定。其二，决策冲突。当用户脑信号与机器算法结果冲突时，最终仲裁者是谁。缪勒提出应该找到用户的独立意图与设备算法的自动神经调节之间的平衡，特别是发生紧急情况时的决策更为重要¹¹⁶。其三，肌控力减弱。从“脑-肌”执行转换为“脑-机”执行，虽看似简化了反应流程提高了效率，但是肌肉固有的减少冲动行为的感知控制功能也被削弱了。这可能导致身体会去执行原先只会想但不会去做的事。其四，潜意识操纵。脑信号的商业化分析，可能让商业企业得以通过解码用户神经信号反向操纵用户的思想倾向和购买选择等。考德威尔等学者发现神经激活模式的成像，可以可靠地表征对产品的类型、品牌或政治偏好的兴趣。“神经营销学”和“神经经济学”即由此应运而生。其五，成瘾。用户可能会对脑机接口和虚拟现实等技术结合的新型交互方式上瘾，如同现在青少年的网瘾。

3.2.3 责任归属

由于大众服务型脑机接口在设备故障或者脑信号解读错误等情况下会对用户行为产生一定非自主影响，那么用户应该从何种程度上为自己的行为负责任。神经科学家伽扎尼加提出，神经科学仍没有明确发现责任相关的脑活动标记，因为责任是我们归于人而非脑的事情。“脑是自动的、为规则所支配的和被决定的

设备, 而人却是有着个人责任的主体, 能够自由地为自己作出决定¹¹⁷。另一方面, 伊兰·克莱因提出了一个思维实验, 神经设备本身也会涉及责任行为, 假设义肢用户在驾驶汽车时, 义肢手臂自行右转撞坏了邻居家的围栏, 这种情况下责任如何归属的问题。如果用户未能充分训练自己的义肢, 或许是用户的瞬间注意力不集中对义肢失去控制导致了车祸, 那么她应承担一定的责任, 但是如果是由于设备缺陷、软件失误和故障问题, 则可以免除用户的道德或法律责任。

神经调控设备应用带来的责任归属难题也相应带来道德、法律体系重置风险, 是否应该随之变革学界仍存在争论, 部分学者认为脑机接口的本质与其他技术没有不同, 对现行法律的小幅调整即可充分解决神经调控相关的责任问题。首先神经调控设备的使用者应对任何意外行为负责, 如同我们为汽车驾驶行为负责, 父母为孩子的行为负责。而如果意外是由于设备失误造成的, 则应该由设备制造商承担经济损失, 并为事件承担责任。另一部分学者认为当前的法律体系无法适当地处理脑机接口应用中的责任问题。欧勃臣等提出脑机接口与其他工具有所不同, 算法决策失误、直接从 CNS 捕获意图未经外围神经审查而执行的潜意识事件、脑机接口设备被黑客入侵受到第三方操控, 都可能会阻碍责任归属。如果此类情况发生, 当前的道德和法律责任框架则不足以应对神经调控应用产生的问题¹¹⁸。

3.2.4 分配正义

神经调控与增强智能具备让使用者获得更强的认知和运动等能力的潜力, 在同没有条件使用该技术的普通人竞争中有可能获得明显优势。发达地区、高收入人群比落后地区、普通人更容易获得神经调控增强技术, 以增强其社会优势地位, 进而有可能出现拉大贫富差距, 形成就业、教育等社会活动中的各种不公平现象。因此, 需要关注脑机接口技术增强现有人类智能带来益处的同时, 可能引起的公平性争议。特别是在教育、竞争性工作、资源分配等相关领域应尽可能避免由于应用脑机接口与增强智能技术带来的不公平隐患。同时, 应避免偏见。通过脑机接口等增强智能技术修复、增强的人类思维与行为可能与未应用相关技术的人类有所差异, 但不应对应用脑机接口与增强智能技术的人产生偏见, 并应充分尊重相关用户, 不损害其尊严, 确保其一切应有权利¹¹⁹。

3.3 神经调控与人类增强的未来伦理思考

3.3.1 关于神经调控增强的伦理视角

威尔逊用美德伦理学、义务论、功利主义的伦理原则对使用增强型脑机接口产生的伦理问题进行了分析¹²⁰。其中，美德伦理学以一个人的行为是否符合美德来评估其行为是否道德，如果使用增强型神经调控在体育比赛和学生考试中作弊，则会违背美德伦理。从义务论分析，增强型神经调控引发的核心问题是“用神经调控增强人类的能力是我们的责任吗？”部分学者认为，将计算机或机器的功能加载到人身上并不是我们的责任，并且仅出于增强目的而制造“人机混合体”是不道德的。而功利主义的核心问题是“神经调控与脑机接口增强对社会是利大于弊吗？”一个争论焦点是，虽然在负责任的军队手中，增强型脑机接口可以保护国家利益和广大人民，但是犯罪分子或恐怖组织可以轻易地使用增强型神经调控，创造更大的灾难性事件和不稳定因素，因此产生的负面结果将对社会非常不利。

3.3.2 后人类增强的伦理问题

神经调控对人类思想、意图、记忆和情感前所未有的读取和控制能力很可能将从根本上改变人类的主体性，其核心问题是增强技术会让人变得更像人，还是使人失去人的本质，甚至逐渐变得更像机器，而转化为一个“人操纵人”的社会。由此不同观点产生了生物自由主义者阵营和生物保守主义者阵营。

生物自由主义者认为新型生物医学增强与其他为人所熟知的增强方法在道德上没有显著差异，他们提出人类增强符合伦理的主要策略，是提出新型增强方法与旧有公认的增强人类能力的方法之间的连续性。例如根据衣服增强了皮肤和记事本增强了人们的记忆等得出，所有技术都可以看作是对人类能力的增强。当我们学习计算和阅读时，我们实际上是在重新编程神经系统的微观结构，其生理作用与摄取精神类药物所产生的生理作用一样真实。

生物保守主义者代表人，弗朗西斯·福山、迈克尔·桑德尔、尤尔根·哈贝马斯等认为，大脑生物增强等技术将损害“人类本性”、“人的尊严”乃至造成“人类的终结”。福山在《我们的后人类未来：生物科技革命的后果》和《历史之终结和最后的人》中将后人类主义视为“世界上最危险的想法”，他认为人类具有相同本性是自由民主的基础，而增强带来的不确定因素“X”将会摧毁人类尊严和自由民主的平等基础。桑德尔在《反对完美：科技与人性的正义之战》中指出：“超人类主义会使我们从现存的伦理——对天赋的感激。过渡普罗米修斯

式的人对自身和外部世界拥有绝对的掌控权。无论赋予我们天赋的是上帝还是自然，这两种情况下都存在一种超验的、高于人类的外部存在赐予人类这一切。超人类主义抛弃的正是这种与偶然性、随机性和上帝的神秘关联，进而转向疯狂的控制欲。”并粉碎对人类生活必不可少的三种道德价值观：“谦卑、责任和团结。”哈贝马斯在《人性的未来》中提出必须坚守治疗和增强的区隔，这在道德层面非常重要。他坚持康德主张，永远不能把人当作手段，而应该以人为目的。美国生物伦理学总统委员会提出：“人类主体的意义是至关重要的……我们应该有最佳的表现，但要确保是人类，而不是动物或机器的最佳表现”，否则竞争和比赛将失去意义。

吉尔伯特·霍托伊思称后人类主义风潮一直与自由主义、新自由主义乃至绝对自由主义的个人主义密切相关。这一思潮常常表示不问政治，事实上它接近美国大型跨国公司中流行的未来主义的技术资本主义。韩炳哲亦曾提出针对新自由主义的反思：“海德格尔所称的决心拥有最本己的能在、达成本真的自我存在之此在，是由内部引导的，而非外部。……新自由主义把人类分隔成一个个孤立的经营者的对象就是人们自己。这种单子化伴随去团结化和完全竞争而来，亦使恐惧渐生。新自由主义的恶魔逻辑就是：恐惧提高生产率。我心甘情愿地剥削着我自己，还天真地以为是在自我实现。这是新自由主义的奸险逻辑¹²¹。

4. 产业化进展

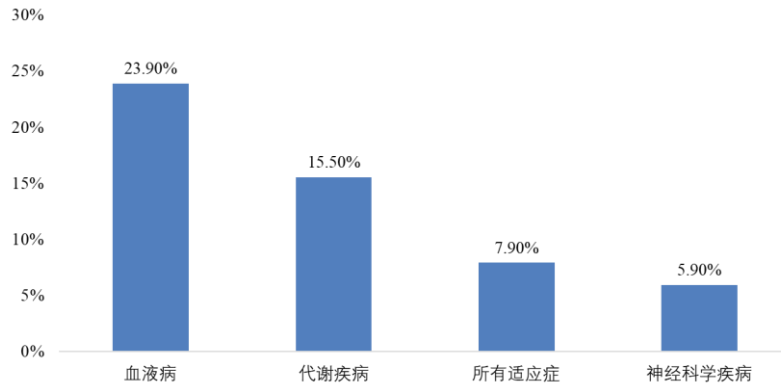
4.1 脑机接口技术的产业现状

马斯克的 Neuralink 公司致力于脑机接口技术的研究，主要开发人脑与机器的接口，将人类与计算机连接起来。该公司 2019 年首次宣布在猴子身上测试其设备。2021 年，该公司发布一段视频展示一只植入其设备的猴子通过心灵感应玩电子游戏，引起巨大轰动。2022 年 12 月，该公司公布的最新研究进展显示，一只在脑中植入了脑机芯片的猴子 Sake，可通过意念控制虚拟光标来打字，马斯克让猴子以“意念打字”引发社会的众多关注。近年来 Neuralink 公司发布的多项研究成果引发社会广泛关注，随着市场对脑机接口技术关注度的逐步提升，目前脑机接口技术的产业现状呈现如下特点：

4.1.1 脑机接口技术行业市场规模巨大

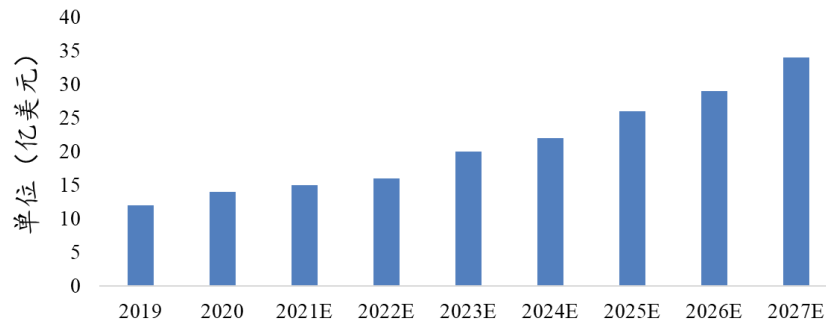
作为一项颠覆性技术，脑机接口在医疗领域的疾病治疗、功能恢复上展现出巨大价值。首先，全球范围内脑疾病患者群体规模庞大，未能满足的临床需求持续存在；其次，脑部疾病的药物研发难度很大，很多神经、精神疾病的致病机理至今都没能摸清，临床试验设计的难度也很高，且神经类药物也常常伴随着较明显的副作用。如图所示，脑部疾病相关药物从临床试验最终走向上市的概率仅 5.9%，在所有疾病药物中的研发成功率最低。

脑机接口作为创新疗法的有力候选，有望打破僵局，突破治疗手段和药物研发的限制，来治愈脑疾病和恢复受损的脑功能。从市场规模上看，虽然脑机接口目前仍处于发展初期，但市场前景仍较为广阔。据头豹研究院数据显示，2019 年，全球脑机接口市场规模达 12 亿美元，预计到 2027 年市场规模达 36 亿美元，年复合增长率约为 14.7%。总的来看，脑机接口行业市场规模大，增速快，应用场景广阔，行业未来具有很大发展空间。



资料来源：BIO、QLS Advisors

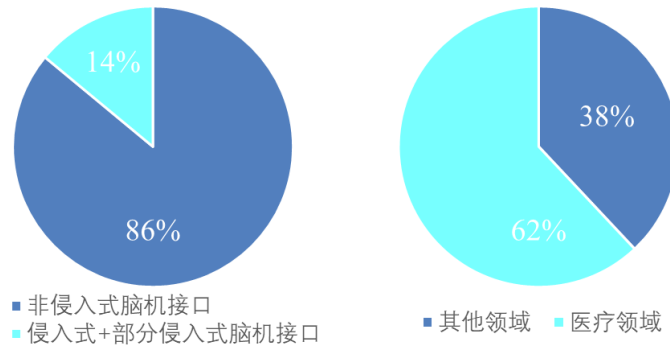
图 49：各类疾病药物从临床 I 期到上市的成功率



资料来源：头豹研究院

图 50：全球脑机接口市场规模及预测

据头豹研究院数据显示，2020 年非侵入式脑机接口占脑机接口市场规模的 86%。目前，受到脑机接口技术和伦理、安全等因素的制约，无论是各国的科研院所还是企业，研究重点都侧重于非侵入式脑机接口，对非侵入式脑机接口的研发投入也远高于侵入式脑机接口；脑机接口技术的功效可以归结为（监测/替代/改善恢复/增强/补充），对应的应用方向主要有医疗健康、娱乐、智能家居、军事和其他，其中医疗健康领域是脑机接口最初、最直接和最主要的应用领域，也是目前最接近商业化的应用领域。此外 2020 年，脑机接口在医疗领域的市场规模占比达 62%，主要为脑机接口在医疗器械上的应用，而非医疗领域的市场主要为消费类场景及一些其他领域的应用。



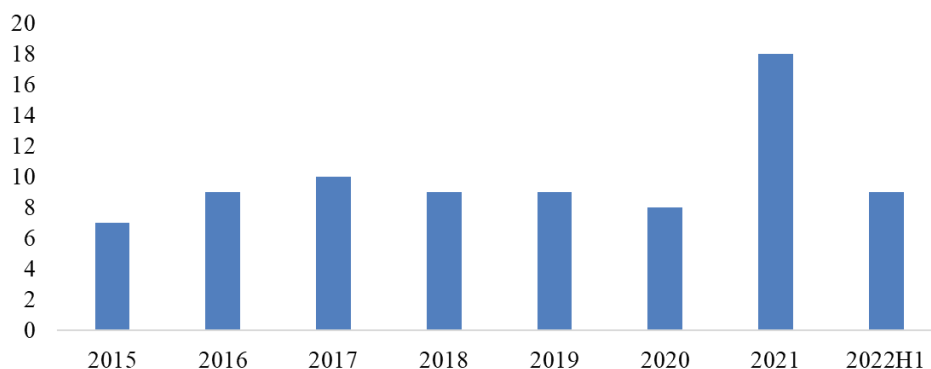
资源来源：头豹研究院

图 51: 2020 年全球脑机接口市场规模细分

4.1.2 行业融资集中于早期爆发

脑机接口领域在近几年，频繁出现在各大医疗媒体的文章里，同时也产生了不少亮眼的企业，例如马斯克创办的 Neuralink，还有由首家入选哈佛大学创新实验室的华人团队创办的 BrainCo 强脑科技；与雅培、波科、美敦力争锋的 NeuroPace，资本成为脑机接口产业加速发展助推器。当前 BrainCo 强脑科技已经完成 2 亿美元的融资投入研发，估值超过 10 亿美元，是脑机接口领域独角兽企业，也是目前唯一一家融资超过 2 亿美金的非侵入式脑机接口公司，另一家比较出名的融资超过 2 亿美元的脑机接口公司是马斯克的 Neuralink，近年来发布多项研究成果引发社会广泛关注，使得脑机接口技术从实验室被推向了公众视野，成为当下资本投资布局的热点赛道。

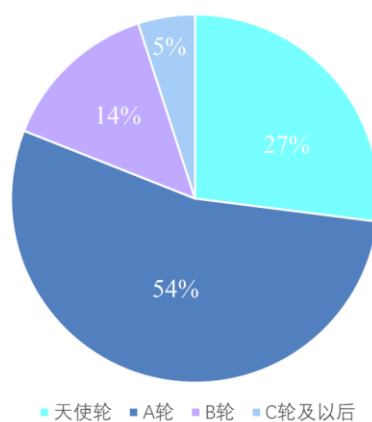
“十三五”规划将“脑科学与类脑研究”列为重大科技创新项目和工程之一，“十四五”规划部署五项研究重点领域，其中脑机融合纳入重点技术研究范畴。从政策端看，当前脑机接口技术已经被列为国家重点关注的技术领域，据动脉橙数据库显示，2015 年国内脑机接口行业累计发生 7 起融资事件，直到 2020 年行业整体融资事件维持平稳，但到 2021 年国内融资事件达到近年来最高的 18 起，同比增长 125%，2022 年上半年仍有 9 起融资事件，表明投资机构正加速对脑机接口行业的投资布局。



资料来源：动脉橙数据库

图 52：国内 BCI 企业融资事件数

从融资事件轮次分布看，融资早期轮次的企业占比 81%，产业孕育发展中。从国内脑机接口企业融资事件轮次分布看，截止 2022 年 6 月 30 日天使轮融资企业占比达 27%，A 轮占比高达 54%，总体来看企业多处于融资早期阶段，表明整个脑机接口行业尚处于商业化的起步期，行业成熟度及商业化程度较低，未来发展潜力大。



资料来源：动脉橙数据库

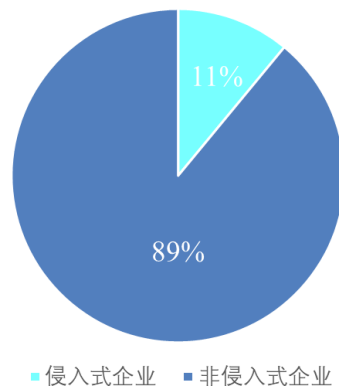
图 53：国内 BCI 企业融资轮次分布

4.1.3 国内非侵入式技术企业融资数目占主导

侵入式技术壁垒较高。侵入式技术通常需要进行开颅手术，将电极植入到大脑皮层及其内部采集脑电信号，因此可获得质量较高的神经信号。其缺点是容易引发人体的排异反应，产生神经瘢痕包裹电极，进而导致神经信号质量降低；非

侵入式脑机接口不进入大脑，只需要用电极连接头皮来获取信号，对人体伤害较小，技术难度较低，如使用脑电帽采集脑电信号。但由于颅骨对神经信号的衰减作用和对神经元发出的电场活动的分散和模糊效应，使得信号分辨率不高。侵入式和非侵入式技术在场景应用和技术实现上各有优劣势，因此国内脑机接口企业基于企业自身的技术储备和战略定位，选择不同类别的技术解决方案。

国内脑机接口行业投融资热度，主要集中在非侵入式脑机接口。据动脉橙数据库显示，根据不完全统计，2015-2022 年国内脑机接口行业获得融资的企业共 37 家，仅 4 家企业布局侵入式技术且获得融资，如成立于 2021 年的脑虎科技，此外 89%企业均采用非侵入技术切入脑机接口赛道。



资源来源：动脉橙数据库

图 54：国内 BCI 融资企业数

4.1.4 科研机构与产业资本合作促进技术孵化

研究发现，近年来新成立的脑机接口公司创始人基本都是由各自领域的专家和资深的从业者组成，公司创始人和研究团队包括多名业界知名专家和学者，国内产业界与学术研究机构以密切合作模式促进脑机接口技术发展。由于脑机接口技术壁垒相对较高，预计未来脑机接口产业的发展仍由学术研究机构主导，产业资本与学术研究机构合作将更加紧密，促进技术的产业孵化。

表 2：国内部分脑机接口企业列表

企业名称	成立时间	创始人及背景	简介
------	------	--------	----

品驰医疗	2008	核心技术团队来自清华大学神经调控国家工程研究中心，国内有源植入式神经调控产业的开拓者和引领者。创始人李路明教授，神经调控国家工程研究中心主任	脑科学、神经精神疾病植入式设备研发、生产商
脑虎科技	2021	陶虎，上海微系统与信息技术研究所副所长，国内脑机接口、人工智能、微纳传感领域的权威专家 彭雷，S 级的连续创业者，近 20 年间有多次成功创业经验	侵入式脑机接口研发商
宁矩科技	2019	两位联合创始人分别为清华大学和中科院的教授，专注脑机接口和生物材料技术，技术水平世界领先	脑机接口技术开发商
睿神安	2010	清华大学微电子所产学研转化，布局脑科学研究重要领域，为疾病治疗提供综合解决方案	有源植入式医疗器械创新型企业
景昱医疗	2011	拥有一支由脑深部电刺激系统核心技术专家、生产专家、公司运营专家组成的高管团队，这些专家经过多年国内外相关领域的工作，积累了丰富的经验	创新型高科技医疗器械研发、生产商
佳量医疗	2020	创始人曹鹏-生物医学与生物力学联合实验室博士，曾任 GE 医疗生命科学部高级应用专员、高级应用专家，GE 药代动力学研究中心高级科学家	神经系统疾病创新治疗方案研发商
优脑银河	2019	哈佛医学院刘河生教授，麻省理工学院冯国平院士，Robert Desimone 院士和企业家魏可成联合创立	脑科诊疗设备研发商
博睿康	2011	核心团队来自脑机智能全球 Top5 的清华大学神经工程实验室以及临床神经领域的医疗市场专家	脑机接口系统相关设备研发、生产商
脑陆科技	2018	创始人兼 CEO 王晓岸毕业于哈佛大学，有多年销售和运营经验；合伙人庞浩是清华大学脑与类脑研究中心博士后	脑科学人工智能技术及前沿科技应用研发商
强脑科技	2018	创始人兼 CEO 韩璧丞，哈佛大学脑科学中心博士，公司拥有北美领先的科学家团队，其中来自哈佛、MIT 等全球顶级学府的优秀校友在核心研发团队中占比超过 70%	非侵入式脑机接口技术方案供应商
诺尔医疗	2017	CEO 杨欢，团队成员来自于 ULCA、清华、浙大等著名高校，由功能神经外科临床专家、脑科学与类脑研究领域、人工智能与大数据、高端医疗器械领域的引领性人才构成	功能神经外科医疗器械与智能诊断服务商

柔灵科技	2020	团队集结了全球来自麻省理工学院、西北大学、芝加哥大学、清华大学、浙江大学、复旦大学等领域的顶尖材料科学家、脑机接口科学家、神经生物学家、人机交互工程师	脑机接口领域产品研发商
慧创医疗	2016	慧创医疗的创始人、首席科学家汪待发教授作为国内脑科学领域的专家，深耕近红外脑功能研究近 20 年，拥有深厚的学术沉淀和丰富的产业经验	近红外脑功能成像产品研发商

4.2 脑机接口技术在医疗健康领域的应用

大脑是人体最精妙的器官，当前我们对大脑的认识和开发还十分有限。随着人口老龄化加剧，阿尔茨海默、帕金森等神经退行性疾病发病率日益攀升，同时现代社会日益高发的焦虑、抑郁等情绪情感障碍和自闭症等也都严重威胁人类的脑健康。脑机接口，是大脑和外部设备之间创建的直接连接通路，它既是神经修复最有效的工具，也是目前能有效解决瘫痪、中风、帕金森、渐冻症等患者神经功能受损的有效手段之一，此外它还是全面解析认识大脑的核心关键技术，是国际脑科学最前沿研究的重要工具。当前脑机技术在医疗健康领域中的应用最为广泛，主要包括神经疾病诊疗、精神疾病诊疗、肢体运动障碍、感觉缺陷诊疗四大类，相信未来随着技术的不断成熟，脑机接口技术将更加深入的服务患病人群，给患者的生活水平及质量带来改善。

4.2.1 神经疾病诊疗领域

(1) 深部脑刺激缓解帕金森患者症状

帕金森病是一种慢性神经退行性疾病，常发病于中老年人群，其主要临床特征包括静止性震颤、僵直、自主运动失调等。随着病情进展，该病不仅影响患者健康，还影响患者的生活能力和生活质量。帕金森病的外科治疗方式之一是毁损手术，其通过外科手术将患者丘脑、苍白球及丘脑底核等实施损毁，但毁损手术治疗弊端较多，可能引起其他的不良反应。药物治疗在缓解帕金森病中发挥着重要作用，但在中晚期患者中，会出现药物疗效减退并且产生一些严重并发症。深部脑刺激是一种治疗运动障碍性疾病和神经疾病的神经外科新疗法，可通过立体定向精确定位，植入刺激电极对脑内的特定靶点进行高频电刺激，以改变相应核团的兴奋性，来改善帕金森病的临床症状。

目前深部脑刺激治疗帕金森病在市场上已经获得广泛的应用，能够极大地改善患者生活质量。国内品驰医疗及景昱医疗已经上市的神经刺激器系统（脑起搏

器), 通过脉冲发生器发送电脉冲, 经延长导线到达电极, 释放到脑内相应核团, 抑制异常的神经信号, 从而达到控制帕金森等运动障碍疾病症状, 使患者恢复正常的活动能力。当前脑起搏器已进入市场广泛的应用阶段, 未来有望在成瘾和强迫症等精神疾病中应用。

(2) 反应性神经刺激缓解癫痫患者症状

癫痫是大脑神经元突发性异常放电, 导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。根据中国最新流行病学资料, 中国有 1000 万左右的癫痫患者, 其中 500-600 万是活动性癫痫患者, 同时每年新增加癫痫患者约 40 万, 在中国癫痫已经成为神经科仅次于头痛的第二大常见病。国内癫痫的总体患病率为 7.0%, 年发病率为 28.8/10 万。

闭环神经刺激器是一种基于脑机接口闭环理念可同时进行神经电生理诊断与神经电刺激治疗的前沿技术, 其主要包括颅骨内植入的脉冲发生器、多触点电极(含皮层电极与脑深部电极)、无线充电套件及患者程控仪等组件, 可用于难治性癫痫等神经调控治疗。闭环神经刺激器目前主要应用对象是难治性癫痫患者, 作为一种新型的神经调控治疗技术, 与传统癫痫灶切除手术相比具有无需开颅的优势, 且弥补了临床遇到的诸如双侧海马硬化等无法通过传统手术切除病灶的治疗空白。

美国 Neuropace 公司生产的闭环神经刺激器于 2013 年获得美国 FDA 认证上市, 国内佳量医疗自主研发的闭环脑机接口神经刺激系统, 在难治性癫痫临床诊治领域取得重要突破。目前已经完成首例成功的“脑机接口”反应性闭环神经刺激系统 III 期临床植入手术。与传统癫痫灶切除疗法相比, 闭环神经刺激器最突出的特点是“精准”与“闭环”, 它可以实时监测患者脑电活动情况, 并自动识别癫痫等疾病的特征性脑电, 在疾病发作前或刚一发生即产生“报警”, 同时自动激活脉冲发生器给予精准电刺激, 从而对癫痫等疾病的异常脑电产生抑制效果。整个预警、治疗过程是由闭环神经刺激器一体化完成, 实现了“脑-机-脑”的闭环式诊治, 这种方法也是脑机接口技术在临床转化应用中的主要方式。

(3) 经颅直流电刺激缓解注意缺陷多动障碍

注意缺陷多动障碍的患病率为 5%-7%, 是最常见的儿童疾病之一。其主要症状为注意力减退、多动和冲动, 常造成严重不良后果, 施行的药物及行为干预也

给家庭及社会带来沉重负担。经颅直流电刺激是一项非侵入性调节大脑内部电活动的技术,通过附在头皮上的电极,在大脑特定区域施加微弱直流电,治疗疾病、改善症状。与传统技术相比,它不直接诱发脑活动,而是通过阈下调节神经元膜电位改变自发脑活动兴奋性。

目前,临床上已将 tDCS 应用于儿童注意缺陷多动障碍、孤独症谱系障碍、阅读障碍等疾病的治疗。此外, tDCS 技术与药物治疗、心理治疗、康复治疗等相结合,能达到增强疗效的目的。同时, tDCS 设备更加便携,经济适用性、耐受性及安全性更高,因此适应人群更广。tDCS 治疗是新兴且发展迅速技术,具有广阔的临床应用前景,特别是在注意力缺陷多动障碍、孤独症、阅读障碍儿童、少年患者的治疗中初现成效,具有重大现实意义。国内复旦大学类脑智能科学与技术研究院研究发现无创神经调控超低频经颅直流电刺激能够有效的提升注意力水平,为注意力缺陷多动障碍治疗提供了潜在新方法。

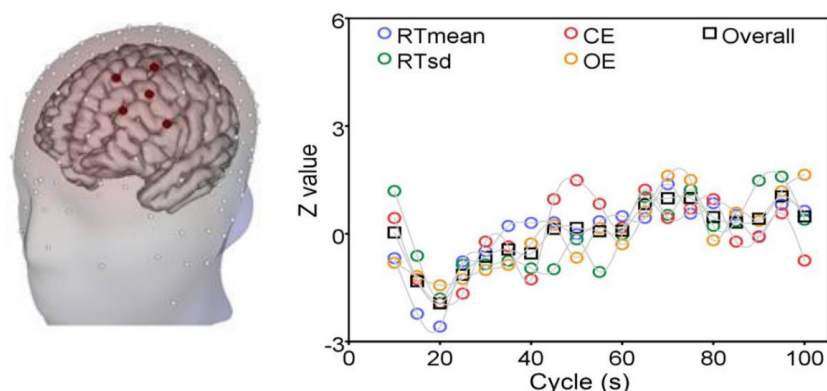


图 55: 超低频经颅直流电刺激提升注意力水平¹²²

(4) 脑机接口神经反馈训练改善自闭症患者症状

孤独症(又称自闭症)谱系障碍是一种严重的神经发育疾病,据美国疾病控制与预防中心 2021 年 12 月调查结果显示,在过去二十年里美国自闭症患病率持续上升,2018 年调查的 8 岁儿童中 39 自闭症患病率为 2.27%,高于 2016 年报告的 1.85%。我国的自闭症患病率调查数据为至少 1%。作为脑机接口技术的重要研究和应用方向,基于神经反馈的数字疗法是自闭症领域技术发展的前沿和必然趋势。国际公认的应用行为分析疗法有效率一般不超过 50%。现已有实践表明,疑似或确诊的孤独症谱系障碍患者在康复过程中,针对社交与交流缺陷,通过非侵入式可穿戴脑机接口系统,结合智能神经反馈训练技术,进行基于大脑实时信

号的评测和闭环干预，并与应用行为分析、言语治疗、作业（职能）治疗等方法结合，能够促进神经可塑性，提高社交脑功能，提升行为训练效果。

对此，BrainCo 强脑科技针对性地自主研发了开星果脑机接口社交沟通训练系统，该系统采用可穿戴智能脑机接口技术，结合由 BCBA、认知心理学博士等联合开发的专业特教内容，针对孤独症(自闭症)谱系儿童的本源性的脑神经发育障碍进行智能闭环神经反馈训练，由内而外提升社交沟通与行为能力，并科学的帮助提高传统行为训练的效率。其中的脑控训练动画还曾获得 2021 年德国红点设计奖。系统专业的特教内容以分级分难度的方式对孩子核心的社交沟通障碍及问题行为进行针对性技能训练，配合人工智能算法以每秒 1 次更新的速度，解析孩子大脑镜像神经元等社交脑区的活动，并通过软件的视觉图像和声音变化实时反馈给孩子，引导孩子大脑进行自我调节。内外结合标本兼致，让孤独症儿童的干预效果更佳，根据中国康复研究中心儿童康复科严谨的随机对照临床测试证明，持续使用开星果系统进行干预，能显著地提高孤独症儿童的语言、社交和脑功能发育。

(5) 脑机接口神经反馈训练改善阿尔茨海默病患者症状

在认知障碍方面，我国各种脑疾病人数是世界上最多的，其中阿尔茨海默病（及相关痴呆症）患者达到 1600 万人之多，全球 4 个患者中就有一个是中国人，2025 年可能会突破 4000 万人。根据 2019 年国家卫健委发布的《健康中国行动（2019—2030 年）》，目前在 65 岁及以上人群中，老年期痴呆患病率为 5.56%。60 岁以上的老年人群中，年龄每增加 5 岁，阿尔茨海默病的患病危险度会增加 1.85 倍。这一庞大患病群体对社会和家庭压力巨大。通过对病患脑电波的检测发现阿尔茨海默病早期症状，并加以相关刺激治疗疾病。

认知刺激主要通过某种外界刺激以改善认知障碍患者的整体认知功能或社会功能；认知训练是指通过对不同认知域和认知加工过程的训练来提升认知功能、增加认知储备。一直以来，全球范围内都缺乏兼有认知刺激和认知训练、并可居家进行的脑健康长效解决方案。自 2016 年起，全球陆续有多个独立研究团队展开了针对 40 Hz 的声光刺激的研究，研究一致发现 40Hz 的声光刺激对于阿兹海默症等脑部退行性疾病的预防和干预在临床上显著有效。该项技术背后的科学原理，相较于其他非侵入式的认知刺激，医学机制更加清晰，证据链更加完整。

基于该技术发现，数丹医疗自主研发了处于世界领先水平的 40Hz 刺激产品，部分产品获得欧盟 CE 认证。与此同时，根据国内外已有医学指南和专家共识，参考神经内科、老年科和康复科等科室的临床实践指导，并结合国内外高端康养机构真实世界证据，依托人工智能大数据核心算法，数丹医疗突破性推出了个性化、智能化的脑健康训练产品，实现用户体验和使用效果的双重保障。依托数丹自研的世界领先的 40 HZ 光声技术，数丹医疗推出了重磅拳头组合：NovoBrain™ Glass 和 NovoBrain™ 4D MEDICAL。NovoBrain™ Glass 依托智能可穿戴式眼镜的设计，该智能眼镜实现了将非侵入式物理刺激作用于大脑，从而增强脑区功能连接、减少脑部病变蛋白的沉淀，提升全脑免疫功能，预防和干预大脑衰老。同时辅助有益睡眠光疗，进一步改善用户睡眠质量。NovoBrain™ 4D MEDICAL 以非侵入式脑机接口技术和物理刺激为干预手段，通过耳、鼻、眼、脑等多个刺激通道，获得个体耐受性和有效性的最佳结合，为大脑退行性疾病按下暂停键。

(6) 脑电监测及反馈调节改善睡眠障碍患者的睡眠质量

据中国睡眠研究会调研数据显示，超过 3 亿中国人存在睡眠障碍，成年人失眠发生率高达 38.2%。艾媒咨询 2021 年中国睡眠经济行业研究报告显示，2016—2020 年间，中国睡眠经济整体市场规模已从 2616.3 亿元增长至 3778.6 亿元，2030 年有望突破万亿元。而脑机接口技术凭借对大脑信号的精准解读，可对用户采取适配度更高的干预方案，来改善复杂的失眠问题。

国内柔灵科技作为一家非侵入式脑机接口技术提供商，其自研的脑电监测贴片，这款脑电监测贴片可以与卧室里其他软硬件如噪音播放、灯光、床垫、香薰机等进行数据交互，通过调控外在环境来改善用户的睡眠质量。柔灵科技的脑电监测贴片仅重 4g，就像一张轻薄的创口贴，只需用户将其佩戴在额头上就可监测到脑电波信号。另外国内脑机接口独角兽——BrainCo 强脑科技也于 2022 年 9 月推出了“深海豚睡眠仪”。在入睡阶段，睡眠仪能根据使用者的入睡节奏，智能推送个性化入睡方案。在睡眠阶段，则通过推送深睡音波等方式加长深睡时长，让用户睡得更香、更深。在即将醒来的时候，又用轻柔的音乐将用户无感唤醒。

国内复旦大学类脑智能科学与技术研究院开发了数字化认知行为干预系统，通过人机交互神经反馈认知-行为-情绪干预，结合智能可穿戴设备进行行为、生活习惯、生理指标长时程监测与量化分析，能够有效的改善受试者的情绪状态与

睡眠质量图（52）。

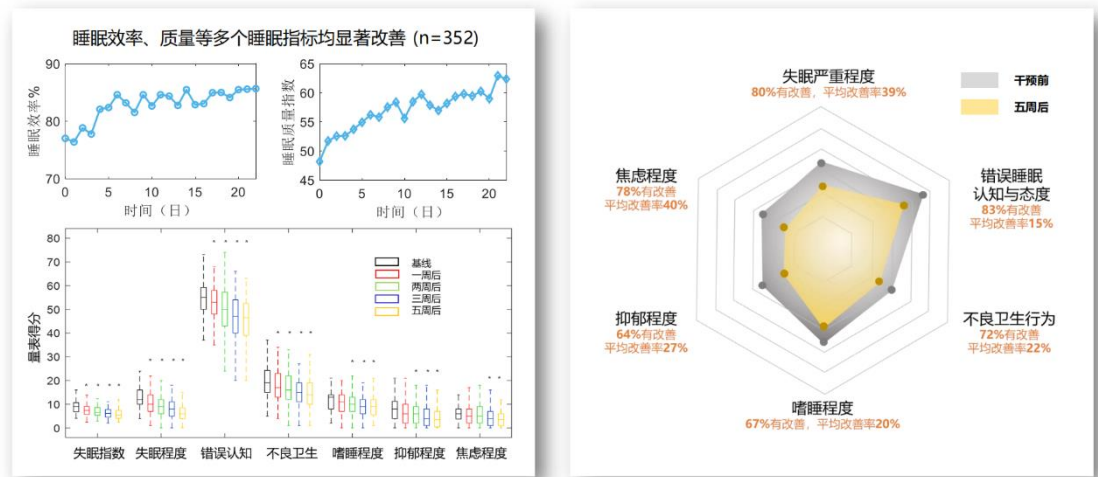


图 56: 认知行为调控改善情绪和睡眠质量研究

4.2.2 精神疾病诊疗领域

(1) 助力青少年抑郁症常规检查

我国 2019 年出台的《健康中国行动（2019—2030 年）》指出：当前，我国常见精神障碍和心理行为问题人数逐年增多。我国抑郁症患病率达到 2.1%。以抑郁症患者为例，高达 30% 的人属于难治性抑郁症，传统的药物治疗、物理治疗以及认知行为治疗方法，在这类患者身上的效果难以让人满意。脑机接口研究的进步，能大大提高许多疑难的精神疾病（如抑郁症、精神分裂症等）的研究和诊疗水平。

慧创医疗作为国内近红外脑成像的领军企业，不但有效推动了中国首个“近红外脑成像临床应用专家共识”的落地，更自主研发并推出了目前世界唯一获中国国家药品监督管理局（NMPA）医疗器械证的便携式无线近红外产品 NirSmart，该产品无线传输距离可达 20 米，具备高便携性、易操作性及检测手段适用性强等特点，被称为“戴在头上的功能磁共振”。NirSmart 的高通道、高便携、可移动、抗干扰性强等优势，可实现设备在医院诊室、病房、体检中心、学校医务室等多场景自由转运，无需专业的仪器室，再配备内置的专业临床诊疗辅助分析软件，其软件中包含针对不同受众人群、多种精神疾病领域的检查分析范式模板。如在抑郁症等精神类疾病的临床检查中，采用了语言流畅性任务作为标准范式，可实现对抑郁症、精神分裂症、双相情感障碍等疾病的精准筛查和评估。能够在 3-5 分钟内完成检测并出具检测报告，从而在常规体检过程即可完成精神心理疾病筛

查，在实际临床应用上为心理体检提供了更便捷、更全面的检测新手段，也让精神类疾病的大面积规模常规检查成为了可能。

(2) 改善成瘾（药物/吸毒）患者的状态

目前，全球有超过 3 亿药物成瘾患者，对社会与家庭造成了巨大的隐患和负担。药物成瘾没有明确的指南，常规治疗手段包括强制脱毒和药物治疗，并伴随长期心理治疗和物理治疗，患者要经过漫长而痛苦的治疗过程。

景昱医疗公司率先提出双靶点刺激治疗方案，研发出脑机接口双靶点深部脑刺激器，在治疗难治性强迫症、药物成瘾、酒精成瘾等适应症上已走在国际前沿，获得突破性治疗效果。2022 年 4 月，景昱医疗双靶点深部脑刺激、技术治疗药物成瘾适应症获得美国食品药品监督管理局突破性医疗器械资质。这是中国企业首次在神经及精神疾病领域获得突破性医疗器械资质，标志着景昱医疗的临床开发与海外拓展迈入了新的里程碑。

NeuroSee 脑控仪是效隆科技公司的主要产品，由大脑电刺激硬件、脑机接口软件和脑机引导电刺激设备组成，现拥有神经反馈和电刺激两个功能模块。在使用时，受试者佩戴脑机引导电刺激设备，带有导电介质的橡胶电极被放置在患者的头皮表面，脑机接口软件实时监测受试者大脑活动，通过采集和分析成瘾者的脑电数据，来确定刺激的合理的参数和时间窗口，在合适的脑状态时间窗口下，启动经颅电刺激进行干预，刺激电流强度不大于 2 毫安，每天累计刺激时间不超过 30 分钟。效隆科技采用双盲随机对照的试验设计，对安徽省滨湖强制隔离戒毒所 73 名冰毒成瘾者开展新型神经反馈训练，经过试验证明，神经反馈模块在吸烟成瘾、冰毒成瘾患者中已有明显的治疗效果，并且至少在治疗结束后三个月时仍有效，在焦虑症和多动症方面也有明确的效果。电刺激技术在成瘾方面也有很好的疗效，而且在抑郁症、卒中康复等疾病上也有广泛的应用场景。

(3) 改善或治疗重度抑郁症

抑郁症越来越受到人们的关注，国际期刊《柳叶刀》发表的一项最新研究显示，2020 年全球每 10 万人中约有 3153 例重度抑郁症病例、4802 例焦虑症病例。与年龄较大的人群相比，年轻人群的抑郁和焦虑患病率增幅最大，尤其是 20 至 24 岁人群。因此，如何让抑郁症患者在最大程度上减轻病症甚至治愈亟待新的解决方案。重度抑郁症是一种常见疾病，具有很高的治疗耐药率，而深部脑电刺

激是目前治疗重度抑郁症等神经类精神疾病颇有前景的方法，它可以在症状严重程度升高时选择性触发治疗的神经生物标志物来进行优化从而达到预期疗效。美国加州大学旧金山分校的研究团队在 *Nature Medicine* 上发表了一项研究，为治疗抑郁症提供了新的解决思路。在这项研究中，研究人员总结了通过深部脑电刺激有效治疗一名重度抑郁症患者的方法，他们通过 10 天的神经电生理活动监测锁定了患者发病时特有的标志性电信号，随后将特制的微型感应电极植入此监测位置对患者进行闭环治疗，从而让患者的病症得到了很大程度的缓解。这是全球首例通过深部脑电刺激有效治疗重度抑郁症患者的案例，让人们距离治愈抑郁症又近了一步¹²³。

目前神经刺激技术与系统与神经调控处方相结合的神经电子药物可以有效的改善患者的抑郁症的状态。复旦大学类脑智能科学与技术研究院在智能神经电子药物前期进行了大量的技术积累，围绕脑功能与认知调控，持续打造发明专利池，构筑创新技术壁垒，在人机交互认知情绪干预核心技术上发明了一种基于特征选择与迁移学习的语音抑郁状态识别方法、一种融合注意力机制与双向长短时记忆网络的语音抑郁状态识别方法、一种基于多模态融合的抑郁状态识别方法等，以无创的神经调控开发经颅直流电刺激治疗抑郁症新方案。

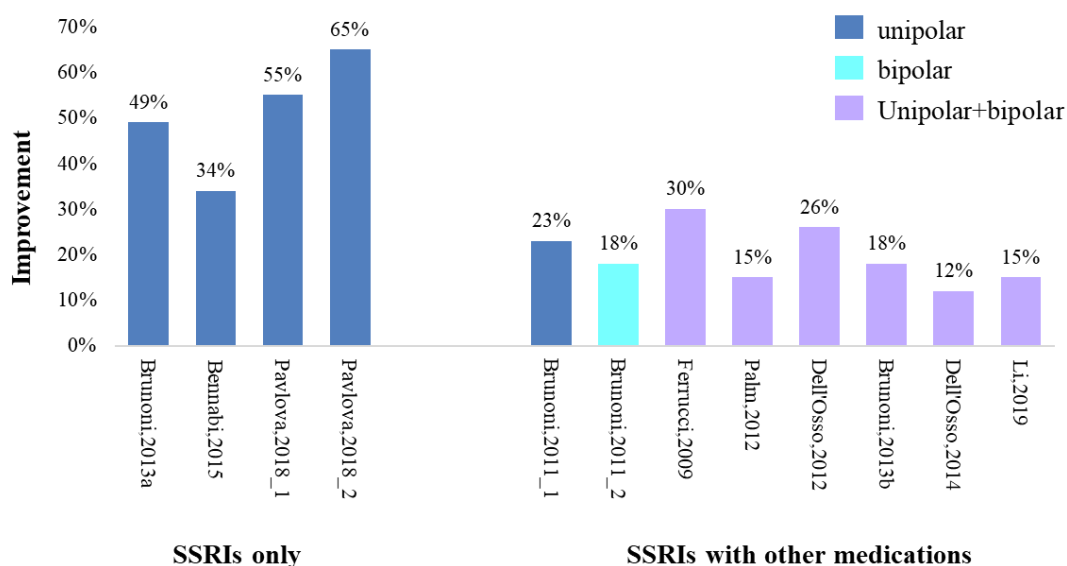


图 57：经颅直流电刺激与药物联合使用提升难治性抑郁症疗效¹²⁴

4.2.3 肢体运动障碍领域

据中国残联统计的数据显示，截止 2020 年，中国残疾人总数约为 8502 万人，

其中肢体残疾 2472 万人，占比近 30%，是六种残疾类别人数最多的群体，因此关于肢体残疾的有效率、有尊严的治疗康复就显得尤其重要，而脑机接口技术的出现，让这一诉求成为可能。导致肢体运动障碍的疾病很多，脑出血、脑外伤、脑卒中等疾病都可导致患侧脑区对应的肢体控制出现障碍。脑卒中等疾病造成的运动功能障碍是最常见的功能障碍之一，现阶段常规的治疗技术，包括常规的手法治疗，电子生物反馈等均集中于患者的外周治疗，都属于被动的治疗，治疗效果较差，而脑机接口技术可以帮助患者实现主动的康复，提升康复的效果。此外，运动神经元受损导致的肌萎缩侧索硬化症（渐冻症）也可导致患者肌肉萎缩无力导致严重的运动障碍，未来脑机接口技术有望恢复此类绝症患者与外界的互动，使患者改善当前状态，提高生活质量。

(1) 脑卒中患者的神经康复，从被动康复到主动康复

康复性脑机接口，由于中枢神经系统具备可塑性，经过脑机接口设备直接作用于大脑进行重复性反馈刺激，可以增强神经元突触之间的联系，实现修复。以脑卒中患者为例，脑机接口已经被证明可以诱导脑卒中患者大脑的神经可塑性，这与传统康复治疗过程中遵循的原则相似，通过脑机接口治疗能够重组脑卒中患者的大脑连接，加强神经元的功能性募集以及促进残存神经通路的重塑，从而调节患者的大脑活动。fMRI 结果显示，通过脑机接口进行治疗，脑卒中患者损伤的脑区皮质激活状态提高，促进了患者运动功能的改善。

脑机接口康复系统相较于传统康复的明显优势：脑机接口可以实现传统康复无法实现的三个作用：首先能激发运动皮质；其次能激发运动和感觉反馈；再次能使两者之间保持精确的时序相关，而传统康复无法同步激发患者的运动皮质和运动感觉反馈。通过脑机接口技术可以将监测到的脑电信息可以用于加工、反馈，针对中风等神经系统疾病做对应的恢复训练，较传统康复时代及机器人康复时代，有很好的康复效果。为给广大患者提供更精准有效的康复治疗，臻泰智能结合脑机接口技术提出“BCI+VR+机器人”脑机智能康复行业整体解决方案。通过虚拟现实生物运动场景视觉刺激，激发患者主动运动想象意图，运用脑机接口技术进行运动意念识别，将被动训练转换为患者的主动运动，实现了患者“意念控制”下的主被动协同康复训练，从而提高了患者的主观能动性，并在患者受损的中枢神经中形成实时监测与反馈，大幅提升康复疗效。



图 58：脑机接口上下肢康复机器人

（2）改善渐冻症及高位截瘫患者的生活

中国渐冻症患者人数大约有 10-20 万人。渐冻症疾病的异质性很强，发病的症状个体差异较大，而且目前诊断也仍然有挑战。渐冻症的早期症状并不典型，很容易误诊或者漏诊，部分患者即便到了中期，也因为没有被识别而延迟诊断。一般而言，40 岁至 60 岁年龄段是渐冻症的高发阶段，人的呼吸、运动、语言、吞咽等功能的损伤都会在渐冻症的进展中出现。目前针对渐冻症患者的辅助设备也层出不穷，例如眼控仪、眼控轮椅、脑机接口等研究都已经逐步成型，甚至形成产品。这些新的医疗器械设备不仅可以帮助患者与外界建立联系，而且中枢-外周脑机交互闭环神经调控，或许可以延缓疾病发展，也有望惠及更多患者的日常生活。

在 2022 世界人工智能大会上，国内侵入式脑机接口公司脑虎科技发布了国内首个半侵入式脑机接口设备，这款脑机接口集成式颅顶半植入医用级 BCI 产品可有效确保植入后减少病患的不适感。同时，该产品采用医用级钛合金打造，有效减少了免疫排异反应。产品内部采用医用级封装，气密性和水密性好，可保证长期在体的安全性。当前脑机接口技术研发的场景集中在医疗领域，治病救人是脑机接口技术研发的第一任务。渐冻症、高位截瘫、失语症这 3 个病症都属于运动感知功能受损，通过脑机接口技术，虽然患者不能说话，但仍然可以用意念合成语言，并选择合成哪种语言；虽然患者肢体不能动，但仍然可以控制外部机械装备。当前脑虎科技的侵入式脑机接口技术已经通过华山医院、瑞金医院等医

疗机构的临床试验伦理审批，并正在开展针对渐冻症、高位截瘫等重大神经疾病诊治的柔性脑机接口人体临床应用验证。因此，可以预未来脑机接口技术可以帮助这类绝症患者与外界建立联系，改善生活质量。

4.2.4 感觉缺陷诊疗领域

人类具备听觉、视觉、触觉等多种感觉器官，经初级加工后传至大脑皮层的相应功能区，例如现代医学已经探明颞叶负责声学的加工，枕叶负责视觉的加工，额叶即包括了体触觉的加工，也负责高级认知功能。世界上有较大比例人群存在先天或后天导致的感觉缺陷，以我国为例，我国视觉障碍群体将近 180 万，占世界总数的 1/5，同时我国也是世界上听力残疾人数最多的国家，有听力残疾人数达 2780 万人。因此，对这一庞大人群的治疗和关注刻不容缓。脑机接口技术可以使患者自身的感觉信息被脑机接口设备解码，实现感觉恢复，目前该项技术已经在听觉、视觉、触觉等感觉缺陷诊疗中发挥积极作用，未来可期。

(1) 人工耳蜗帮助患者重建听觉

根据世界卫生组织发布的《世界听力报告》，全世界范围内，60 岁以上人口残疾性听力损失约 2.49 亿，预计到 2050 年致残性听力损失人口约 7 亿。在我国，2016 年听力残障人口约 7000 万，其中 65 岁以上听力残障人口约 4917 万。

人工耳蜗是一种电子装置，正常耳蜗的功能是将外界声音转化成电生理信号，然后向神经传输。人工耳蜗是将外界的声音转化成电信号，电信号直接刺激神经，然后向大脑传输。一般人工耳蜗模拟正常耳蜗功能，通过不同的策略编码产生不同的听觉效果。目前中国人工耳蜗行业尚处于初步发展阶段，市场规模较小，但发展潜力十足。数据显示，2013-2017 年，中国人工耳蜗行业市场规模（含产品、手术、康复、服务）从 22 亿元人民币增长到 55 亿元人民币，年复合增长率为 25.7%。五年内，中国人工耳蜗行业市场规模仍保持 11.2% 的年复合增长率持续增长，并于 2022 年达到 96.6 亿元人民币规模。但从国际市场来看，国际三大品牌澳大利亚 Cochlear、美国 Advanced Bionics 和奥地利 MED-EL 占据市场 95% 的市场占有率，产品技术类似，并趋向一致。中国市场同样被三大品牌占据 90% 的销售额和 80% 的手术植入量；中国自主品牌有两家上海力声特和杭州诺尔康获得 NMPA 注册证，但由于产品的研发滞后性，目前离国际水平有较大距离。

未来人工耳蜗的技术迭代可以从两个方向展开，首先是优化系统的人工智能

算法，提高系统的编解码能力，使得患者听到的精准性提升，另一方面可作为脑机接口系统的一环，通过采集脑电信号，分析大脑的功能与状态，未来可期待产品应用在更多的场景。

(2) 为盲人恢复视力带来新的希望

对于一般的聋人来说，耳蜗是帮助他们恢复听力的一种有效工具。耳蜗先接收到外界的声波信息，然后把声波信息转化为电信号，最后根据电信号来刺激聋人的内耳神经，让它们感知到声音。科学家们也在试图使用类似这样的方式，让盲人重见光明。对于全球 4000 多万盲人来说，重见光明曾经是一个遥不可及的梦想。尽管在“仿生眼”成为现实之前，仍有几个技术障碍有待克服，但近期的一些科学研究已经带来了希望，即脑机接口技术有朝一日可能为全世界的视力障碍者带来有用的视觉功能。

2020 年发表在 *Cell* 杂志上的一项研究中，科学家们成功将电流信号导入实验志愿者的大脑中，诱使他们“看到”不存在的字母。这项实验对后天失明或先天失明的盲人都有效。尽管这项技术仍处于早期阶段，但植入的设备有望在未来用于对大脑进行多重刺激，并在一定程度上恢复人们的视力。同年在 *Science* 杂志上，荷兰神经科学研究所发布了一项重要发现——通过在大脑视觉皮层中植入新开发的高分辨率电极，可以使受试猴子大脑中出现人工植入的视觉形状和感知。测试结果表明，受试者可以利用人工植入的视觉成功识别出形状和感知，包括移动的点、线条和字母。这项新技术为使用微电刺激视觉皮层创造人工视觉，提供了概念上的证明。同时也为下一代视皮层视觉假体设定了一个新的基准——1000 个电极足以产生字母、方向和运动感知¹²⁵。尽管在“仿生眼”成为现实之前，仍有几个技术障碍有待克服。但随着科技的飞速发展，让盲人患者重获光明正一步步成为现实。

因此，未来在基础研究的技术突破后，在远期脑机接口技术可以为恢复视力打开突破口，给盲人恢复视力带来新的希望，让盲人患者重获光明。

(3) 放大患者手上残余的触觉信号恢复触觉

人们经常将自己的触觉视为理所当然的一种本能，但并不是所有人都拥有一个健全的身体，现实中同样存在一些由于脊髓损伤造成身体感知运动回路损伤，从而导致瘫痪、机能障碍和感知功能障碍等疾病的患者。对于试图恢复因脊髓损

伤或因疾病而瘫痪的患者肢体功能的研究人员而言，重新建立触觉感知，是治疗过程中必不可少的一部分。

2020 年发表在 *Cell* 杂志上的一项研究中，研究人员证明具有临床完全脊髓损伤的人类参与者可以利用 BCI 利用自己的手残留的触摸信号来同时恢复运动功能和触觉活力。在初级运动皮层中，同时从正在进行的传出运动意图中多路分解残留的知觉下手部触摸信号，从而实现皮质内控制的闭环感觉反馈。使用闭环 BCI 几乎完全恢复了检测物体触摸的能力，并显著改善了几种感觉运动功能。还可以从运动皮层解码传入的握力强度级别，从而可以通过触摸信号调节握力。这些结果表明，可以从皮层解码知觉下的神经信号，并将其转化为意识知觉，从而显著增强功能²⁴。

4.3 脑机接口技术应用案例

案例一：Synchron 开发血管内神经感知解决方案

在植入式脑机接口市场因为种种技术与现实障碍而久不见起色时，Synchron 另辟蹊径，以微创与无线的方式为整个脑机接口领域刮来一阵革命性的新风，成为半侵入式脑机接口治疗领域的开拓者。2021 年 8 月，来自美国加州伯克利大学的 Synchron 公司开发的微创脑机接口获得美国食品药品监督管理局的人体临床试验批文。

Synchron 在植入脑机接口方面有着不同的巧思。Synchron 开发的 Stentrode 脑机接口设置小巧灵活，可以安全地穿过弯曲的血管，因此 Synchron 直接利用神经血管平台，即通过颈静脉植入脑机接口，使用导管手术将技术输送到大脑和脊柱中，不需要开颅手术就将设备植入了患者大脑内。由于不需要开颅手术，因此这种传感器可以灵活布置在大脑多个位置，从而捕捉各种类型的信号。与传感器相连的 BrainPort 接收装置植入病人的胸口，它没有内置电池，而是通过无线的方式进行供电以及数据传输，进一步提升了安全性。通过 Synchron 研发的 BrainOS 操作系统，可以将传感器读取到的信号转化为与外界交互的通用信号，从而实现用大脑与外界交流沟通。

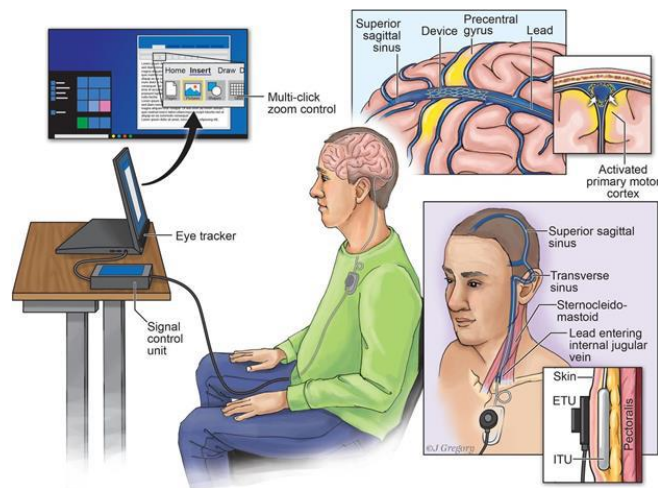


图 59: Stentrode BCI 血管内运动神经假体系统示意

相较于传统技术，Stentrode 脑机接口所使用的神经血管技术是当下十分流行并且较为成熟的神经介入技术，是现在脑动脉瘤和大血管中风治疗的一线选择，可以在两小时内无需全麻、无需开颅、无需机器人就将脑机接口植入病人的大脑。植入后，病人只需思考他们想做的动作，脑机接口就可以收到大脑信号，并将大脑信号传递到接收器，再由破译器将接受到的大脑信号转换成可以被电子设备所用的信息，从而在患者不用动手的情况下帮助患者操作电子设备，这其中就包括了发短信、发邮件、购物以及在线银行业务。而 Synchron 的脑机接口的无线技术，更是让患者在植入后无需专业人员监管即可使用。可以说，以前许多瘫痪患者难以想象的自主交流以及对于电子设备的独立运用，都正由 Synchron 逐步实现。作为整个脑机接口领域都是一个绝无仅有的重大突破，Stentrode 脑机接口不仅为我们展现了一个完全植入式的、可居家使用的无线技术，更为重度残疾人士重获自由打开了一扇新的窗口。

案例二：博睿康微创植入闭环脑机接口系统

由清华大学和博睿康科技（常州）股份有限公司提出的微创植入闭环脑机接口系统是一种新型的双向脑机接口系统，有别于传统的有创和无创方式，微创脑机接口系统将硬币大小的体内机埋在颅骨中，采用无线供电模式，体积更小，在硬膜外采集和刺激，实时传输并储存全部脑电数据；隔着皮肤与体外机无线通讯，既保证了信号质量，又没有破坏硬脑膜伤及神经细胞，解决长期植入并发症的痛点。颅骨内环境稳定，既保证了能够长期可靠采集脑电信号的质量，又能实现闭

环反馈刺激，是一种长期稳定可靠的闭环双向脑机接口。通过长期稳定的大脑信号的提取，结合人工智能算法的训练，可以实现对运动、语言等大脑功能的解码，探究情绪、记忆等大脑功能的编码，为脑疾病治疗产生突破，形成癫痫、抑郁症、阿尔茨海默病的患者提供全新的治疗方案。

通过微创植入脑机接口，能够提前数秒预测癫痫发作，根据不同的脑电模式给予特定的电刺激，将癫痫发作终止在起始时刻。由于手术创伤小，适用范围广，有望为我国数百万难治性癫痫患者带来不需要“开颅”的全新治疗方案。在神经、精神疾病治疗的同时，微创脑机接口系统可以帮助残疾人恢复运动、语言等功能。不同于目前国内外仍处于临床前研究阶段的植入脑机接口系统，微创脑机接口系统能够实现长时间植入，在保证长期安全性、生物相容性的同时，能够稳定采集到高质量的脑电信号，无线供电和无线信号传输的设计，能够实现脑电信号的实时传输与全天候工作，为通过脑机接口实现运动与语言信息的解码，重新建立患者与外界沟通的渠道，提供了稳定可靠的技术平台。

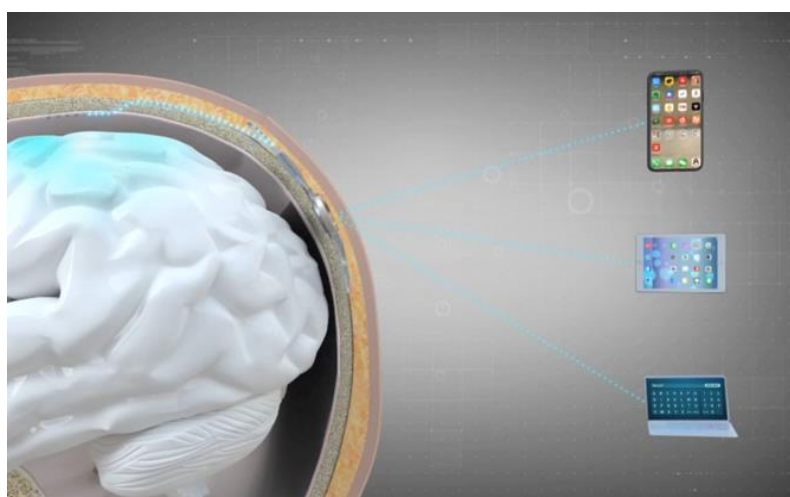


图 60：无线微创植入脑机接口 NEO 系统

该微创植入的脑机接口方案，体内机嵌入在颅骨中采集和处理脑电信号，电极可以伸展到颅内任何脑区；体内机无需电池，隔着皮肤与体外机耦合供电并无线通讯，实现脑电信号读取和刺激信号写入的双向脑机接口通讯。该方案不同于美国 BrainGate 和 Neuralink 公司的方案，全无线传输，避免感染，不破坏脑内环境，在信号质量和侵入性之间达到很好的平衡。清华医学院脑机接口团队与博睿康科技合作研发的无线微创脑机接口设备已经定型送检，预计 2022 年年底开展小规模临床试验。

5. 总结与展望

5.1 前沿科研展望

脑机交互神经调控仍处于领域发展的早期及理论探索期,实现脑机交互神经调控技术并推动其在医疗健康领域转化应用面临许多科研、医疗与产业等多个方面的挑战。

首先是跨领域交叉学科脑机接口理论。对于神经信息的解码、对于脑功能的编码调控,都与脑运行机制密切相关。因而将从单神经元、神经核团到神经环路的神经生理与神经连接相关的脑功能与脑机接口理论与技术相融合,建立神经机制驱动的脑机接口理论框架将有可能取得颠覆性突破。近期国际上在神经群体调控、言语解码等方面的突破性进展,均是临床医学、基础神经科学与人工智能技术相结合的成果。而我国目前在脑机接口与神经调控领域跨学科合作研究仍需加强,生物医学工程领域与基础神经科学、临床神经科学的跨学科合作机制与理论研究将加速。

其次是神经解码与神经编码技术。神经解码与神经编码是脑机交互的瓶颈,是决定脑机交互神经调控实现脑功能精准与特异性突破的关键。因为大脑所具有的网络性、动态性、非线性等复杂系统特性,为可靠、稳定的神经解码与神经编码带来了很大挑战。因而以往研究更多集中于如打字、控制方向这样离散、预先设定的命令解码,在运动控制神经信息解码已经比较成熟,但在疾病相关的神经信息解码仍处于探索阶段,疾病、症状与调控治疗的特异性标记仍很少。随着大数据与人工智能技术的发展,近年国际上正在言语、情感、运动等连续、多维度信息的解码上取得快速进展,而在给大脑编码输入信息方面在精准功能调控、脑网络调控等亦有重要突破,面向脑与认知功能的神经解码与神经编码研究正在整合信号处理、机器学习与神经生理等多学科的方法。

最后是高效神经信息传递技术。神经信息的高效、可靠、安全传递仍缺乏创新技术。在神经信息读出方面,神经信号具有微弱、时空分布、多功能等特点,亦非常容易受到环境影响,因而目前主要发展接触式的柔性传感等技术,通过提升传感电极的生物兼容性以获得神经信号的长期稳定记录,而在非接触感知方面仍待突破。在神经信息编码写入方面,将信息传入大脑内部主要还是通过植入手

段，如何通过无创或微创手段实现脑深部神经核团高时空分辨率精准调控是亟需突破的核心关键技术。将电极与芯片相融合形成复合脑机交互器件，将可以极大提高信息获取、分析与传输的效率，实现多种感知与控制功能，而未来专用计算芯片将进一步提升神经解码与编码能力。

5.2 创新技术发展展望

脑机交互神经调控现已成为国际学术和应用研究的前沿和热点方向，在面向未来的科技创新发展中占有重要地位。随着现代医学对大脑结构和功能的不断探索，人类对于视觉、听觉、运动、语言等大脑功能区有了更加深入的研究，通过脑机接口设备获取这些大脑功能区的信息并进行分析，在神经、精神系统疾病的诊断、筛查、监护、治疗与康复领域拥有广泛的应用前景。当前，医学健康领域是脑机交互神经调控技术最大的市场应用领域，如闭环植入式神经调控已经在帕金森病、癫痫、抑郁、失眠等神经和精神系统疾病的治疗中取得了重要科研进展，亦将推动技术的创新发展。

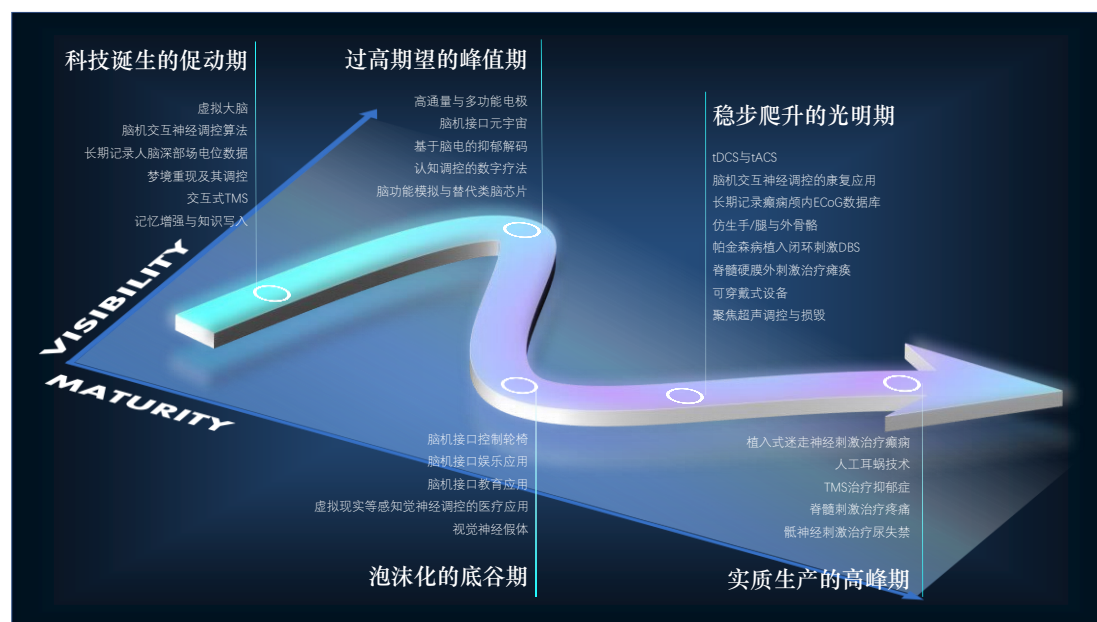


图 61：脑机交互神经调控技术发展路线图

当今，世界主要国家和地区都在加快脑机交互神经调控的产业化布局，积极开展相关技术研发。随着神经科学、生物兼容性材料、传感器、大数据和人工智

能等技术的进步,以及以 Neuralink 等创新技术投资公司为代表的全新研究力量的加入,该领域进入了快速发展阶段,在信号获取和处理、解码算法和系统实现等关键技术领域取得了许多突破性进展。尽管目前全球在实现脑机交互神经调控的关键技术研究方面发展蓬勃,但是依然面临诸多挑战,比如研发成本高、周期长,技术成熟度和产品化程度低等问题。对此,业界也正在尝试多种手段予以突破。

为了推动脑机交互神经调控领域的发展,初步绘制了面向可以实现医疗应用和产业化落地的技术成熟度曲线图,思考在近几十年内的技术与演变:创新技术从最开始的无人知晓,然后通过市场推广证明能够解决问题,引起市场反响,推动技术走到高点;在此过程中,挑战逐渐显现,因为存在暂时的技术瓶颈或者对于某项技术的预期价值估计过高,从而在发展过程中可能会处于一定的发展低谷期;随着技术的积累和相关辅助技术的发展,技术会逐渐再次发展起来,逐渐与医疗需求、市场需求相融合,找到有价值的应用场景,推动技术走向成熟。

主要划分为以下几个时期:

(1) 科技产生的促动期

原始创新想法的出现与探索,处于前沿科研技术的 0-1 阶段,是理论提出与验证的阶段。例如虚拟大脑、脑机交互神经调控算法、长期记录人脑深部场电位数据、梦境重现及其调控、交互式 TMS、以及记忆增强与知识写入等。

(2) 过高期望的峰值期

创新技术往往会带动新应用领域的突破,人们也会对其充满期待,随着技术实现具有了可能性,人们对新技术的期望有可能会超越其当前的能力或实际应用可行性,有些时候投资泡沫也会将新技术置于其实际价值之上。例如高通量与多功能电极、脑机接口元宇宙、基于脑电的抑郁解码、认知调控的数字疗法、以及脑功能模拟与替代类脑芯片等。

(3) 泡沫化的低谷期

随着技术的发展,一方面创新技术需要一定时间成熟和解决瓶颈性、制约性技术,另一方面人们期望在回落中亦有可能过于悲观,低于预期的市场或未能在预期时间获得财务收益都有可能导致技术的转化应用处于暂时的低谷期。相关技术包括:脑机接口控制轮椅、脑机接口娱乐应用、脑机接口教育应用、虚拟现实

等感知觉神经调控的医疗应用、以及视觉神经假体等。

（4）稳步爬升的光明期

技术经过一段时间积累与打磨，相关的制约性问题被解决，发展路径更为明晰，技术应用将进入到可以解决实际问题的过程中，逐渐被临床和市场所接受。相关技术包括：tDCS 与 tACS、脑机交互神经调控的康复应用、长期记录癫痫颅内 ECoG 数据库、仿生手/腿与外骨骼、帕金森病植入闭环刺激 DBS、脊髓硬膜外刺激治疗瘫痪、可穿戴式设备、以及聚焦超声调控与损毁等。

（5）实质生成的高峰期

技术的实用价值和盈利能力得到完全的确证，广泛的市场适用性在市场中得到验证。由于风险的大量释放，越来越多技术供应商进入这一领域，呈现出明显的“曲棍球棍”式的增长效应。相关技术包括：植入式迷走神经刺激治疗癫痫、人工耳蜗技术、TMS 治疗抑郁症、脊髓刺激治疗疼痛、以及骶神经刺激治疗尿失禁等。

脑机交互神经调控技术不仅在医疗健康领域具备广阔的应用前景，在其它应用领域也展示出了极大的应用价值。随着脑科学的深入研究，人们对人类智能的认知与神经科学基础有了更好的理解。人工智能和脑科学的交叉融合发展为机器智能与人类智能的融合提供了可能。因此，在可预见的未来，人类智能与机器智能将逐步融为一体，充分发挥机器的存储和运算能力，融合人脑的思维与创新能力，以推动脑机交互神经调控技术的发展从对脑的功能的直接调控过渡到认知交互，即脑功能-认知功能-智能机器（互联网、移动终端）的交互，将推动产生更多原始创新理论、方法与技术，这些方法与社会的其他领域相结合有可能创造新的应用方向，脑与认知融合的脑机交互神经调控技术与经济学、营销学、教育心理学等领域相结合，将彻底改变我们的生活！

5.3 跨领域交叉学科合作展望

脑机交互神经调控涉及到从机体功能、神经感知、神经控制及刺激调控等多个领域的理论、知识与方法，面向神经科学、工程生物医学、人工智能、计算机科学、计算机科学信息系统、模式识别等多个学科和技术的交叉融合，交叉学科合作及产学研转化是推动领域跨越发展的核心路径。

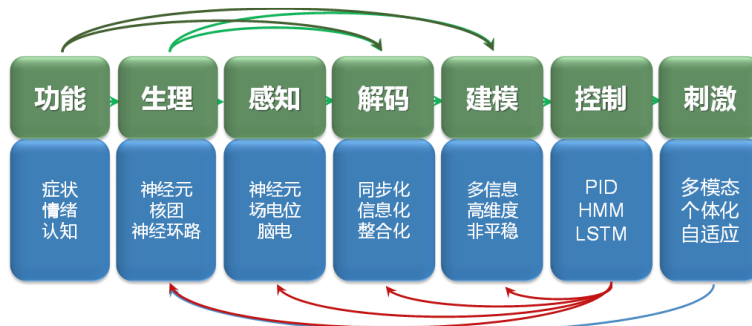


图 62: 脑机交互神经调控的跨学科融合研究需求

复旦大学类脑智能科学与技术研究院面向神经机制解析、全脑计算、神经环路调控与脑机智能交互等重大科学与技术问题，针对微观、介观及宏观层次神经感知、建模与调控需求，建设有神经解码、神经调控、神经计算与神经工程交叉实验平台与支撑系统，建设有“计算神经科学与类脑智能”教育部重点实验室、“计算神经科学与类脑智能”111 创新引智基地、中国科协“科创中国”“复旦类脑智能创新基地”（国际合作类）等科研平台，打造具有科学实验、技术创新、人才培养与合作共享功能的国际一流科学实验平台。

科研实验平台面向重大神经系统疾病的科研和临床需求，着力于探索跨时间尺度、多模态融合的感知与神经解码，建立从信号、特征、模型三个层面进行融合优化的神经状态自动识别方法，能够从准确率、敏感性、特异性和模型可迁移性方面提升识别算法的综合性能，基于控制理论、强化学习、状态空间理论等方法，研究融合瞬态神经信息辨识与长时程缓态认知、行为表征的双闭环神经调控理论与算法模型，多节律动态神经状态解码为智能算法实现与应用提供了基础。

上海市级重大专项脑疾病队列采集计划
(1万5千例影像与基因多维度数据)

张江国际脑影像中心实现多尺度解码脑功能

神经调控平台支撑电子药物从机制到临床转化研究

Fudan-Nvidia Initiative toward i³ Neuro-Machine Interface
智能机器平台助力神经接口与人机交互技术研发

图 63: 神经调控机制、技术与临床研究实验平台

为实现动态神经状态编码的实时检测、加速智能算法开发与临床验证，团队基于 NeuroOmega、Cerestim、EGI 等多通道神经信号记录与刺激平台开展了算法研究，并结合团队研发的多节点低功耗可穿戴设备，在自由活动场景下进行运动、肌电、心电、眼电等多生理参数监测，采用高速低功耗无线数据传输技术，建立可穿戴设备与 NeuroOmega 刺激调控控制器、计算机之间的无线连接，实现了在线实时神经状态解码。



图 64：脑功能影像、神经调控及心理行为量化实验平台

科研实验平台面向智能神经调控技术的科研和临床转化需求，发展了跨时间尺度、多模态的神经调控研究平台，配备多台近红外光、脑电、脑磁图等实时脑功能监测系统，以及直流电刺激、经颅磁刺激、超声脑刺激等脑调控系统，已建立起基于深部脑刺激、经颅直流电刺激、经颅磁刺激等神经调控研究的科研平台，以及融合神经技术、临床神经科学、基础神经科学的转化研究平台，拥有 Cerestim (FDA 认证)、Neuroport (CFDA 认证)、Magstim TMS、EGI HD tDCS、Biopac、Neuromega、Stimul 1340 等人体神经调控、神经生理、神经行为学研究平台，神经智能电子工程技术研发平台以及神经机制研究平台，可实现智能神经调控策略由动物研究到临床研究的快速转化，促进新一代智能神经调控技术的发展。

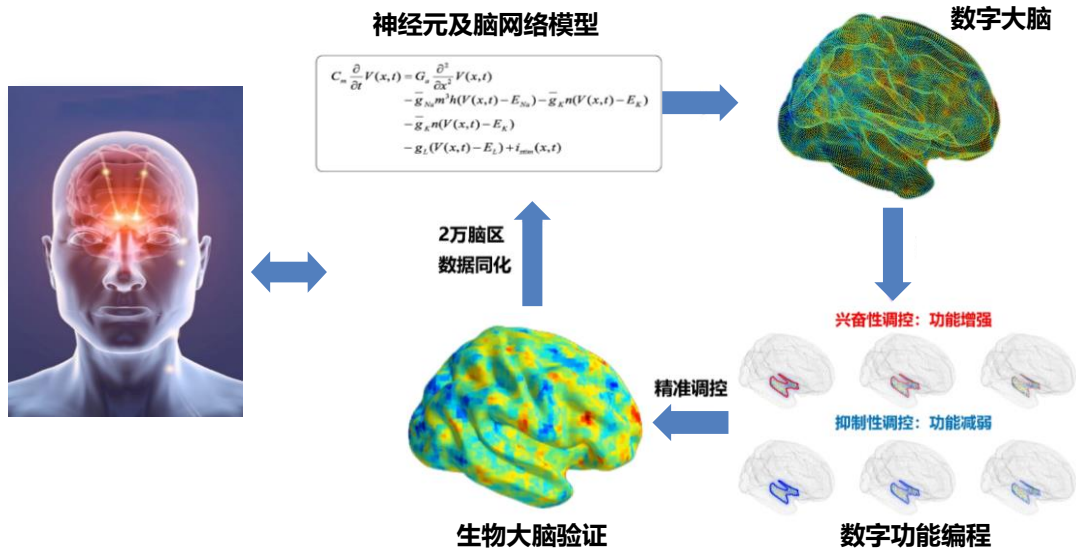


图 65：构建数字大脑实验平台，实现大脑编程

科研实验平台支撑大规模神经计算的研究。面向脑机交互与多维度脑数据分析技术需求，建立人工智能算法及其应用的颗粒化、模块化、插件化软件框架，构建算法模型与移动端-云端系统融合的工程技术实现平台，正在构建世界上首个自主研发的千亿级别神经元脑模拟计算平台。在脉冲神经网络的数学理论和算法实现方面，建立超高维度的脑连接数学模型，发展新型随机场理论方法对脑时空信息进行建模，解决了超高维度数据的统计校正难题，进而利用人类大脑结构图谱的多模态大数据，实现了超过 200 亿脉冲神经网络的计算模拟，构建了“数字孪生大脑”，为开展基于全脑功能网络的神经调控算法研发、验证和生物脑临床转化应用提供了创新思路和算法模型基础。

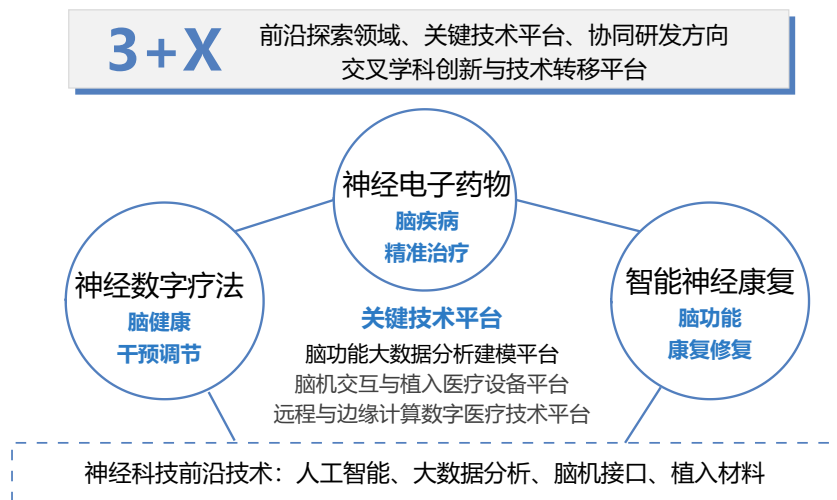


图 66：脑机交互神经调控交叉合作领域布局

科研实验平台重视神经创新技术的研发，具有交叉融合特色实验支撑的能力。神经影像技术研发、神经计算软件研发、神经电子技术研发等多方面神经技术的研发，对神经感知、神经调控和神经计算的研究提供技术支持，开展以脑疾病诊治与康复为核心的重大基础科学问题和智能决策、人机交互等关键技术应用基础研究，布局神经数字疗法、神经电子药物和智能神经康复三个研究方向，充分发挥综合大学学科交叉优势，突破与神经科学相融合的脑机接口、人工智能、芯片材料等神经科技核心关键技术，以此发展人机交互行为干预、脑机交互智能神经调控、闭环神经康复等前沿理论，实现脑功能干预、治疗与康复创新解决方案，促进人工智能多学科交叉融合，打造国际化神经科技研发与转化应用的创新引擎。

参考文献

- (1) Gao, X.; Wang, Y.; Chen, X.; Gao, S. Interface, Interaction, and Intelligence in Generalized Brain-Computer Interfaces. *Trends in Cognitive Sciences* **2021**, *25* (8), 671–684. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.04.003>.
- (2) 吕晓彤; 丁鹏; 李思语; 龚安民; 赵磊; 钱谦; 苏磊; 伏云发. 脑机接口人因工程及应用:以人为中心的脑机接口设计和评价方法. *生物医学工程学杂志* **2021**, *38* (2), 210–223.
- (3) 伏云发,杨秋红, 徐宝磊, 李永程. 脑机接口原理与实践[译]; 北京:国防工业出版社, 2017.
- (4) Mason, S. G.; Birch, G. E. A General Framework for Brain-Computer Interface Design. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* **2003**, *11* (1), 70–85. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2003.810426>.
- (5) 伏云发,龚安民,南文雅. 神经反馈原理与实践[译].
- (6) Pfurtscheller, G.; Flotzinger, D.; Pregenzer, M.; Wolpaw, J. R.; McFarland, D. EEG-Based Brain Computer Interface (BCI). Search for Optimal Electrode Positions and Frequency Components. *Med Prog Technol* **1995**, *21* (3), 111–121.
- (7) Lin, C.-T.; Liao, L.-D.; Liu, Y.-H.; Wang, I.-J.; Lin, B.-S.; Chang, J.-Y. Novel Dry Polymer Foam Electrodes for Long-Term EEG Measurement. *IEEE Trans Biomed Eng* **2011**, *58* (5), 1200–1207. <https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2102353>.
- (8) Cui, X.; Bray, S.; Bryant, D. M.; Glover, G. H.; Reiss, A. L. A Quantitative Comparison of NIRS and fMRI across Multiple Cognitive Tasks. *NeuroImage* **2011**, *54* (4), 2808–2821. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.069>.
- (9) Cruse, D.; Chennu, S.; Chatelle, C.; Bekinschtein, T. A.; Fernández-Espejo, D.; Pickard, J. D.; Laureys, S.; Owen, A. M. Bedside Detection of Awareness in the Vegetative State: A Cohort Study. *Lancet* **2011**, *378* (9809), 2088–2094. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61224-5).
- (10) Viventi, J.; Kim, D.-H.; Vigeland, L.; Frechette, E. S.; Blanco, J. A.; Kim, Y.-S.; Avrin, A. E.; Tiruvadi, V. R.; Hwang, S.-W.; Vanleer, A. C.; Wulsin, D. F.; Davis, K.; Gelber, C. E.; Palmer, L.; Van der Spiegel, J.; Wu, J.; Xiao, J.; Huang, Y.; Contreras, D.; Rogers, J. A.; Litt, B. Flexible, Foldable, Actively Multiplexed, High-Density Electrode Array for Mapping Brain Activity in Vivo. *Nat Neurosci* **2011**, *14* (12), 1599–1605. <https://doi.org/10.1038/nn.2973>.
- (11) Collinger, J. L.; Wodlinger, B.; Downey, J. E.; Wang, W.; Tyler-Kabara, E. C.; Weber, D. J.; McMorland, A. J. C.; Velliste, M.; Boninger, M. L.; Schwartz, A. B. High-Performance Neuroprosthetic Control by an Individual with Tetraplegia. *Lancet* **2013**, *381* (9866), 557–564. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61816-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61816-9).
- (12) Ramos-Murguialday, A.; Broetz, D.; Rea, M.; Läer, L.; Yilmaz, O.; Brasil, F. L.; Liberati, G.; Curado, M. R.; Garcia-Cossio, E.; Vyziotis, A.; Cho, W.; Agostini, M.; Soares, E.; Soekadar, S.; Caria, A.; Cohen, L. G.; Birbaumer, N. Brain-Machine Interface in Chronic Stroke Rehabilitation: A Controlled Study. *Ann Neurol* **2013**, *74* (1), 100–108. <https://doi.org/10.1002/ana.23879>.
- (13) Mineev, I. R.; Musienko, P.; Hirsch, A.; Barraud, Q.; Wenger, N.; Moraud, E. M.; Gandar, J.; Capogrosso, M.; Milekovic, T.; Asboth, L.; Torres, R. F.; Vachicouras, N.; Liu, Q.;

- Pavlova, N.; Duis, S.; Larmagnac, A.; Vörös, J.; Micera, S.; Suo, Z.; Courtine, G.; Lacour, S. P. Biomaterials. Electronic Dura Mater for Long-Term Multimodal Neural Interfaces. *Science* **2015**, *347* (6218), 159–163. <https://doi.org/10.1126/science.1260318>.
- (14) Schirrmester, R. T.; Springenberg, J. T.; Fiederer, L. D. J.; Glasstetter, M.; Eggenesperger, K.; Tangermann, M.; Hutter, F.; Burgard, W.; Ball, T. Deep Learning with Convolutional Neural Networks for EEG Decoding and Visualization. *Hum Brain Mapp* **2017**, *38* (11), 5391–5420. <https://doi.org/10.1002/hbm.23730>.
- (15) Musk, E.; Neuralink. An Integrated Brain-Machine Interface Platform With Thousands of Channels. *J Med Internet Res* **2019**, *21* (10), e16194. <https://doi.org/10.2196/16194>.
- (16) Yang, X.; Zhou, T.; Zwang, T. J.; Hong, G.; Zhao, Y.; Viveros, R. D.; Fu, T.-M.; Gao, T.; Lieber, C. M. Bioinspired Neuron-like Electronics. *Nat Mater* **2019**, *18* (5), 510–517. <https://doi.org/10.1038/s41563-019-0292-9>.
- (17) Chen, X.; Wang, Y.; Nakanishi, M.; Gao, X.; Jung, T.-P.; Gao, S. High-Speed Spelling with a Noninvasive Brain-Computer Interface. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2015**, *112* (44), E6058–6067. <https://doi.org/10.1073/pnas.1508080112>.
- (18) Li, Y.; Pan, J.; Wang, F.; Yu, Z. A Hybrid BCI System Combining P300 and SSVEP and Its Application to Wheelchair Control. *IEEE Trans Biomed Eng* **2013**, *60* (11), 3156–3166. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2270283>.
- (19) Gao, Z.; Wang, X.; Yang, Y.; Mu, C.; Cai, Q.; Dang, W.; Zuo, S. EEG-Based Spatio-Temporal Convolutional Neural Network for Driver Fatigue Evaluation. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst* **2019**, *30* (9), 2755–2763. <https://doi.org/10.1109/TNNLS.2018.2886414>.
- (20) Huang, H.; Xie, Q.; Pan, J.; He, Y.; Wen, Z.; Yu, R.; Li, Y. An EEG-Based Brain Computer Interface for Emotion Recognition and Its Application in Patients with Disorder of Consciousness. *IEEE Transactions on Affective Computing* **2021**, *12* (4), 832–842. <https://doi.org/10.1109/TAFFC.2019.2901456>.
- (21) Zhang, Y.; Zhou, G.; Jin, J.; Zhao, Q.; Wang, X.; Cichocki, A. Aggregation of Sparse Linear Discriminant Analyses for Event-Related Potential Classification in Brain-Computer Interface. *Int J Neural Syst* **2014**, *24* (1), 1450003. <https://doi.org/10.1142/S0129065714500038>.
- (22) Zhang, Y.; Zhou, G.; Jin, J.; Zhao, Q.; Wang, X.; Cichocki, A. Sparse Bayesian Classification of EEG for Brain-Computer Interface. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst* **2016**, *27* (11), 2256–2267. <https://doi.org/10.1109/TNNLS.2015.2476656>.
- (23) Mullen, T. R.; Kothe, C. A. E.; Chi, Y. M.; Ojeda, A.; Kerth, T.; Makeig, S.; Jung, T.-P.; Cauwenberghs, G. Real-Time Neuroimaging and Cognitive Monitoring Using Wearable Dry EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* **2015**, *62* (11), 2553–2567. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2481482>.
- (24) Ganzer, P. D.; Colachis, S. C.; Schwemmer, M. A.; Friedenber, D. A.; Dunlap, C. F.; Swiftney, C. E.; Jacobowitz, A. F.; Weber, D. J.; Bockbrader, M. A.; Sharma, G. Restoring the Sense of Touch Using a Sensorimotor Demultiplexing Neural Interface. *Cell* **2020**, *181* (4), 763–773.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.054>.
- (25) Flesher, S. N.; Downey, J. E.; Weiss, J. M.; Hughes, C. L.; Herrera, A. J.; Tyler-Kabara, E. C.; Boninger, M. L.; Collinger, J. L.; Gaunt, R. A. A Brain-Computer Interface That Evokes Tactile Sensations Improves Robotic Arm Control. *Science* **2021**, *372* (6544), 831–836.

- <https://doi.org/10.1126/science.abd0380>.
- (26) Chaudhary, U.; Birbaumer, N.; Ramos-Murguialday, A. Brain-Computer Interfaces for Communication and Rehabilitation. *Nat Rev Neurol* **2016**, *12* (9), 513–525. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.113>.
- (27) Blankertz, B.; Lemm, S.; Treder, M.; Haufe, S.; Müller, K.-R. Single-Trial Analysis and Classification of ERP Components--a Tutorial. *Neuroimage* **2011**, *56* (2), 814–825. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.048>.
- (28) 解虎涛; 张建国. 神经调控技术的过去、现在和未来. 四川大学学报(医学版) **2022**, *53* (4), 559–563.
- (29) Polanía, R.; Nitsche, M. A.; Ruff, C. C. Studying and Modifying Brain Function with Non-Invasive Brain Stimulation. *Nat Neurosci* **2018**, *21* (2), 174–187. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>.
- (30) Nasr, K.; Haslacher, D.; Dayan, E.; Censor, N.; Cohen, L. G.; Soekadar, S. R. Breaking the Boundaries of Interacting with the Human Brain Using Adaptive Closed-Loop Stimulation. *Progress in Neurobiology* **2022**, *216*, 102311. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102311>.
- (31) Rong, P.; Liu, J.; Wang, L.; Liu, R.; Fang, J.; Zhao, J.; Zhao, Y.; Wang, H.; Vangel, M.; Sun, S.; Ben, H.; Park, J.; Li, S.; Meng, H.; Zhu, B.; Kong, J. Effect of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Major Depressive Disorder: A Nonrandomized Controlled Pilot Study. *Journal of Affective Disorders* **2016**, *195*, 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.031>.
- (32) Yifei, W.; Yi, Y.; Yu, W.; Jinling, Z.; Weihang, Z.; Shaoyuan, L. I.; Mozheng, W. U.; Jianghong, H. E.; Peijing, R. Transcutaneous Auricular Vague Nerve Stimulation Improved Brain Connection Activity on Patients of Disorders of Consciousness: A Pilot Study. *J Tradit Chin Med* **2022**, *42* (3), 463–471. <https://doi.org/10.19852/j.cnki.jtcm.2022.03.012>.
- (33) Insausti-Delgado, A.; López-Larraz, E.; Omedes, J.; Ramos-Murguialday, A. Intensity and Dose of Neuromuscular Electrical Stimulation Influence Sensorimotor Cortical Excitability. *Front. Neurosci.* **2021**, *14*, 593360. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.593360>.
- (34) Hickey, P.; Stacy, M. Deep Brain Stimulation: A Paradigm Shifting Approach to Treat Parkinson's Disease. *Front. Neurosci.* **2016**, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00173>.
- (35) Krauss, J. K.; Lipsman, N.; Aziz, T.; Boutet, A.; Brown, P.; Chang, J. W.; Davidson, B.; Grill, W. M.; Hariz, M. I.; Horn, A.; Schulder, M.; Mammis, A.; Tass, P. A.; Volkmann, J.; Lozano, A. M. Technology of Deep Brain Stimulation: Current Status and Future Directions. *Nat Rev Neurol* **2021**, *17*(2), 75–87. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00426-z>.
- (36) Barolat, G.; Massaro, F.; He, J.; Zeme, S.; Ketcik, B. Mapping of Sensory Responses to Epidural Stimulation of the Intraspinial Neural Structures in Man. *Journal of Neurosurgery* **1993**, *78*(2), 233–239. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.78.2.0233>.
- (37) Zrenner, C.; Belardinelli, P.; Müller-Dahlhaus, F.; Ziemann, U. Closed-Loop Neuroscience and Non-Invasive Brain Stimulation: A Tale of Two Loops. *Front. Cell. Neurosci.* **2016**, *10*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00092>.
- (38) Little, S.; Pogosyan, A.; Neal, S.; Zavala, B.; Zrinzo, L.; Hariz, M.; Foltynie, T.; Limousin,

- P.; Ashkan, K.; FitzGerald, J.; Green, A. L.; Aziz, T. Z.; Brown, P. Adaptive Deep Brain Stimulation in Advanced Parkinson Disease. *Ann Neurol* **2013**, *74* (3), 449–457. <https://doi.org/10.1002/ana.23951>.
- (39) Zhang, Q.; Hu, S.; Talay, R.; Xiao, Z.; Rosenberg, D.; Liu, Y.; Sun, G.; Li, A.; Caravan, B.; Singh, A.; Gould, J. D.; Chen, Z. S.; Wang, J. A Prototype Closed-Loop Brain–Machine Interface for the Study and Treatment of Pain. *Nat Biomed Eng* **2021**, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00736-7>.
- (40) Fb, W.; Jb, M.; Cg, L. G.-M.; R, D.; S, K.; M, C.; A, R.; I, S.; M, C.; E, P.; M, V.; La, M.; R, H.; I, F.; A, W.; P, S.; E, P.; K, V. D. K.; G, E.; B, S.; E, P.; F, B.; J, P.; N, B.; R, B.; E, N.; N, K.; S, C.; J, von Z.; V, D.; T, D.; H, L.; K, M.; J, B.; G, C. Targeted Neurotechnology Restores Walking in Humans with Spinal Cord Injury. *Nature* **2018**, *563* (7729). <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0649-2>.
- (41) Campbell, P. K.; Jones, K. E.; Huber, R. J.; Horch, K. W.; Normann, R. A. A Silicon-Based, Three-Dimensional Neural Interface: Manufacturing Processes for an Intracortical Electrode Array. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **1991**, *38* (8), 758–768. <https://doi.org/10.1109/10.83588>.
- (42) McAlinden, N.; Cheng, Y.; Scharf, R.; Xie, E.; Gu, E.; Reiche, C. F.; Sharma, R.; Tathireddy, P.; Tathireddy, P.; Rieth, L.; Blair, S.; Mathieson, K. Multisite MicroLED Optrode Array for Neural Interfacing. *Neurophoton.* **2019**, *6* (03), 1. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.6.3.035010>.
- (43) Kim, D.-H.; Viventi, J.; Amsden, J. J.; Xiao, J.; Vigeland, L.; Kim, Y.-S.; Blanco, J. A.; Panilaitis, B.; Frechette, E. S.; Contreras, D.; Kaplan, D. L.; Omenetto, F. G.; Huang, Y.; Hwang, K.-C.; Zakin, M. R.; Litt, B.; Rogers, J. A. Dissolvable Films of Silk Fibroin for Ultrathin Conformal Bio-Integrated Electronics. *Nature Mater* **2010**, *9* (6), 511–517. <https://doi.org/10.1038/nmat2745>.
- (44) Li, X.; Song, Y.; Xiao, G.; He, E.; Xie, J.; Dai, Y.; Xing, Y.; Wang, Y.; Wang, Y.; Xu, S.; Wang, M.; Tao, T. H.; Cai, X. PDMS–Parylene Hybrid, Flexible Micro-ECoG Electrode Array for Spatiotemporal Mapping of Epileptic Electrophysiological Activity from Multicortical Brain Regions. *ACS Appl. Bio Mater.* **2021**, *4* (11), 8013–8022. <https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00923>.
- (45) Chiang, C.-H.; Won, S. M.; Orsborn, A. L.; Yu, K. J.; Trumpis, M.; Bent, B.; Wang, C.; Xue, Y.; Min, S.; Woods, V.; Yu, C.; Kim, B. H.; Kim, S. B.; Huq, R.; Li, J.; Seo, K. J.; Vitale, F.; Richardson, A.; Fang, H.; Huang, Y.; Shepard, K.; Pesaran, B.; Rogers, J. A.; Viventi, J. Development of a Neural Interface for High-Definition, Long-Term Recording in Rodents and Nonhuman Primates. *Sci Transl Med* **2020**, *12* (538), eaay4682. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay4682>.
- (46) Song, E.; Li, J.; Won, S. M.; Bai, W.; Rogers, J. A. Materials for Flexible Bioelectronic Systems as Chronic Neural Interfaces. *Nature Materials* **2020**, *19* (6), 590–603. <https://doi.org/10.1038/s41563-020-0679-7>.
- (47) Song, E.; Chiang, C.-H.; Li, R.; Jin, X.; Zhao, J.; Hill, M.; Xia, Y.; Li, L.; Huang, Y.; Won, S. M.; Yu, K. J.; Sheng, X.; Fang, H.; Alam, M. A.; Huang, Y.; Viventi, J.; Chang, J.-K.; Rogers, J. A. Flexible Electronic/Optoelectronic Microsystems with Scalable Designs for Chronic Biointegration. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2019**, *116* (31), 15398–15406. <https://doi.org/10.1073/pnas.1907697116>.

- (48) Little, S.; Pogosyan, A.; Kuhn, A. A.; Brown, P. Beta Band Stability over Time Correlates with Parkinsonian Rigidity and Bradykinesia. *Exp Neurol* **2012**, *236* (2), 383–388. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.04.024>.
- (49) Kühn, A. A.; Tsui, A.; Aziz, T.; Ray, N.; Brücke, C.; Kupsch, A.; Schneider, G.-H.; Brown, P. Pathological Synchronisation in the Subthalamic Nucleus of Patients with Parkinson's Disease Relates to Both Bradykinesia and Rigidity. *Exp Neurol* **2009**, *215* (2), 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.11.008>.
- (50) Ray, N. J.; Jenkinson, N.; Wang, S.; Holland, P.; Brittain, J. S.; Joint, C.; Stein, J. F.; Aziz, T. Local Field Potential Beta Activity in the Subthalamic Nucleus of Patients with Parkinson's Disease Is Associated with Improvements in Bradykinesia after Dopamine and Deep Brain Stimulation. *Exp Neurol* **2008**, *213* (1), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.05.008>.
- (51) Kühn, A. A.; Kupsch, A.; Schneider, G.-H.; Brown, P. Reduction in Subthalamic 8–35 Hz Oscillatory Activity Correlates with Clinical Improvement in Parkinson's Disease. *Eur J Neurosci* **2006**, *23* (7), 1956–1960. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04717.x>.
- (52) Chen, C. C.; Hsu, Y. T.; Chan, H. L.; Chiou, S. M.; Tu, P. H.; Lee, S. T.; Tsai, C. H.; Lu, C. S.; Brown, P. Complexity of Subthalamic 13–35Hz Oscillatory Activity Directly Correlates with Clinical Impairment in Patients with Parkinson's Disease. *Exp Neurol* **2010**, *224* (1), 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.03.015>.
- (53) Fogelson, N.; Kühn, A. A.; Silberstein, P.; Limousin, P. D.; Hariz, M.; Trottenberg, T.; Kupsch, A.; Brown, P. Frequency Dependent Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurosci Lett* **2005**, *382* (1), 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.02.050>.
- (54) Chen, C. C.; Litvak, V.; Gilbertson, T.; Kühn, A.; Lu, C. S.; Lee, S. T.; Tsai, C. H.; Tisch, S.; Limousin, P.; Hariz, M.; Brown, P. Excessive Synchronization of Basal Ganglia Neurons at 20 Hz Slows Movement in Parkinson's Disease. *Exp Neurol* **2007**, *205* (1), 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.01.027>.
- (55) Eusebio, A.; Chen, C. C.; Lu, C. S.; Lee, S. T.; Tsai, C. H.; Limousin, P.; Hariz, M.; Brown, P. Effects of Low-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Movement in Parkinson's Disease. *Experimental Neurology* **2008**, *209* (1), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.09.007>.
- (56) Pogosyan, A.; Gaynor, L. D.; Eusebio, A.; Brown, P. Boosting Cortical Activity at Beta-Band Frequencies Slows Movement in Humans. *Curr Biol* **2009**, *19* (19), 1637–1641. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.07.074>.
- (57) Joundi, R. A.; Jenkinson, N.; Brittain, J.-S.; Aziz, T. Z.; Brown, P. Driving Oscillatory Activity in the Human Cortex Enhances Motor Performance. *Curr Biol* **2012**, *22* (5), 403–407. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.01.024>.
- (58) Kühn, A. A.; Trottenberg, T.; Kivi, A.; Kupsch, A.; Schneider, G.-H.; Brown, P. The Relationship between Local Field Potential and Neuronal Discharge in the Subthalamic Nucleus of Patients with Parkinson's Disease. *Exp Neurol* **2005**, *194* (1), 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.02.010>.
- (59) Kühn, A. A.; Williams, D.; Kupsch, A.; Limousin, P.; Hariz, M.; Schneider, G.-H.; Yarrow, K.; Brown, P. Event-related Beta Desynchronization in Human Subthalamic Nucleus Correlates with Motor Performance. *Brain* **2004**, *127* (4), 735–746.

- <https://doi.org/10.1093/brain/awh106>.
- (60) Williams, D.; Tijssen, M.; van Bruggen, G.; Bosch, A.; Insola, A.; Lazzaro, V. D.; Mazzone, P.; Oliviero, A.; Quartarone, A.; Speelman, H.; Brown, P. Dopamine-dependent Changes in the Functional Connectivity between Basal Ganglia and Cerebral Cortex in Humans. *Brain* **2002**, *125* (7), 1558–1569. <https://doi.org/10.1093/brain/awf156>.
- (61) Cassidy, M.; Mazzone, P.; Oliviero, A.; Insola, A.; Tonali, P.; Lazzaro, V. D.; Brown, P. Movement-related Changes in Synchronization in the Human Basal Ganglia. *Brain* **2002**, *125* (6), 1235–1246. <https://doi.org/10.1093/brain/awf135>.
- (62) López-Azcárate, J.; Tainta, M.; Rodríguez-Oroz, M. C.; Valencia, M.; González, R.; Guridi, J.; Iriarte, J.; Obeso, J. A.; Artieda, J.; Alegre, M. Coupling between Beta and High-Frequency Activity in the Human Subthalamic Nucleus May Be a Pathophysiological Mechanism in Parkinson's Disease. *J Neurosci* **2010**, *30* (19), 6667–6677. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5459-09.2010>.
- (63) Oswal, A.; Brown, P.; Litvak, V. Synchronized Neural Oscillations and the Pathophysiology of Parkinson's Disease. *Curr Opin Neurol* **2013**, *26* (6), 662–670. <https://doi.org/10.1097/WCO.000000000000034>.
- (64) Timmermann, L.; Gross, J.; Dirks, M.; Volkmann, J.; Freund, H.-J.; Schnitzler, A. The Cerebral Oscillatory Network of Parkinsonian Resting Tremor. *Brain* **2003**, *126* (Pt 1), 199–212. <https://doi.org/10.1093/brain/awg022>.
- (65) Amtage, F.; Henschel, K.; Schelter, B.; Vesper, J.; Timmer, J.; Lücking, C. H.; Hellwig, B. Tremor-Related Neuronal Activity in the Subthalamic Nucleus of Parkinsonian Patients. *Neurosci Lett* **2008**, *442* (3), 195–199. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.06.087>.
- (66) Neumann, W. J.; Turner, R. S.; Blankertz, B.; Mitchell, T.; Kuhn, A. A.; Richardson, R. M. Toward Electrophysiology-Based Intelligent Adaptive Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neurotherapeutics* **2019**, *16* (1), 105–118. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00705-0>.
- (67) Neumann, W. J.; Turner, R. S.; Blankertz, B.; Mitchell, T.; Kuhn, A. A.; Richardson, R. M. Toward Electrophysiology-Based Intelligent Adaptive Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neurotherapeutics* **2019**, *16* (1), 105–118. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00705-0>.
- (68) Fleming, J. E.; Dunn, E.; Lowery, M. M. Simulation of Closed-Loop Deep Brain Stimulation Control Schemes for Suppression of Pathological Beta Oscillations in Parkinson's Disease. *Front. Neurosci.* **2020**, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00166>.
- (69) Yang, Y.; Qiao, S.; Sani, O. G.; Sedillo, J. I.; Ferrentino, B.; Pesaran, B.; Shanechi, M. M. Modelling and Prediction of the Dynamic Responses of Large-Scale Brain Networks during Direct Electrical Stimulation. *Nat Biomed Eng* **2021**, *5* (4), 324–345. <https://doi.org/10.1038/s41551-020-00666-w>.
- (70) Cagnan, H.; Pedrosa, D.; Little, S.; Pogosyan, A.; Cheeran, B.; Aziz, T.; Green, A.; Fitzgerald, J.; Foltynie, T.; Limousin, P.; Zrinzo, L.; Hariz, M.; Friston, K. J.; Denison, T.; Brown, P. Stimulating at the Right Time: Phase-Specific Deep Brain Stimulation. *Brain* **2017**, *140* (1), 132–145. <https://doi.org/10.1093/brain/aww286>.
- (71) Malekmohammadi, M.; Herron, J.; Velisar, A.; Blumenfeld, Z.; Trager, M. H.; Chizeck, H.

- J.; Bronte-Stewart, H. Kinematic Adaptive Deep Brain Stimulation for Resting Tremor in Parkinson's Disease. *Mov Disord* **2016**, *31* (3), 426–428. <https://doi.org/10.1002/mds.26482>.
- (72) Gilat, M. Towards Closed-Loop Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Clin Neurophysiol* **2018**, *129* (11), 2448–2450. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.08.012>.
- (73) Varriale, P.; Collomb-Clerc, A.; Van Hamme, A.; Perrochon, A.; Kemoun, G.; Sorrentino, G.; George, N.; Lau, B.; Karachi, C.; Welter, M. L. Decreasing Subthalamic Deep Brain Stimulation Frequency Reverses Cognitive Interference during Gait Initiation in Parkinson's Disease. *Neurophysiol Clin* **2018**, *129* (11), 2482–2491. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.07.013>.
- (74) Blumenfeld, Z.; Koop, M. M.; Prieto, T. E.; Shreve, L. A.; Velisar, A.; Quinn, E. J.; Trager, M. H.; Brontë-Stewart, H. Sixty-Hertz Stimulation Improves Bradykinesia and Amplifies Subthalamic Low-Frequency Oscillations. *Mov Disord* **2017**, *32* (1), 80–88. <https://doi.org/10.1002/mds.26837>.
- (75) Little, S.; Brown, P. What Brain Signals Are Suitable for Feedback Control of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease? *Ann N Y Acad Sci* **2012**, *1265* (1), 9–24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06650.x>.
- (76) Little, S.; Beudel, M.; Zrinzo, L.; Foltynie, T.; Limousin, P.; Hariz, M.; Neal, S.; Cheeran, B.; Cagnan, H.; Gratwicke, J.; Aziz, T. Z.; Pogosyan, A.; Brown, P. Bilateral Adaptive Deep Brain Stimulation Is Effective in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2016**, *87* (7), 717–721. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310972>.
- (77) Priori, A.; Foffani, G.; Rossi, L.; Marceglia, S. Adaptive Deep Brain Stimulation (ADBS) Controlled by Local Field Potential Oscillations. *Exp Neurol* **2013**, *245*, 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.09.013>.
- (78) Iturrate, I.; Pereira, M.; Millán, J. del R. Closed-Loop Electrical Neurostimulation: Challenges and Opportunities. *Curr Opin Biomed Eng* **2018**, *8*, 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2018.09.007>.
- (79) Klinger, N. V.; Mittal, S. Clinical Efficacy of Deep Brain Stimulation for the Treatment of Medically Refractory Epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* **2016**, *140*, 11–25. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.11.009>.
- (80) Little, S.; Pogosyan, A.; Neal, S.; Zrinzo, L.; Hariz, M.; Foltynie, T.; Limousin, P.; Brown, P. Controlling Parkinson's Disease with Adaptive Deep Brain Stimulation. *J Vis Exp* **2014**, No. 89, 1–5. <https://doi.org/10.3791/51403>.
- (81) Little, S.; Tripoliti, E.; Beudel, M.; Pogosyan, A.; Cagnan, H.; Herz, D.; Bestmann, S.; Aziz, T.; Cheeran, B.; Zrinzo, L.; Hariz, M.; Hyam, J.; Limousin, P.; Foltynie, T.; Brown, P. Adaptive Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Demonstrates Reduced Speech Side Effects Compared to Conventional Stimulation in the Acute Setting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2016**, *87* (12), 1388–1389. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313518>.
- (82) Rosa, M.; Arlotti, M.; Marceglia, S.; Cogliamian, F.; Ardolino, G.; Fonzo, A. D.; Lopiano, L.; Scelzo, E.; Merola, A.; Locatelli, M.; Rampini, P. M.; Priori, A. Adaptive Deep Brain Stimulation Controls Levodopa-Induced Side Effects in Parkinsonian Patients. *Mov Disord* **2017**, *32* (4), 628–629. <https://doi.org/10.1002/mds.26953>.

- (83) Rosa, M.; Arlotti, M.; Ardolino, G.; Cogiamanian, F.; Marceglia, S.; Di Fonzo, A.; Cortese, F.; Rampini, P. M.; Priori, A. Adaptive Deep Brain Stimulation in a Freely Moving Parkinsonian Patient. *Mov Disord* **2015**, *30* (7), 1003–1005. <https://doi.org/10.1002/mds.26241>.
- (84) Arlotti, M.; Rossi, L.; Rosa, M.; Marceglia, S.; Priori, A. An External Portable Device for Adaptive Deep Brain Stimulation (ADBS) Clinical Research in Advanced Parkinson's Disease. *Med Eng Phys* **2016**, *38* (5), 498–505. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2016.02.007>.
- (85) Arlotti, M.; Marceglia, S.; Foffani, G.; Volkmann, J.; Lozano, A. M.; Moro, E.; Cogiamanian, F.; Prenassi, M.; Bocci, T.; Cortese, F.; Rampini, P.; Barbieri, S.; Priori, A. Eight-Hours Adaptive Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson Disease. *Neurology* **2018**, *90*(11), e971–e976. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005121>.
- (86) Nie, Y.; Luo, H.; Li, X.; Geng, X.; Green, A. L.; Aziz, T. Z.; Wang, S. Subthalamic Dynamic Neural States Correlate with Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Clinical Neurophysiology* **2021**, *132* (11), 2789–2797. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.07.022>.
- (87) Nie, Y.; Guo, X.; Li, X.; Geng, X.; Li, Y.; Quan, Z.; Zhu, G.; Yin, Z.; Zhang, J.; Wang, S. Real-Time Removal of Stimulation Artifacts in Closed-Loop Deep Brain Stimulation. *J. Neural Eng.* **2021**, *18*(6), 066031. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac3cc5>.
- (88) Luo, H.; Huang, Y.; Du, X.; Zhang, Y.; Green, A. L.; Aziz, T. Z.; Wang, S. Dynamic Neural State Identification in Deep Brain Local Field Potentials of Neuropathic Pain. *Front Neurosci* **2018**, *12*(APR), 237. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00237>.
- (89) He, S.; Baig, F.; Mostofi, A.; Pogosyan, A.; Debarros, J.; Green, A. L.; Aziz, T. Z.; Pereira, E.; Brown, P.; Tan, H. Closed-Loop Deep Brain Stimulation for Essential Tremor Based on Thalamic Local Field Potentials. *Mov Disord* **2021**, *36* (4), 863–873. <https://doi.org/10.1002/mds.28513>.
- (90) Scangos, K. W.; Khambhati, A. N.; Daly, P. M.; Makhoul, G. S.; Sugrue, L. P.; Zamanian, H.; Liu, T. X.; Rao, V. R.; Sellers, K. K.; Dawes, H. E.; Starr, P. A.; Krystal, A. D.; Chang, E. F. Closed-Loop Neuromodulation in an Individual with Treatment-Resistant Depression. *Nat Med* **2021**, *27*(10), 1696–1700. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01480-w>.
- (91) Yoo, J.; Shoaran, M. Neural Interface Systems with On-Device Computing: Machine Learning and Neuromorphic Architectures. *Current Opinion in Biotechnology* **2021**, *72*, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.10.012>.
- (92) Putzeys, J.; Raducanu, B. C.; Carton, A.; De Ceulaer, J.; Karsh, B.; Siegle, J. H.; Van Helleputte, N.; Harris, T. D.; Dutta, B.; Musa, S.; Mora Lopez, C. Neuropixels Data-Acquisition System: A Scalable Platform for Parallel Recording of 10 000+ Electrophysiological Signals. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* **2019**, *13* (6), 1635–1644. <https://doi.org/10.1109/TBCAS.2019.2943077>.
- (93) Rozgić, D.; Hokyhkyan, V.; Jiang, W.; Akita, I.; Basir-Kazeruni, S.; Chandrakumar, H.; Marković, D. A 0.338 Cm³, Artifact-Free, 64-Contact Neuromodulation Platform for Simultaneous Stimulation and Sensing. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems* **2019**, *13*(1), 38–55. <https://doi.org/10.1109/TBCAS.2018.2889040>.
- (94) Cheng, C.-H.; Tsai, P.-Y.; Yang, T.-Y.; Cheng, W.-H.; Yen, T.-Y.; Luo, Z.; Qian, X.-H.; Chen, Z.-X.; Lin, T.-H.; Chen, W.-H.; Chen, W.-M.; Liang, S.-F.; Shaw, F.-Z.; Chang, C.-

- S.; Hsin, Y.-L.; Lee, C.-Y.; Ker, M.-D.; Wu, C.-Y. A Fully Integrated 16-Channel Closed-Loop Neural-Prosthetic CMOS SoC With Wireless Power and Bidirectional Data Telemetry for Real-Time Efficient Human Epileptic Seizure Control. *IEEE J. Solid-State Circuits* **2018**, *53* (11), 3314–3326. <https://doi.org/10.1109/JSSC.2018.2867293>.
- (95) Khalifa, A.; Karimi, Y.; Wang, Q.; Montlouis, W.; Garikapati, S.; Stanačević, M.; Thakor, N.; Etienne-Cummings, R. The Microbead: A Highly Miniaturized Wirelessly Powered Implantable Neural Stimulating System. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems* **2018**, *12* (3), 521–531. <https://doi.org/10.1109/TBCAS.2018.2802443>.
- (96) Jia, Y.; Guler, U.; Lai, Y.-P.; Gong, Y.; Weber, A.; Li, W.; Ghovanloo, M. A Trimodal Wireless Implantable Neural Interface System-on-Chip. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems* **2020**, *14* (6), 1207–1217. <https://doi.org/10.1109/TBCAS.2020.3037452>.
- (97) Avestruz, A.; Santa, W.; Carlson, D.; Jensen, R.; Stanslaski, S.; Helfenstine, A.; Denison, T. A 5 μ W/Channel Spectral Analysis IC for Chronic Bidirectional Brain–Machine Interfaces. *IEEE J Solid-State Circuits* **2008**, *43* (12), 3006–3024. <https://doi.org/10.1109/JSSC.2008.2006460>.
- (98) Trager, M. H.; Koop, M. M.; Velisar, A.; Blumenfeld, Z.; Nikolau, J. S.; Quinn, E. J.; Martin, T.; Bronte-Stewart, H. Subthalamic Beta Oscillations Are Attenuated after Withdrawal of Chronic High Frequency Neurostimulation in Parkinson's Disease. *Neurobiol Dis* **2016**, *96*, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.08.003>.
- (99) 陈玥; 钱星; 郝红伟; 李路明. 脑深部刺激适应症局部场电位节律特征研究进展. *中国生物医学工程学报* **2016**, *35* (5), 577–586. <https://doi.org/10.3969 / j.issn.0258-8021.2016.05.01>.
- (100) Qian, X.; Chen, Y.; Ma, B. Z.; Hao, H. W.; Li, L. M. Chronically Monitoring the Deep Brain Rhythms: From Stimulation to Recording. *Sci Bull* **2016**, *61* (19), 1522–1524. <https://doi.org/10.1007/s11434-016-1159-y>.
- (101) Wang, L.; Guo, H.; Yu, X.; Wang, S.; Xu, C.; Fu, F.; Jing, X.; Zhang, H.; Dong, X. Responsive Electrical Stimulation Suppresses Epileptic Seizures in Rats. *PLOS ONE* **2012**, *7* (5), e38141. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038141>.
- (102) Gilron, R.; Little, S.; Perrone, R.; Wilt, R.; de Hemptinne, C.; Yaroshinsky, M. S.; Racine, C. A.; Wang, S. S.; Ostrem, J. L.; Larson, P. S.; Wang, D. D.; Galifianakis, N. B.; Bledsoe, I. O.; San Luciano, M.; Dawes, H. E.; Worrell, G. A.; Kremen, V.; Borton, D. A.; Denison, T.; Starr, P. A. Long-Term Wireless Streaming of Neural Recordings for Circuit Discovery and Adaptive Stimulation in Individuals with Parkinson's Disease. *Nat Biotechnol* **2021**. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00897-5>.
- (103) Chen, Y.; Gong, C.; Hao, H.; Guo, Y.; Xu, S.; Zhang, Y.; Yin, G.; Cao, X.; Yang, A.; Meng, F.; Ye, J.; Liu, H.; Zhang, J.; Sui, Y.; Li, L. Automatic Sleep Stage Classification Based on Subthalamic Local Field Potentials. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* **2019**, *27* (2), 118–128. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2018.2890272>.
- (104) Chen, Y.; Gong, C.; Tian, Y.; Orlov, N.; Zhang, J.; Guo, Y.; Xu, S.; Jiang, C.; Hao, H.; Neumann, W.-J.; Kühn, A. A.; Liu, H.; Li, L. Neuromodulation Effects of Deep Brain Stimulation on Beta Rhythm: A Longitudinal Local Field Potential Study. *Brain Stimul* **2020**, *13* (6), 1784–1792. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.09.027>.
- (105) Arlotti, M.; Palmisano, C.; Minafra, B.; Todisco, M.; Pacchetti, C.; Canessa, A.; Pozzi, N.

- G.; Cilia, R.; Prenassi, M.; Marceglia, S.; Priori, A.; Rampini, P.; Barbieri, S.; Servello, D.; Volkmann, J.; Pezzoli, G.; Isaias, I. U. Monitoring Subthalamic Oscillations for 24 Hours in a Freely Moving Parkinson's Disease Patient. *Mov Disord* **2019**, *34* (5), 757–759. <https://doi.org/10.1002/mds.27657>.
- (106) Zhou, A.; Santacruz, S. R.; Johnson, B. C.; Alexandrov, G.; Moin, A.; Burghardt, F. L.; Rabaey, J. M.; Carmena, J. M.; Muller, R. A Wireless and Artefact-Free 128-Channel Neuromodulation Device for Closed-Loop Stimulation and Recording in Non-Human Primates. *Nat Biomed Eng* **2019**, *3* (1), 15–26. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0323-x>.
- (107) Pazzini, L.; Polese, D.; Weinert, J. F.; Maiolo, L.; Maita, F.; Marrani, M.; Pecora, A.; Sanchez-Vives, M. V.; Fortunato, G. An Ultra-Compact Integrated System for Brain Activity Recording and Stimulation Validated over Cortical Slow Oscillations in Vivo and in Vitro. *Sci Rep* **2018**, *8* (1), 16717. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34560-y>.
- (108) Topalovic, U.; Aghajan, Z. M.; Villaroman, D.; Hiller, S.; Christov-Moore, L.; Wishard, T. J.; Stangl, M.; Hasulak, N. R.; Inman, C. S.; Fields, T. A.; Rao, V. R.; Eliashiv, D.; Fried, I.; Suthana, N. Wireless Programmable Recording and Stimulation of Deep Brain Activity in Freely Moving Humans. *Neuron* **2020**, *108* (2), 322–334.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.08.021>.
- (109) Marcus, S. Neuroethics : Mapping the Field : Conference Proceedings, May 13-14, 2002, San Francisco, California; 2002.
- (110) Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *International Ethical Guidelines for Health-related Research involving Humans*; Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2016. <https://doi.org/10.56759/rgxl7405>.
- (111) Baldwin, T.; Cole, J.; Fitzgerald, M.; Kitzinger, J.; Laurie, G.; Price, J.; Rose, N.; Rose, S.; Singh, I.; Walsh, V.; Warwick, K. Novel Neurotechnologies: Intervening in the Brain; 2013.
- (112) Haselager, P.; Vlek, R.; Hill, J.; Nijboer, F. A Note on Ethical Aspects of BCI. *Neural Netw* **2009**, *22* (9), 1352–1357. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2009.06.046>.
- (113) *Handbook of Neuroethics*.
- (114) Klein, E.; Brown, T.; Sample, M.; Truitt, A. R.; Goering, S. Engineering the Brain: Ethical Issues and the Introduction of Neural Devices. *Hastings Cent Rep* **2015**, *45* (6), 26–35. <https://doi.org/10.1002/hast.515>.
- (115) Klein, E.; Goering, S.; Gagne, J.; Shea, C. V.; Franklin, R.; Zorowitz, S.; Dougherty, D. D.; Widge, A. S. Brain-Computer Interface-Based Control of Closed-Loop Brain Stimulation: Attitudes and Ethical Considerations. *Brain-Computer Interfaces* **2016**, *3* (3), 140–148. <https://doi.org/10.1080/2326263X.2016.1207497>.
- (116) Müller, S.; Walter, H. Reviewing Autonomy: Implications of the Neurosciences and the Free Will Debate for the Principle of Respect for the Patient's Autonomy. *Camb Q Healthc Ethics* **2010**, *19* (2), 205–217. <https://doi.org/10.1017/S0963180109990478>.
- (117) *The ethical brain*. - *PsycNET*. <https://psycnet.apa.org/record/2005-08974-000> (accessed 2022-12-21).
- (118) Wolpaw, J. R.; Millán, J. D. R.; Ramsey, N. F. Brain-Computer Interfaces: Definitions and

- Principles. *Handb Clin Neurol* **2020**, *168*, 15–23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63934-9.00002-0>.
- (119) Zeng, Y.; Sun, K.; Lu, E. Declaration on the Ethics of Brain–Computer Interfaces and Augment Intelligence. *AI Ethics* **2021**, *1* (3), 209–211. <https://doi.org/10.1007/s43681-020-00036-x>.
- (120) Vlek, R. J.; Steines, D.; Szibbo, D.; Kübler, A.; Schneider, M.-J.; Haselager, P.; Nijboer, F. Ethical Issues in Brain–Computer Interface Research, Development, and Dissemination. *J Neurol Phys Ther* **2012**, *36* (2), 94–99. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e31825064cc>.
- (121) 韩炳哲 . 他者的消失 ; 吴琼 , Translator; 韩炳哲作品 ISBN: 9787521704709; 中信出版集团, 2019.
- (122) Qiao, J.; Li, X.; Wang, Y.; Wang, Y.; Li, G.; Lu, P.; Wang, S. The Infralow Frequency Oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation Over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Sustained Attention. *Frontiers in Aging Neuroscience* **2022**, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.879006>.
- (123) Scangos, K. W.; Khambhati, A. N.; Daly, P. M.; Makhoul, G. S.; Sugrue, L. P.; Zamanian, H.; Liu, T. X.; Rao, V. R.; Sellers, K. K.; Dawes, H. E.; Starr, P. A.; Krystal, A. D.; Chang, E. F. Closed-Loop Neuromodulation in an Individual with Treatment-Resistant Depression. *Nat Med* **2021**, *27*(10), 1696–1700. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01480-w>.
- (124) Wang, J.; Luo, H.; Schülke, R.; Geng, X.; Sahakian, B. J.; Wang, S. Is Transcranial Direct Current Stimulation, Alone or in Combination with Antidepressant Medications or Psychotherapies, Effective in Treating Major Depressive Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Med* **2021**, *19*(1), 319. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02181-4>.
- (125) Chen, X.; Wang, F.; Fernandez, E.; Roelfsema, P. R. Shape Perception via a High-Channel-Count Neuroprosthesis in Monkey Visual Cortex. *Science* **2020**, *370* (6521), 1191–1196. <https://doi.org/10.1126/science.abd7435>.

附录一、脑机交互神经调控领域前沿进展研讨会

2022 相辉*繁星 | 神经科技创新论坛, 2022.12.18, 上海

脑疾病与精神健康正在成为全球生命健康的重大挑战, 2021 年我国正式开启脑计划研究, 其中“脑机融合”被列为重点方向, 同样也是各国竞争的前沿领域。脑机交互是应对脑疾病、保护脑健康、提升脑康复的核心技术, 目前基于神经调控的脑机接口技术已实现商业化, 一些可穿戴的脑机接口产品已实现健康场景应用, 并在临床应用方面也不断取得新进展, 智能化“电子药物”、“数字药物”在脑疾病与精神疾病治疗与康复中展现出巨大应用潜力, 但针对机制研究、新技术开发、调节和增强大脑功能的基础与临床转化研究仍需大量交叉学科研究。

正值复旦大学相辉学术文化节, 神经科技创新论坛聚焦脑机接口与神经调控研究领域, 旨在搭建一个跨领域交叉学科学术交流平台, 将邀请来自全球顶尖的神经科学家共同探讨该领域前沿研究问题及未来发展趋势, 也将成立上海市神经科学学会神经调控分会, 共同推动产学研医交叉合作。

标题	脑机交互神经调控进展及展望 (王守岩)
摘要	神经调控越来越广泛地应用于神经系统与精神疾病的治疗, 同时在机制、技术及精准调控等方面仍然有许多待解难题, 以及在治疗效果等方面仍有待突破。基于脑机交互的闭环、自适应等神经调控技术为实现脑功能特异性调控提供了新方法, 在帕金森病、抑郁症、癫痫等疾病治疗应用中取得了初步进展, 而“脑科学与类脑研究”等国家和地方重大科技项目将快速推动脑机交互神经调控领域发展, 本报告将从科学研究、技术挑战及产业发展等方面对脑机交互神经调控领域进行回顾与展望。
标题	基于脑细胞功能代谢异常定位癫痫致病灶的可视化策略 (李聪)
摘要	癫痫是一种常见的神经系统性疾病, 影响全世界约 1% 的人口。临床约有三分之一的癫痫患者难以通过药物来控制癫痫发作, 被称为难治性癫痫。手术切除致病灶是临床目前治疗难治性癫痫最有效的方法, 而手术成功的关键在于致病灶的准确定位。磁共振成像是目前临床术前定位致痫灶最主要的影像学方法, 但是约 30% 患者癫痫病灶在磁共振图像上无明显异常, 难以进行手术。针对致病灶术前定位难题, 我们提出了可视化神经元异常放电功能定位致痫灶策略, 构建了一类基于距离依赖磁共振谐波效应 (MRET) 的电场响应 T1 加权磁共振探针。其信号在正常脑组织内较低, 神经元高水平放电会破坏探针结构, T1 加权磁共振信号增强, 可以在体非侵入性地成像病灶, 实现了致病灶从“结构看不见”到“功能看得见”的跨越。针对致病灶术中定位技术操作复杂、效果不佳临床困境, 我们进一步揭示了小胶质细胞促炎极化与致病灶时空相关性, 构建了一类针对促炎表型小胶质细胞特征代谢物的比率响应型表面增强拉曼探针, 提出了术中可视化促炎表型小胶质细胞定位致痫灶的新策略。该策略克服了临床皮层脑电图 (ECoG) 灵敏度低、易受麻醉干扰、采集时间长等缺点, 实现了术中致病灶准确定位。上述工作以神经元功能异常及脑免疫细胞代谢异常为研究对象, 分别构建了高灵敏度、高特异性的致病灶术前及术中定位技术, 对扩大难治性癫痫患者手术适用人群及提高预后具有重要的科学及临床意义。
标题	精神疾病神经调控的进展 (袁腾飞)
摘要	神经调控技术近年来在精神疾病的干预上取得了较多进展, 但仍存在较多争议。我将以抑郁症的神经调控干预为例, 探讨神经调控技术已有的临床应用现状, 及近年来在干预模式上的进展。进而讨论神经调控疗效的个体差异机制, 如基因、分子、激素、节律、脑功能连接, 为精准干预提供可能的结合点。还将分享几项近年来有

	望提升神经调控临床干预的新技术（加速策略、闭环技术等），以及提出并讨论一些可能的未来趋势（结合药物、新模态、新应用领域），这些探讨有望为不同脑疾病的神经调控干预提供理论基础与实践策略。
标题	Silktrode: New Opportunities in Neurotechnologies for an Ancient Material (陶虎)
摘要	相比地球上其他生物，人最强的是大脑，肌体反而较弱。脑机接口是大脑和外部设备之间创建的直接连接通路，它既是神经修复最有效的工具之一，还是全面解析认识大脑的核心关键技术，是国际脑科学最前沿研究的重要工具。相比非植入式脑机接口，植入式脑机接口在神经信号质量和神经调控精度等关键性能上有着天然的优势，不过植入手术对大脑的创伤、植入器件长期在体的安全性等问题仍是当前的研究瓶颈。报告人将汇报课题组近期在微创可植入、长期可在体柔性脑机接口方面的进展和思考。
标题	面向难治性癫痫的多参数多位点闭环神经调控技术研究与应用（许科帝）
摘要	难治性癫痫是一类常见的神经系统疾病，具有偶发性、突发性的特点，脑内组织异常的不同步放电通常被认为是癫痫发作的直接诱因。近年来，神经调控作为药物难治性癫痫的一类有效治疗方法日益受到重视。得益于脑机接口技术的进步，特别是植入式脑机接口技术的发展，使得对难治性癫痫模型的脑电信号长时间监测成为了可能。通过对脑电的实时检测与分析，进而对异常的放电进行及时的干预，闭环神经调控方法被认为有望实现对癫痫发作的打断与治疗。然而，当前对于癫痫的闭环神经调控虽然取得了一定的疗效，但在干预起效的作用机制，神经刺激的参数优化等方面均还存在短板，其治疗效果也仍不尽如人意。通过对动物癫痫模型的闭环神经调控研究，我们建立起了多通道、多位点和多参数的闭环神经调控系统，多位点的联合调控有效提升了动物癫痫模型的癫痫抑制效果，并且在不同的位点呈现出不同的有效刺激参数，初步的证明了对于癫痫的闭环神经调控效果仍有较大的提升空间。
标题	Advances in Understanding of Large-Scale Brain Interactions and Its Clinical Application (Gerwin Schalk)
摘要	Intracranial recordings from the surface of the brain (electrocorticography (ECoG)) in humans have opened up entirely new avenues for scientific exploration and clinical application. In his talk, Dr. Schalk will give several examples of new analytic and stimulation methods developed in his laboratory, provide demonstrations of new scientific insights using them, and highlights a new functional mapping technique for invasive neurosurgery that recently received regulatory approval.
标题	Bioelectronic Zeitgebers: Towards Neuromodulation of Neurological Disorders Synchronized to Biological Rhythms (Timothy Denison)
摘要	Implantable bioelectronic systems that stimulate the nervous system have been shown as an effective adjunct therapy for neurological disorders such as Parkinson's disease and epilepsy. Symptoms of these disorders vary with time of day. Most devices, however, run a fixed stimulation without consideration of circadian/diurnal rhythms. The diagnostic capabilities of device-based therapies have been limited until now; few studies have investigated the impact of rhythms on therapy efficacy and therapy's influence on rhythm-related symptoms and physiology. To maximize therapeutic benefits, bioelectronic devices should integrate chronobiology by detecting time-related variations in disease symptoms and altering therapy output. The aim is to respect, and potentially promote, healthy biological rhythms. We developed an implantable bioelectronic device with digital algorithms that adjusts stimulation based on both time and sensor-based physiological

	<p>biomarkers. To illustrate the “digital chronotherapy” concept, we present data from a patient with epilepsy and preliminary data from two patients with Multiple System Atrophy (MSA). Patient symptoms followed a diurnal rhythm, which motivated exploration of anticipatory, time-based stimulation adjustments where parameter adjustments were aligned to the sleep-wake rhythm. In addition, a feedforward motion-adaptive (sensor-based) detector provided acute stimulation boosts to avoid suboptimal therapy during daytime naps for the epilepsy patient and night-time ambulatory periods for the MSA patients. The time and motion-based adjustments ensured that therapeutic stimulation aligned to the requirements for both sleep and wakefulness.</p> <p>Preliminary evidence from the algorithms’ first use in a clinical study supports its impact on sleep-wake pathology. For the epilepsy patient, the frequency and severity of their seizures reduced over a period of 18 months with the algorithm. For the MSA patients, we noted a decrease in excessive daytime sleepiness accompanied by longitudinal modulation of wake-related oscillations. Incorporating night-time settings that did not promote wakefulness produced better sleep while maintaining daytime therapy efficacy. Bioelectronic devices capable of data recording and adaptive algorithms provides insight into rhythmic disease processes, and how bioelectronic chronotherapy might optimize treatment. We also demonstrate that multiple biomarkers in closed-loop algorithms might enhance therapy beyond that of single biomarkers.</p>
标题	耳迷走神经调控在脑疾病与精神疾病治疗中的应用（荣培晶）
摘要	随着全球各类脑科学计划的推进，脑研究在细胞、分子等层面已取得重大进展，但脑病，尤其是神经或精神疾病，如阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、失眠、抑郁症等，仍是人类健康的重大威胁。团队前期工作证实耳穴内脏代表区分布的迷走神经与孤束核存在联系。基于中医耳穴和现代医学神经调控理念，团队首次提出开创“脑病耳治”新学说，开创经皮耳穴迷走神经电刺激方法，该疗法通过耳穴将刺激信号沿迷走神经耳支传递给中枢神经系统，发挥治疗癫痫、失眠、轻度认知障碍、抑郁症的作用。同时，研发出具有我国自主知识产权的耳迷走神经刺激仪，开拓了外周神经-脑网络-机体功能整体调节的新原理，对脑疾病与精神疾病的康复具有重要意义。
标题	慢性意识障碍的脑深部电刺激调控（杨艺）
摘要	1949年，Moruzzi和Magoun开创性的首次证明了丘脑或中脑电刺激与前脑觉醒之间的关系。70余年以来，DBS促醒的临床研究较为零散，其有效性没有规模性展现，生理机制的研究也没有深入展开。我们系统性回顾了临床上DBS治疗DOC的策略，包括病人选择，靶点选择，刺激频率，刺激间期，以及治疗效果等规律；从基础研究中总结了DBS调控意识的丘脑相关电生理特征及可能的机制；结合我们意识障碍闭环调控的初步研究结果，希望能够从现象和本质上揭示意识障碍神经调控的生物标记物，调控特点和干预机制。
标题	脑深部电刺激治疗认知功能障碍的临床进展与问题（吴曦）
摘要	认知功能障碍的非手术治疗研究，效果不够理想。神经调控治疗认知功能障碍逐渐进入人们的研究视野之内。脑深部电刺激治疗包括阿尔茨海默病、帕金森病认知功能障碍、路易体痴呆等认知功能障碍系列疾病的研究不断进展。本报告探讨了临床疗效与治疗中遇到的一系列问题。
标题	侵入式语言脑机接口研究进展（路俊锋）
摘要	语言是人类所特有的高级认知功能。脑脊髓外伤、渐冻症等疾病可使患者丧失言语表达能力，造成严重的言语功能障碍，极大的影响其生活质量。实现语言脑机接口

	<p>(脑电-语音合成)将极大提高言语障碍患者的语言交流效率,有效改善其生活质量并融入社会,减轻社会和家庭负担。近10年,随着侵入式高密度皮质脑电技术的发展,言语产生过程中构音运动的神经编码机制逐步被揭示,这使解码大脑言语运动区的神经活动并合成文本或语音成为可能。本报告将首先介绍大脑构音运动和汉语声调产生的神经机制,进而介绍在此基础上语言脑机接口工作的最新进展和本团队在汉语声调语言脑机接口方面的最新进展。</p>
标题	运动想象脑机接口与脑卒中运动功能神经康复(陆蓉蓉)
摘要	<p>上肢运动功能障碍是后遗症期脑卒中患者常见的运动功能障碍,目前暂无能有效促进上肢运动功能恢复的康复干预。我们将基于运动想象的脑机接口用于此类脑卒中患者,探究应用的可行性和有效性。研究证实,即使在严重功能障碍的脑卒中患者中,仍存在运动想象的能力,可以通过训练进一步强化;并且,通过基于运动想象的脑机接口训练,患者的上肢运动功能能进一步提高,同时,也促进了损伤脑的重塑。</p>
标题	情绪调控脑机接口关键技术及展望(杨雨潇)
摘要	<p>我国有超5400万人患抑郁症等情绪障碍类精神疾病,其中高达30%属于药物和心理治疗均难以医治的难治性患者。情绪调控脑机接口在情绪解码的基础上对情绪进行闭环脑刺激调控,有望为精神疾病患者提供新型治疗方法。那么,如何利用脑信号解码人类的情绪?如何实时预测脑刺激对脑信号的影响?如何设计智能神经调控算法?本报告将分享上述关键技术方向上的探索性工作,并展望如何综合这些技术来实现新一代精准、鲁棒、临床可行的情绪调控脑机接口。</p>
标题	神经调控的优化以重建瘫痪患者的运动功能(眭亚楠)
摘要	<p>以机器学习为代表的先进计算方法在提升神经系统疾病的诊断和治疗方面具有巨大潜力。本报告将介绍我们在开发用于治疗脊髓损伤瘫痪的强化学习、神经模拟和人机交互技术方面的最新进展。我们开发模拟工具以更好地理解神经刺激。我们为神经接口、调控疗法和康复训练的设计构建了人在环路的优化算法。新研制的系统和方法成功地恢复了运动功能性脊髓损伤患者的运动功能,包括站立和行走。这些新的方法与技术未来也会使患有其他神经损伤与疾病的患者受益。</p>
标题	面向肢体协调运动的脑-机器人混合康复技术(张明明)
摘要	<p>2020年《柳叶刀》统计数据显示全球范围内约1/3的人口将受益于康复。康复机器人贯穿了机器人学、康复医学、神经工程、力学、计算机科学以及电子学等诸多领域。国际社会的巨大需求以及多学科交叉技术的快速发展已经促使康复机器人成为世界范围内的前沿热点。在我国,发展康复机器人不仅是落实“健康中国2030”的具体举措,更是全面建成小康社会、促进全民健康的有力支撑。然而,机器人虽一定程度上缓解了康复师不足的现状,但基于循证医学的临床效果优势尚不明显。2021年底英国皇家工程院院士Guang-Zhong Yang教授与瑞士工程院院士Bradley Nelson教授等在Science Robotics发文指出:从任务导向、人体意图识别、神经信息融合等多个维度来提高康复机器人的临床接受度和有效性。通过文献调研现有康复机器人的局限性可以概括为三个方面:(1)机器人对生活任务模拟尚局限于运动学形式;(2)机器人在满足大空间时难以兼顾高精度触觉反馈;(3)人机交互缺乏匹配训练任务的个性化反馈。最优机器人辅助康复技术体系尚未形成,这也严重制约了其接受度和康复效果。针对上述问题,本文将分享面向上肢协调生活任务的康复机器人及脑意图解码术研究。</p>
标题	神经生理信号处理与分析(陈勋)
摘要	<p>神经生理信号蕴含丰富人体健康信息,其处理与分析在主动预防、智能诊断、精准治疗、科学康复等健康保障全过程中发挥着重要作用。然而,神经生理信号具有量级微弱、随机性强、模态多样等特性,从而造成了混叠严重、重复性差、多源异质等挑战。报告将从多重集和多模态两个角度,介绍基于联合盲源分离和深度特征表示的神经生理信号分解、关联、融合方法及其相关应用,探讨如何有效分离复杂干扰信息、解析潜在共性信息、挖掘异质互补信息,以达到克服干扰、求同存异、融合互补的效果。</p>

标题	神经活动纳米感应探针的研发（刘佳男）
摘要	理解神经系统的工作原理一直是现代生物医学研究的主要目标之一。解码大脑的奥秘高度依赖于技术创新以实现神经元集群活动的实时观察，进而在全脑尺度上解析神经环路的功能和结构。如何实现在全脑尺度上、高时空分辨率无创观测神经信号是目前神经科学研究的主要技术瓶颈之一，也是各国“脑计划”的重点研究领域。近年来，纳米探针因具有其他探针无可比拟的优势，成功应用于肿瘤精准诊疗，并已在脑科学研究中逐步发挥不可替代的作用。运用纳米技术，成功开发了对钾离子浓度变化或电压变化敏感的荧光纳米探针，实现了脑神经活动的在体检测。
标题	超快超声脑与脊髓功能成像（许凯亮）
摘要	微血流动力学与脑功能密切联系，基于 CT 或 MRI 的血管造影是临床脑成像金标准，但其空间分辨率为毫米级、时间分辨率不高，仍无法满足临床实时精准诊断需求。近年来，学界发展的超快超声和超分辨率定位显微两项前沿技术，实现了脑微血流动力学实时监测(时间分辨率 $<10\text{ ms}$)和在体微血管显微(空间分辨率 $\leq 10\ \mu\text{m}$)的突破性进展。利用相关技术可实现脑皮层至深脑的微血流动力学成像，还可经由神经血管耦合机制，获得组织功能成像。本报告将结合课题组相关工作进展，重点汇报课题组在超快超声和超声分辨率超声成像原理方法、成像系统搭建、小动物脑与脊髓功能成像以及人体临床实验等方面的初步探索，同时介绍相关国际前沿动态与潜在突破方向。相关技术在心脑血管疾病的诊断和脑功能评价方面(如癫痫、卒中、脑瘤和退行性脑病等)具有一定的应用潜力。
标题	面向植入式脑机接口应用的高通量半导体 CMOS 脑电传感功能研究（宋恩名）
摘要	基于有源半导体技术的植入式柔性电子系统展现了巨大的发展潜力，该领域的研究突破促使着生物医学工程的快速进展，代表方向包括了植入式脑机接口技术等等。在此，我们以创新型的高密度集成化半导体功能薄膜器件为出发点，主要工作围绕植入式硅基 CMOS 晶体管阵列的生物传感系统：（1）开发了万级通道单晶硅薄膜 CMOS 功能器件的柔性转移技术，从而建立了全脑维度分布密度可控的数以万计植入式大规模柔性放大微电极阵列（ >32000 个）；（2）研究了超薄热生长二氧化硅纳米电子封装技术，实现了动物体内可稳定工作数年之久的脑电传感器件（小鼠 >2 年）；（3）开发了新型脑电传感的脑皮层成像技术，其中信噪比超 40 dB、保真度近 100%，从而获得了脑电信号的放大、刺激、调制一体化的脑机接口成像系统。该技术预计促进多功能、高性能的新型生物医学工程的应用。

附录二、上海市神经科学学会神经调控分会

一、意义与目标

脑科学已成为全球的研究热点，帕金森病、神经分裂、脑卒中、抑郁等神经精神疾病仍是全球面临的重大挑战。神经调控技术及其机制研究一直是神经科学领域的一个重要方向，随着自适应等先进神经调控技术的发展，进一步提出了探索人脑神经环路调控、神经功能重塑、神经信息编码及传递机制等重大科学问题，拓展了基础神经科学与临床神经科学合作与转化研究的融合发展路径。

中国启动的“脑科学与类脑研究”、“生物与信息技术融合 BT-IT”等重大项目也将脑疾病康复与治疗的神经调控方法与应用列为重要研究领域，发展脑科学与类脑、重大脑疾病发病机理与干预技术、儿童青少年脑智发育与干预等研究，围绕神经调控与脑机接口、脑影像、大数据融合、认知神经科学与远程医疗、数字诊疗等重大科技前沿，推动在相关研究领域实现前沿技术突破。

神经调控领域蓬勃发展亦推动了脑疾病诊治与康复重大产业发展，据统计全球神经调节和神经反馈市场到 2024 年和 2026 年分别将达到 151 亿美元和 6600 万美元。各国脑计划项目也推动产生了一批从事神经调控与神经反馈的初创企业，正在加速神经调控技术向临床转化应用。

依托张江脑与类脑智能国际创新中心、国家神经疾病医学中心等科研平台，在“上海市神经科学学会”下成立“神经调控分会”，面向脑深部电刺激、无创神经电刺激、经颅磁刺激、外周功能神经刺激、神经反馈、神经认知干预与调控及其在神经与精神疾病治疗与康复中应用等研究方向，促进神经调控领域跨学科交叉研究，推动中枢-感知觉-外周多维度、跨时空融合神经调控理论发展，建立智能化、个性化、精准化神经功能与感知觉神经调控方法与技术，加强神经伦理学研究，推动跨学科合作与前沿技术在神经与精神疾病、儿童精神健康、神经康复等领域的转化应用，为跨学科人才培养和跨领域合作团队培育提供支撑，加速神经调控理论、方法与先进技术发展及其临床与产业转化。

二、 分会组织架构

主任：王守岩，复旦大学

副主任：

单春雷，上海中医药大学

张嘉漪，复旦大学

邬剑军，复旦大学附属华山医院

委员：

李 菲，上海交通大学附属新华医院

于 欢，复旦大学附属华山医院

洪 武，上海精神卫生中心

吴 曦，海军军医大学附属长海医院

杨帮华，上海大学

秘书长：

高郑润，复旦大学

副秘书长：

康慧宇，复旦大学

三、 分会联系方式

网址：www.ssn.org.cn

邮箱：tribs@fudan.edu.cn

脑机交互神经调控前沿进展白皮书

二零二二