

引文格式:

陈威良, 周小琳, 邓春山, 等. 植入式脑机接口技术向医疗器械转化的问题与挑战 [J]. 集成技术, 2023, 12(5): 107-114.
 Chen WL, Zhou XL, Deng CS, et al. Problems and challenges of implantable brain computer interface and challenges to medical device translation [J]. Journal of Integration Technology, 2023, 12(5): 107-114.

植入式脑机接口技术向医疗器械转化的问题与挑战

陈威良 周小琳 邓春山 李骁健^{*}

(中国科学院深圳先进技术研究院 深圳 518055)

摘要 该文回顾了过去几十年脑机接口技术取得的成果, 以及脑机接口科研成果向临床医疗器械转化过程中, 将会面临的挑战。对此, 该文首先介绍了脑机接口技术常用的信号源, 包括脑电图、皮层电图和皮层内电信号及其特点; 其次叙述了对商用脑机接口产品的解码能力和信息双向闭环的考量, 讨论了目前脑机接口商用机设计中存在的稳定性、生物相容性挑战; 最后阐述了植入式脑机接口向医疗器械转化过程中, 产业化发展的政策、资金和技术路线的协同发展问题。

关键词 脑机接口; 医疗转化; 植入式

中图分类号 TP 399 **文献标志码** A doi: 10.12146/j.issn.2095-3135.20221228001

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

CHEN Weiliang ZHOU Xiaolin DENG Chunshan LI Xiaoqian^{*}

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

*Corresponding Author: xj.li@siat.ac.cn

Abstract This review focuses at reviewing the progress of brain-computer interface techniques that have been developed over the past several decades. In the process of translating research achievements in brain-machine interfaces into clinical medical devices, new challenges will be encountered. so the characteristics of electroencephalogram, electrocortical graph, and intracortical electrical signal commonly used in brain-computer interfaces are introduced at first. Afterwards, the decoding capability and the bidirectional closed-loop of information, the stability and biocompatibility problems of designing commercial brain-computer interface products are all analyzed. Finally, the synergistic development issues of policy, funding, and technological roadmap in the industrialization process of the transformation of implantable brain-machine interfaces into medical devices are briefly reviewed.

收稿日期: 2022-12-28 修回日期: 2023-03-16

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFA0701400)

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

Keywords brain computer interface; medical translation; implantable

Funding This work is supported by National Key Research and Development Program of China (2018YFA0701400)

1 引言

脑机接口系统是将采集到的脑信号转换为数字信息，并根据这些信息控制计算机、机械假肢或功能性电刺激装置的系统。就功能模块而言，脑机接口系统由信号采集、信息解码和控制执行3个功能模块协同工作，最终实现患者通过意图与机器实时交互。

近年来，植入式脑机接口技术取得显著进步，在工程实现与功能应用探索方面均有重大进展。脑机接口技术对神经系统疾病的治疗具有独特、普适的特点。已有案例包括：通过采集大脑信号合成可辨识语音^[1-2]；通过对大脑感觉皮层进行定点电刺激来获得人工触觉^[3-4]；让上肢瘫痪患者通过想象手指的运动来使用平板电脑^[5]；通过电刺激手部特定肌肉群来恢复患者对手的控制能力^[6]；等等。就工程实现能力和服务的功能场景而言，脑机接口技术已达到服务临床的临界点。但要将上述脑机接口的科研成果进行大规模临床应用，则需面对一系列挑战。科研所用设备侧重创新性和高性能，而临床医疗器械产品则侧重长期安全稳定性、对特定疾病诊疗的有效性和对特定患者群体的普适性。大规模试验和长试验周期需投入较多的研发经费，而产品获得监管部门的批准也需较长的时间，这是脑机接口科研设备向医疗器械转化面临的挑战。近几年，该领域已受到资本的投资，以及国家监管层面的重视，这势必加快脑机接口技术的商业化进程。

2 信号源的选择问题

信号源的选择是脑机接口系统设计的起始

点，基本决定了相应系统的技术方案、工程路线，以及最终能实现的系统性能(如运动控制的自由度、准确率、系统延迟等)、应用场景。

目前，有多种方法可用于记录神经活动，包括脑电图、脑磁图、皮层电图、皮层内记录、功能性磁共振成像、功能性近红外光谱、正电子发射断层扫描^[7]等。根据从大脑读取信号的位置，可将信源分为4种：(1)脑电图——头皮表面记录的大脑神经元产生的电活动^[8]，普遍认为起源于大脑皮层大量神经元的同步突触活动，主要贡献来自锥体细胞^[9-10]；空间分辨率通常在1 cm²内，频率范围为0~40 Hz^[11]。(2)皮层电图，反映的是神经元集群(几万个神经元)一致性活动引起的电位波动；空间分辨率为几百微米，频率范围为0~200 Hz^[11]。(3)皮层内电信号，电极从皮层表面之下采集单个神经元或多个神经元的电信号。(4)大脑深部电信号，电极采集皮层下大脑深层结构或核团的单个神经元或多个神经元的电信号。动作电位是单个神经元的放电过程，与特定的肢体运动、感觉感知、言语认知、情绪与记忆等高度相关。局部场电位是局部皮层环路活动的平均值，其特定频带的振幅与特定的脑功能和行为相关。在大脑外部可从较大区域采集电信号，但得到的是低带宽的脑信息^[12]。而高精度、高频率的动作电位信息则需要将电极植入大脑内进行采集。脑机接口对神经电信号的采集需权衡信号传感器对脑组织的侵入损伤、获取的脑信号的时空分辨率和信息通量3个方面的综合表现^[13]。

2.1 脑电图脑机接口

脑电图最主要的优势是非植入式特性。但在采集脑电信号的过程中，采集信号隔着头皮和颅骨，故捕获到的信号信噪比较低。较为典型的医

疗级脑电图脑机接口系统是基于脑电图的中风康复系统^[14]。该系统通过运动反馈帮助患者训练未受损伤脑区的代偿功能, 期望重新获得控制肢体运动的能力。在健康消费和游戏产品中, 脑电图脑机接口得到越来越广泛的应用。但就产品性能而言, 基于脑电图信号的设备还未表现出优于其他方法的优势。脑电图脑机接口性能无法提升的主要原因有两点: 一是难以获取高频脑信号, 二是脑电图信号源定位困难。这是生物物理学问题, 不是信号分析问题, 若要进一步提升脑电图脑机接口的性能, 则需等待生物物理学的突破。

2.2 皮层电图脑机接口

获取皮层电图需要通过手术在脑皮层上放置电极阵列, 但并不刺入脑皮层, 脑组织基本不会受损。皮层电图信号包含手臂运动的加速度、速度和位置信息, 通过记录癫痫患者完成上肢移动过程中的皮层电图信号, 研究人员已经可以解码上肢三维运动^[15]。此外, 皮层电图已成功应用于破译语音相关神经活动的研究项目^[16]。皮层电图装置也通常用于识别癫痫相关的异常神经活动, 并定位癫痫病灶在患者大脑中的位置。相关皮层电图电极一般仅允许在患者脑内植入2~4周, 这种短时间窗提供了宝贵的人脑脑机接口实验机会。在降低皮层电图装置侵入性影响方面, 可通过以下方式进行改进: 隔着皮层外的硬脑膜记录脑信号, 以及通过在颅骨上开小孔或小槽将皮层电图电极置于脑皮层上。实验测试表明, 皮层电图阵列可在患者脑中稳定记录神经活动长达3年^[17]。采用微电子与微机械工艺制备的脑皮层电图微型电极阵列结构轻薄柔韧, 针对大脑表面复杂的三维形貌可提供优异的贴覆特性。实验测试表明, 微型皮层电图电极记录的信号具有更高的空间分辨率和信噪比^[18]。

2.3 皮层内电信号脑机接口

目前, 脑皮层内电极阵列通过锋利的电极针尖刺入脑皮层内, 会对脑组织造成一定损伤^[19]。

此类型电极虽然只能记录到较少的神经元信号, 但却能捕获到高频的神经电信号(神经脉冲信号和局部场电位信号)。该类信号适用于神经替代体, 可在小面积的运动和感觉皮层区域内提取到, 并用于移动控制和感觉反馈。基于皮层内电极阵列采集的神经电信号, 研究人员可解码复杂的手部运动信息, 如控制机械手的手势, 而不仅仅是单一的抓取动作^[20]。皮层内电极阵列收集的神经信息越多, 脑控的机械手或机械臂越自然, 如达到单个手指的移动和感知^[21]。目前, 犹他电极阵列是美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)唯一批准的用于人脑植入的皮层内电极阵列。多年来, 犹他电极阵列较多应用于恢复运动和感觉功能的脑机接口研究。在FDA批准的研究性器械豁免临床研究试验中, 不能移动或说话的瘫痪患者重新获得了较为有效的机能, 但使用和服务成本较高, 具有一定的植入手风险, 目前仅对几十名患者进行了试验。

近年来, 柔性电极阵列以其与脑组织匹配的力学特性, 在动物测试中显示出较好的稳定性^[22], 是未来皮层内电信号记录手段的重要发展方向。

2.4 大脑深部电信号脑机接口

人类大脑皮层的信号在实验室中能不同程度地解码出视觉反应、手部运动、语言等信息^[1,23], 皮层下区域(如黑质、丘脑、杏仁核等)信号在生命功能(如情绪、运动、感觉加工等)中也起到了重要作用, 是植入式神经调节研究和临床神经调控的主要靶标^[24]。对于许多神经和精神疾病的治疗而言, 脑深部结构可能是脑机接口交互的重要靶标。

脑深部结构(包括基底神经节、边缘系统、间脑、小脑和脑干)与感觉、运动、认知和意识有关, 源于大脑深部, 对人们的生活至关重要。帕金森病、阿尔茨海默病、抑郁症、强迫症等多种神经精神疾病都存在脑深部的结构和功能异

常。脑深部机器接口是一个新兴的研究领域，其核心是理解和调控脑深部结构中的神经活动，具有巨大的应用潜力。除记录和解码外，脑深部机器接口还可通过传递治疗性刺激调节大脑的深层结构和病理状态。先进的脑深部机器接口技术旨在以高时空分辨率记录和解码深层神经活动，并有效配置能够精确调节大脑状态的刺激参数。由于人们对中枢神经系统的基本机制、可塑性、适应性的了解有限，因此，具有长期疗效的脑深部机器接口的开发仍然具有挑战性。目前，大脑深部电信号脑机接口的研究领域主要有脑深部电刺激和立体定向脑电图^[25]。

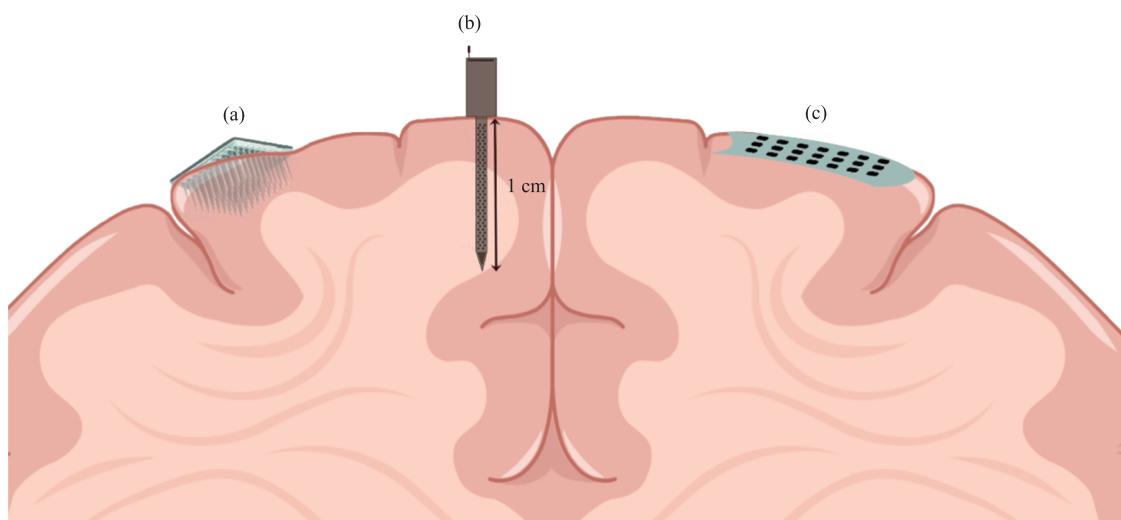
目前，在人体植入式脑机接口研究中，连接运动皮层的技术主要为皮层电图网格阵列和贯穿微电极阵列^[7]，3种常见的神经信号采集方式如图1所示。与脑电图和近红外脑成像系统相比，皮层电图和皮质内信号具有较高的空间、时间分辨率和信噪比，因此被广泛地用于研究。Frank等^[26]同时使用几种不同的模态（如电、光、磁）进行研究，结果表明，电极系统较为成熟，更适用于新兴临床器械研究^[7]。

3 解码能力问题

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

神经活动的动作电位信号和局部场电位信号可用于稳定的解码^[27]，但需要解码器在运行期间，动态并智能地进行自我校准。其原因有以下两方面：一方面，电极的微动会显著改变神经电信号的形态和振幅峰值，因此，解码器需经常校准，一般每天或每个记录期间校准一次，以保持对神经电信号解码的准确性^[28]；另一方面，被试者（主体）脑控的执行器与外部对象（客体）的交互过程是动态的，脑信号的解码器需动态适应，这是神经电信号解码的关键。

人工智能算法对脑信号解码有较大帮助。大脑在不同状态、不同运动意图和记录信号不稳定等各种因素下，会出现脑信号特征变化的情况^[29]，人工智能算法可将无关脑信号与脑控任务相关信号进行区分，从而使脑机接口系统不受非任务状态的影响。人工智能算法能解决神经可塑性所产生



(a) 贯穿微电极阵列，犹他电极阵列为典型代表；(b) 深度皮层内电极，Neuropixle Probe 为典型代表；(c) 皮层电图网格阵列

图1 主要皮层神经电信号类型的位置与对应电极示意图

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

的神经连结不断变化的问题。神经可塑性是大脑的神经网络在学习新技能和损伤恢复过程中重新组织网络结构的能力。已有研究表明, 大脑对信息的编码方式会随神经活动和神经损伤的变化而变化, 但神经可塑性是如何工作、如何触发的, 学界尚未清楚。人工智能算法解码器的优点是其可以产生和大脑一样的适应性, 大脑会试图适应解码器, 解码器也会试图适应大脑, 这一过程形成了一个良性的闭环互适应系统, 如图 2 所示。

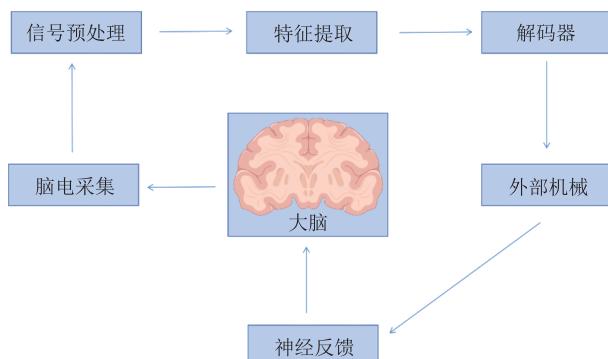


图 2 闭环脑机接口系统流程图

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

4 信息双向闭环问题

脑机接口技术的信息双向功能具有重要意义。通过向大脑进行精确的微电流刺激, 可使患者有主观感觉体验(如手触摸到物体的感觉)。患者的主观体验具有两方面的益处: 一是提升了患者的真实体验, 二是提升了患者控制设备的成功率和效率。

脑深部电刺激技术历史悠久, 已用于治疗肌张力障碍、癫痫、特发性震颤、强迫症和帕金森病等病症。在治疗癫痫方面已出现反馈闭环刺激系统, 该系统是一种“部分脑机接口系统”, 不涉及患者与外界设备的实时交互。当系统监测到导致癫痫发作的异常神经活动后, 可通过电刺激抑制异常的神经活动, 从而降低癫痫发作概率。

目前, 闭环刺激系统的研究趋势是不再简单地破坏异常的神经活动, 而是通过多电极协同刺激重建神经环路的平衡状态^[30]。在瘫痪患者使用脑控机械肢体的过程中, 提供触觉反馈可显著提升执行效率。例如, 刺激使用者对应位置的感觉皮层, 并产生特定手指的触觉。在治疗慢性抑郁症和创伤后应激障碍等精神疾病方面, 采集与刺激一体的闭环系统具有更大的应用潜力。精神障碍患者群体数量巨大, 其需求推动了闭环双向脑机接口的发展。在精神疾病方面, 种群的差异性导致动物实验数据的研究价值有限, 缺乏来自人脑的电生理数据是脑机接口用于精神治疗的关键瓶颈^[31], 使用非人灵长类动物是一个勉强的折中方案。

5 商用机设计问题

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

开发应用于慢性病症的商用植入式脑机接口的最大障碍是缺乏使用寿命超过 10 年的电极。原因如下: (1)材料稳定性的挑战, 大脑处于电解质水溶液环境中, 电极长时间浸泡其中, 容易发生以电化学为主的相关反应, 损害电极性能; (2)神经相容性问题^[32], 胶质细胞会包裹住它们无法分解的异物(如包裹住刺入脑组织中的电极), 以保护脑组织^[33], 且由于胶质细胞不导电, 因此, 电极和神经元被胶质细胞阻隔后, 会导致采集的神经电信号质量下降。目前, 使用的大多数植入式电极是形体较大的刚性电极, 除植入过程中会对脑组织有较大损伤外, 植入后, 在脑组织内的微小挪动也会造成持续的慢性损伤^[34]。使用导电

聚合物或是绝缘聚合物内嵌微金属丝的方式，可制备出较柔软和细小的电极，减少植入后的慢性损伤^[35]。此外，在聚合物电极的表面覆盖促进神经元生长的生物活性分子可加快植入损伤的恢复^[36]。未来，在生物相容性方面，模拟大脑中细胞或亚细胞结构的电极是较好的解决方案^[37]。柔性聚合物虽可提高生物相容性，但在电解质水溶液中的长期稳定性问题还未得到解决，预计在较长的一段时间内，电极的稳定性和相容性仍是需要互相权衡的限制因素。若希望植入的电极能长期有效使用，则需考虑电极使用寿命和采集到的信号质量。体积较大的电极虽然寿命较长，但并不适合刺入皮层内，因此，该类电极仅能记录局部场电位信号。若追求动作电位信号，则不能保证电极的使用寿命，因此较适合短期使用。

目前，科研型有线脑机接口系统的操作流程大致如下：首先，通过手术将电极植入特定脑区并固定，其次，将与电极连接的导线接口暴露在颅骨外面，再次，研究人员将导线与信号放大器及采集系统相连，最后，将信号输入到计算机，由计算机上的软件进行信号处理、校准和解码等操作。商用脑机接口的要求如下：完全体内植入，不能有暴露在外的插头；医护人员可方便快捷地为患者植入设备，患者和家人能够尽快独立使用该系统；解码器校准等工作需在后台自动进行。在大规模商业化前，除技术和设计上的问题外，脑机接口还有一些其他问题亟须解决，例如，电极植入后产生的健康问题的责任认定与划分问题，解读使用者脑信息后尝试改变此人行为的伦理问题等。

6 产业发展问题

植入式脑机接口临床产品的开发、监管和使用，需要多方协同推进，包括脑机接口研发企业和实验室、政府监管部门（如药监局）、政府标准

化组织部门、政府医保支付体系、医院和医生、患者和家属等。

目前，植入式脑机接口需要通过脑部手术进行电极植入。Blackrock Neurotech 公司的犹他电极是目前唯一被 FDA 批准用于人脑内植入的皮层记录电极，世界上有三十多位患者在脑内长期植入了该电极阵列。由于人类受试者数量较少，人脑内采集的有效数据有限，因此，长期以来，商业投资者对此项技术缺乏信心。近几年，FDA 已开始积极推动在脑机接口装置研发过程中招募志愿者进行人体测试。2021 年，FDA 发布了在瘫痪或截肢患者中植入脑机接口装置的临床前测试和临床研究设计指南，为植入式脑机接口设备公司的产品研发明确了方向。近几年，投资界也加大了对脑机接口技术的关注，一些风险投资公司已将脑机接口定为新的投资风口，埃隆·马斯克的初创公司 Neuralink，以及 Synchron 公司的产品已开始正式的临床试验，并在几位患者身上进行了植入和测试。但脑机接口学术界对植入式脑机接口技术仍持相对谨慎的态度，因为植入式脑机接口的技术实现并不简单，产品普及的路程较长，所以，长期坚持的产业投资、持续的技术研发与临床探索尤为必要。

综上所述，功能完整的脑机接口系统十分复杂，需要的技术门类较多，质量要求较高。对于初创公司来说，建立完整自主的脑机接口系统并非易事。目前，在世界范围内，能做出完整脑机接口系统的团队寥寥无几。神经植入医疗器械的情况是：每个产品都是针对特定疾病进行研发和申请的，需要先对植入物的各组件进行安全性测试，然后对适用症做整个系统的有效性评测。而脑机接口作为一个技术平台，可演化出适用于多种具体应用场景的神经植入产品，从而形成脑机接口产品家族。基于此，标准化可能是减轻脑机接口初创企业负担的关键，可由政府主导的标准化机构召集企业、科研院所、临床部门等代表，

为植入式脑机接口定义共同的市场, 并针对该市场的服务需求, 制定一套符合植入式脑机接口监管要求的设备和零部件标准。此外, 还可通过建立脑机接口部件产业链的方式, 将研发与测试、监管机构审批的成本分散到供货产业链中。2023年初, 由中国信息通信研究院牵头组织成立的中国脑机接口产业联盟, 有望扮演该角色。

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

随着世界各地人口老龄化趋势越发明显, 脑类疾病患病率和总量不断上升, 在脑类疾病的预防和治疗上, 脑机接口技术将大有可为。

参 考 文 献

- [1] Anumanchipalli GK, Chartier J, Chang EF. Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences [J]. *Nature*, 2019, 568(7753): 493-498.
- [2] Akbari H, Khalighinejad B, Herrero JL, et al. Towards reconstructing intelligible speech from the human auditory cortex [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 874.
- [3] Salas MA, Bashford L, Kellis S, et al. Proprioceptive and cutaneous sensations in humans elicited by intracortical microstimulation [J]. *eLife*, 2018, 7: e32904.
- [4] Lee B, Kramer D, Armenta Salas M, et al. Engineering artificial somatosensation through cortical stimulation in humans [J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2018, 12: 24.
- [5] Nuyujukian P, Sanabria JA, Saab J, et al. Cortical control of a tablet computer by people with paralysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0204566.
- [6] Ajiboye AB, Willett FR, Young DR, et al. Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration [J]. *The Lancet*, 2017, 389(10081): 1821-1830.
- [7] Saha S, Mamun KA, Ahmed K, et al. Progress in brain computer interface: challenges and opportunities [J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2021, 15: 578875.
- [8] Barlow SJ. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields [J]. *The Journal of the American Medical Association*, 1983, 250(22): 3108-3108.
- [9] Avitan L, Teicher M, Abeles M. EEG generator—a model of potentials in a volume conductor [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2009, 102(5): 3046-3059.
- [10] Fonseca C, Silva Cunha JP, Martins RE, et al. A novel dry active electrode for EEG recording [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2006, 54(1): 162-165.
- [11] Rao RPN. Brain-computer interfacing: an introduction [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
- [12] Zhang BJ, Deng CS, Cai CZ, et al. *In vivo* neural interfaces—from small-to large-scale recording [J]. *Frontiers in Nanotechnology*, 2022, 4: 885411.
- [13] Du ZHJ, Lu Y, Wei PF, et al. Progress in devices and materials for implantable multielectrode arrays [J]. *Acta Physico-Chimica Sinica*, 2021, 37(X): 2007004.
- [14] Cervera MA, Soekadar SR, Ushiba J, et al. Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: a meta-analysis [J]. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2018, 5(5): 651-663.
- [15] Bundy DT, Pahwa M, Szrama N, et al. Decoding three-dimensional reaching movements using electrocorticographic signals in humans [J]. *Journal of Neural Engineering*, 2016, 13(2): 026021.
- [16] Martin S, Iturrate I, Millan JDR, et al. Decoding inner speech using electrocorticography: progress and challenges toward a speech prosthesis [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12: 422.
- [17] Pels EGM, Aarnoutse EJ, Leinders S, et al. Stability

- of a chronic implanted brain-computer interface in late-stage amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2019, 130(10): 1798-1803.
- [18] Tchoe Y, Bourhis AM, Cleary DR, et al. Human brain mapping with multithousand-channel PtNRGrids resolves spatiotemporal dynamics [J]. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(628): eabj1441.
- [19] Hong GS, Viveros RD, Zwang TJ, et al. Tissue-like neural probes for understanding and modulating the brain [J]. *Biochemistry*, 2018, 57(27): 3995-4004.
- [20] Wodlinger B, Downey JE, Tyler-Kabara EC, et al. Ten-dimensional anthropomorphic arm control in a human brain-machine interface: difficulties, solutions, and limitations [J]. *Journal of Neural Engineering*, 2015, 12(1): 016011.
- [21] Flesher SN, Collinger JL, Foldes ST, et al. Intracortical microstimulation of human somatosensory cortex [J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(361): 361ra141.
- [22] Xie C, Liu J, Fu T-M, et al. Three-dimensional macroporous nanoelectronic networks as minimally invasive brain probes [J]. *Nature Materials*, 2015, 14(12): 1286-1292.
- [23] Willett FR, Avansino DT, Hochberg LR, et al. High-performance brain-to-text communication via handwriting [J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 249-254.
- [24] Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2019, 15(3): 148-160.
- [25] Sui YN, Yu HL, Zhang C, et al. Deep brain-machine interfaces: sensing and modulating the human deep brain [J]. *National Science Review*, 2022, 9(10): nwac212.
- [26] Frank JA, Antonini M-J, Anikeeva P. Next-generation interfaces for studying neural function [J]. *Nature Biotechnology*, 2019, 37(9): 1013-1023.
- [27] Li XJ, Yamawaki N, Barrett JM, et al. Scaling of optogenetically evoked signaling in a higher-order corticocortical pathway in the anesthetized mouse [J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2018, 12: 16.
- [28] Rapeaux AB, Constantinou TG. Implantable brain machine interfaces: first-in-human studies, technology challenges and trends [J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2021, 72: 102-111.
- [29] Kirkby LA, Luongo FJ, Lee MB, et al. An amygdala-hippocampus subnetwork that encodes variation in human mood [J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1688-1700.e14.
- [30] Huang YX, Cui YT, Deng HJ, et al. Bioresorbable thin-film silicon diodes for the optoelectronic excitation and inhibition of neural activities [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2022, 7(4): 486-498.
- [31] Kollo M, Racz R, Hanna ME, et al. CHIME: CMOS-hosted *in vivo* microelectrodes for massively scalable neuronal recordings [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 834.
- [32] Jiang YW, Parameswaran R, Li XJ, et al. Nongenetic optical neuromodulation with silicon-based materials [J]. *Nature Protocols*, 2019, 14(5): 1339-1376.
- [33] Jiang YW, Li XJ, Liu B, et al. Rational design of silicon structures for optically controlled multiscale biointerfaces [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2018, 2(7): 508-521.
- [34] Hanson TL, Diaz-Botia CA, Kharazia V, et al. The “sewing machine” for minimally invasive neural recording [J]. *BioRxiv*, 2019: 578542.
- [35] Yang M, Yang TT, Deng HJ, et al. Poly(5-nitroindole) thin film as conductive and adhesive interfacial layer for robust neural interface [J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(49): 2105857.
- [36] Zeng Q, Li XJ, Zhang SY, et al. Think big, see small—a review of nanomaterials for neural interfaces [J]. *Nano Select*, 2022, 3(5): 903-918.
- [37] Yang X, Zhou T, Zwang TJ, et al. Bioinspired neuron-like electronics [J]. *Nature Materials*, 2019, 18(5): 510-517.