PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
XXXX, XX(XX): 1~23
www.pibb.ac.cn

脑机接口：现状，问题与展望*

葛　松[1)]　徐晶晶[1,2)**]　赖舜男[1)]　杨娜娜[1)]　林衍旋[1)]　许胜勇[1)**]

([1)] 北京大学信息科学技术学院电子学系，教育部纳米器件物理与化学重点实验室，北京 100871；
[2)] 山东大学微电子学院，济南 250100）

摘要　本文综述现有脑机接口技术的最新发展，并讨论这些脑机接口技术的局限和存在的问题，如高估人类个体大脑的功能、对大脑信息存储方式缺乏了解等. 基于大脑信息存储的“二维码”模型，我们认为目前的脑机接口技术方案仅适用于一些简单的应用场景，如了解受测者的情绪变化、生命活动的状态，以及控制体外器械等，而无法通过脑机接口技术获取脑内诸如记忆与思考等信息的精准细节. 我们也提出，向大脑输入信息的脑机接口技术有较大的发展空间，比如发展具有多种调控效果、物理和生化技术结合的深脑刺激装置，有可能广泛应用于抑郁症、癫痫等脑疾病的治疗，以及应用于短期脑力的增强. 本文对于目前的脑机接口研究领域具有一定的警示和启发意义.

关键词　人类大脑，脑机接口，脑电极，脑探针，大脑记忆机制
中图分类号　Q6，TN710　　**DOI**：10.16476/j.pibb.2020.0072

人类智慧代表了地球生物圈的最高水平. 有关人脑的研究，不仅涉及生物学、医学、心理学，也涉及工程技术、物理、化学、数学、社会学、伦理学等，是一个广泛交叉的研究领域. 对脑的研究计划已成为当前很多国家的战略热点，如美国[1]、欧盟[2]、加拿大[3]、中国[4]、日本[5]、韩国[6]、澳大利亚[7]等.

在众多复杂的脑科学研究相关难题中，有两个问题促使脑机接口研究蓬勃发展. 这两个问题分别是人类文明知识的爆炸式发展和生物大脑发展迟缓之间的矛盾，以及人类平均寿命快速增长和大脑工作寿命有限之间的矛盾.

第一个问题使得人类个体能够为文明进步作贡献的时间长度非常有限. 从有记载的10 000年前的农业社会开始，人们面临艰难困苦的社会问题和危险四伏的自然环境，通过发明语言、符号、工具和彼此交流合作，逐渐积累发展出灿烂的古代文明，其绘画、雕塑、建筑、音乐、诗歌、书法、哲学、日用器具、服饰、法律、道德等文明成果，至今仍让人叹为观止. 最近二三百年，尤其是最近50年，现代社会出现指数式的信息增长趋势，人类文明知识总量的增长速度远远超越了其生物大脑的进化速度. 生物学家普遍认为在过去2 000年里人类个体大脑没有显著的生物学进化[8]. 这导致在现阶段一个年轻人需要花费20年左右时间才能学会人类文明的基本技能和某些领域的专门知识与技能，而要达到某个细分领域文明的前沿、能够为文明的发展作出新贡献，则还需要再投入10～20年、甚至更长的学习时间. 随着科学技术和人类文明的进一步加速发展，所有个体都会面临学习能力无法跟上信息发展速度的大问题. 另一方面的事实是，由于大脑内大多数神经元细胞无法增生，人们在50～60岁便出现脑力下降. 超长时间的教育和中老年时期脑力下降这两个因素同时存在，使得一个受到最好、最强的现代教育的人类个体能为社会发展和文明进步作出重要贡献的有效时间很短，平均20～30年，甚至只有10年.

第二个问题使得人类进入老龄化社会的风险越

* 国家“变革性技术关键科学问题重点专项”(2017YFA0701302)资助.
** 通讯联系人.
徐晶晶. Tel：15600932686，E-mail：xujj@sdu.edu.cn
许胜勇. Tel：010-62762999，E-mail：xusy@pku.edu.cn
收稿日期：2020-07-24，接受日期：2020-09-15

来越大. 绝大多数人群在50～70岁便开始出现记忆力下降、痴呆、抑郁、癫痫、脑肿瘤、脑萎缩等严重倾向，不仅难以维持顶级脑力活动，也使得生活质量剧烈下降. 但与此同时，随着现代科技和医疗技术的发展，很多国家和地区的人类预期寿命增加到80～90岁，在可预见的1个世纪里，地球人类的总体预期寿命将突破100岁. 从统计角度看，这意味着未来50年里，会有30%～60%的人群，能够活到90～120岁. 如果这群人普遍都脑力低下、甚至痴呆，这将给人类社会带来巨大的文化问题、伦理问题和经济问题.

如何解决这两大难题？全球的科学家们和医学专家们正在积极寻找不同的方案与路径. 随着机器人、物联网和人工智能技术的迅速发展，一些之前仅存在于科幻小说和电影的情景，比如智能机器人超越人类、人机结合生物体、电子人（cyborg）等，已经成为科学家的研究热点和人们的日常话题. 以Alpha Zero为典型代表的各类AI（artificial intelligence）算法技术在围棋、金融交易等展现人类高超智力传统领域的表现已经远远超越了人类，目前正在大数据医疗、智能交通、复杂决策甚至音乐和绘画创作等领域突飞猛进. 这些进展，为美国、欧盟、中国的脑科学计划，以及世界各地蓬勃开展的各类脑科学研究，带来了极大的压力和动力. 深入理解人类大脑的工作机制，能够促进开发人类大脑的智慧潜力. 由于生物大脑的进化速度远远落后于人类文明的总体发展速度，仅仅依赖开发个体大脑的潜力来解决上述两个难题，恐怕不容乐观. 因此，人们开始加速探索将AI和人类大脑结合的可能性.

若把人类大脑当作一台高效、低能耗的信息处理系统，这里关键的技术是“脑机接口”（brain-computer-interface，BCI）[9]，也就是能够将人类大脑和计算机系统连接起来的接口器件与系统. 人类发明了各类高速运算的计算机系统，不仅能够在一块手指甲大小的芯片上存储整部百科全书，也能够在一部手掌大小的手机上完成海量极其复杂的计算和通讯功能. 这些功能都已经远远超过了个体大脑的信息存储能力和信息处理能力. 那么，能不能通过脑机接口，把我们在计算机芯片中实现的功能，直接转移到人类大脑之中？如此知识的传授不再是通过在课堂由老师讲课传授，而是由植入大脑中的芯片直接输入. 另一方面，能不能通过将各类传感器件植入在大脑中、贴附在脑皮层之上或者头皮外围，获得大脑思考活动的准确信息？一个代表案例是埃隆·马斯克等在2016年7月成立的Neuralink公司与其宏伟计划. 这个计划的短期目标是治疗老年痴呆症、帕金森病等脑部疾病，其长远计划，是通过植入一些“芯片和电缆”将人脑与AI融合来增强人类大脑的功能.

有关脑机接口的讨论已经很多. 本文概要讨论脑机接口技术在信息输出、输入两方面的进展和面临的挑战，并以脑内信息存储方式为切入点，分析现有脑机接口技术存在的误区和发展前景.

1 脑机接口分类

人脑在感知外界刺激（如视觉、听觉等）、进行思维活动、产生主观意识时，伴随其神经系统的运行，会有一系列生化反应和电学活动，产生可以测量的脑电信号. 狭义地定义，脑机接口技术就是通过采集大脑皮层神经系统活动产生的脑电信号，经过放大、滤波等方法，将其转化为可以被计算机识别的信号，从中辨别人的真实意图. 通过脑机接口技术，既可让外部设备读懂大脑神经信号，将思维活动转换为指令信号，来实现大脑对外部设备的操控；也有可能通过脑机接口，把计算机内的信息直接输入到大脑，从而极大地缩短人类学习新知识和新技能的过程.

笼统而言，不妨把各类脑机接口按照其功能分为（1）能够单向获取大脑信息、（2）能够向大脑单向输入信息，以及（3）能够与大脑双向交流信息这3大类. 目前见诸文献和已经有初步产品的脑机接口，主要集中在第一类，也就是单向获取部分简单的大脑信息. 目前主要应用于病人的康复训练，比如通过脑机接口将大脑的命令传递给外骨骼、机械臂、光标等外设使其能够进行行走、手臂拿放物体、操作平板电脑等一些简单的动作. 少量的器件与系统属于第二类，利用脑机接口技术修复受损的神经功能，比如通过人工假眼或者人工耳蜗的方式去恢复一定的视力、听力等. 然而，第三类互动式装置还处在起步阶段，双向的互动式脑机接口技术，不仅可以接收神经系统信号还能够刺激神经系统，是未来的发展方向. 研究表明，互动式装置能够用于增强两个大脑区域之间或者大脑与脊髓之间的连接，可能成为治疗中风和脊髓受伤患者的一种全新康复工具. 国内NeuraMatrix的公司，旨在自主研发出具有生物友好性、可长期植入、与神经系统直连的无线超小信息交互终端设备，目前产品

已经到动物实验阶段，可为新药研发提供全新药效评估手段.

根据脑机接口与大脑的连接方式，可以分为侵入式、非侵入式和半侵入式脑机接口[10]. 侵入式性脑机接口要求微电极植入头骨下的大脑皮层中，直接接触神经元细胞. 在这种情况下，信号可能会被以高质量产生采集，但随着时间的推移容易出现疤痕组织，从而影响后续的信号接收. 此外，一旦种植了侵入式脑机接口/探针，就不可能将其移动来测量大脑的其他部分. 非侵入式脑机接口设置在颅骨外. 在这种情况下，信号可能是低质量的，但是由于避免手术，非侵入式脑机接口仍然是目前实践中优选的方式. 在半侵入式脑机接口中，电极植入到颅骨下方，但是并未深入脑皮层，使用脑皮层电图记录脑信号.

脑机接口也可分为依赖性接口和独立性接口[10]. 依赖性脑机接口需要来自受试者某种程度的运动控制，可以帮助受试者更容易地做事情，例如玩视频游戏和移动轮椅；而独立性脑机接口不需要任何控制，严重残疾的受试者需要独立的脑机接口. 脑机接口还可以分为同步和异步两种类型[10]. 当用户与系统的交互在特定时间段完成时，脑机接口系统被称为同步，即系统必须强制主体在特定时间段与其交互，否则系统将无法接收主体信号. 在异步脑机接口系统中，受试者能够在任何时间段执行其心理任务，系统将对他/她的心理活动做出反应. 因此，受试者可以在任何时间段自由活动. 当然，脑机接口技术还可以依据其他变量来分类，本文不作赘述.

2　获取脑内信息的脑机接口技术

目前获取脑内信息的技术方式有很多种，包括功能核磁共振成像技术（functional magnetic resonance imaging，fMRI）、功能近红外光成像（functional near-infrared，fNIR）、脑磁图（magnetoencephalography，MEG）、正电子发射断层扫描（positron Emission Computed Tomography，PET）和单光子发射计算机断层扫描（single photon emission computed tomography，SPECT or SPCT）、头皮处的脑电图（electro-encephalogram，EEG）、硬脑膜处的脑电图（electrocorticographic，ECoG）和侵入式脑电极（intracortical BCIs）等. 这些技术可以从不同方面采集大脑的活动信息来分析大脑活动、了解大脑的生理状况、监测受试者的健康状况、研究大脑的工作机制.

其中，功能核磁共振成像技术、功能近红外光成像、脑磁图、正电子发射断层扫描和单光子发射计算机断层扫描等技术可以在较大的范围内获得大脑总体信息、结构信息、组织活跃程度和组织变异信息等，已经在医疗诊断方面被广泛应用. 例如，正电子发射断层扫描（PET）和单光子发射计算机断层扫描（SPECT）技术能够监测大多数大脑的宏观活动，有效地诊断脑功能紊乱、昏迷和各类脑疾病，基本没有副作用.

脑机接口技术典型工作流程如图1所示. 由大脑活动产生的电信号是从头皮，皮层表面或大脑内部记录下来，分析反映BCI用户意图的特定特征（如脑电节律的幅度或单个神经元的放电速率），这些功能被转换为命令，这些命令可操作用于替换、还原、增强、补充或改善自然输出（即神经肌肉）的应用程序[11].

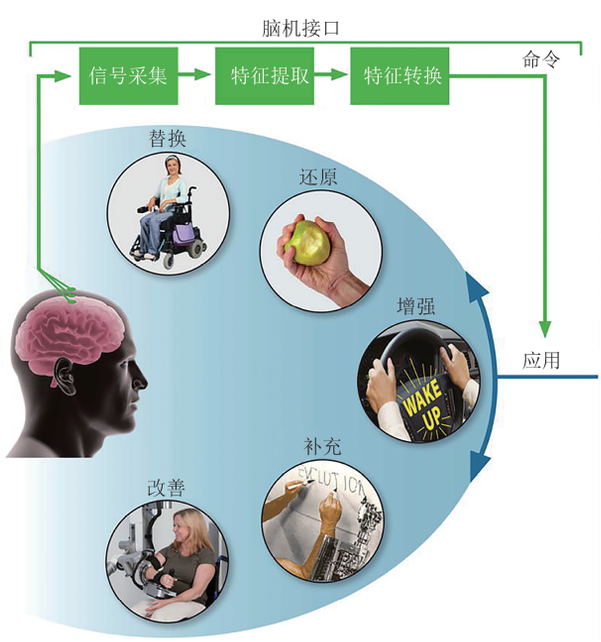


Fig. 1　Basic design and operation of a brain–computer interface（BCI）system[11]

图1　脑机接口技术工作流程示意图[11]

要了解大脑局部区域工作状态的具体信息，在研究和应用上采用非侵入式、半侵入式和侵入式脑机接口技术.

2.1　非侵入式脑机接口

脑电图（EEG）技术是目前最成熟的脑机接口技术. EEG是一种典型的非侵入式脑机接口技术，其方法是将电极阵列贴附在头皮上，运用精密复杂

的仪表实现多路脑电图信号同时采集、分析，以获得大脑不同区域细胞群自发性、节律性电活动所产生的5～100 μV量级的电位差随时间变化曲线，其中脑电图的常见频率为0.5～30 Hz，也有更高一点的频率分析.

脑电图主要用于医疗临床检测各类脑功能与脑疾病，如诊断癫痫[12]、睡眠检测[13]、大脑功能检测[14]和其他局灶性脑病，以及解码运动意图、通过读取脑电图控制机械臂或外骨骼的运动. EEG还能通过对大脑进行一些电刺激，激发潜能，进而提升脑功能[15].

EEG技术广泛应用于大脑信号的监测和研究. 加利福尼亚大学圣地亚哥分校神经计算研究所利用108通道高密度脑电图去研究在有节奏的听觉提示下协调步态运动以解析皮层动力学[16]，研究证明了EEG数据与运动学之间存在显著关系，其数据集适用于解决与提示步态和步态调整相伴的脑电图动力学的许多问题. 图2是数据采集时受试者的照片、电极布局和实验的流程.

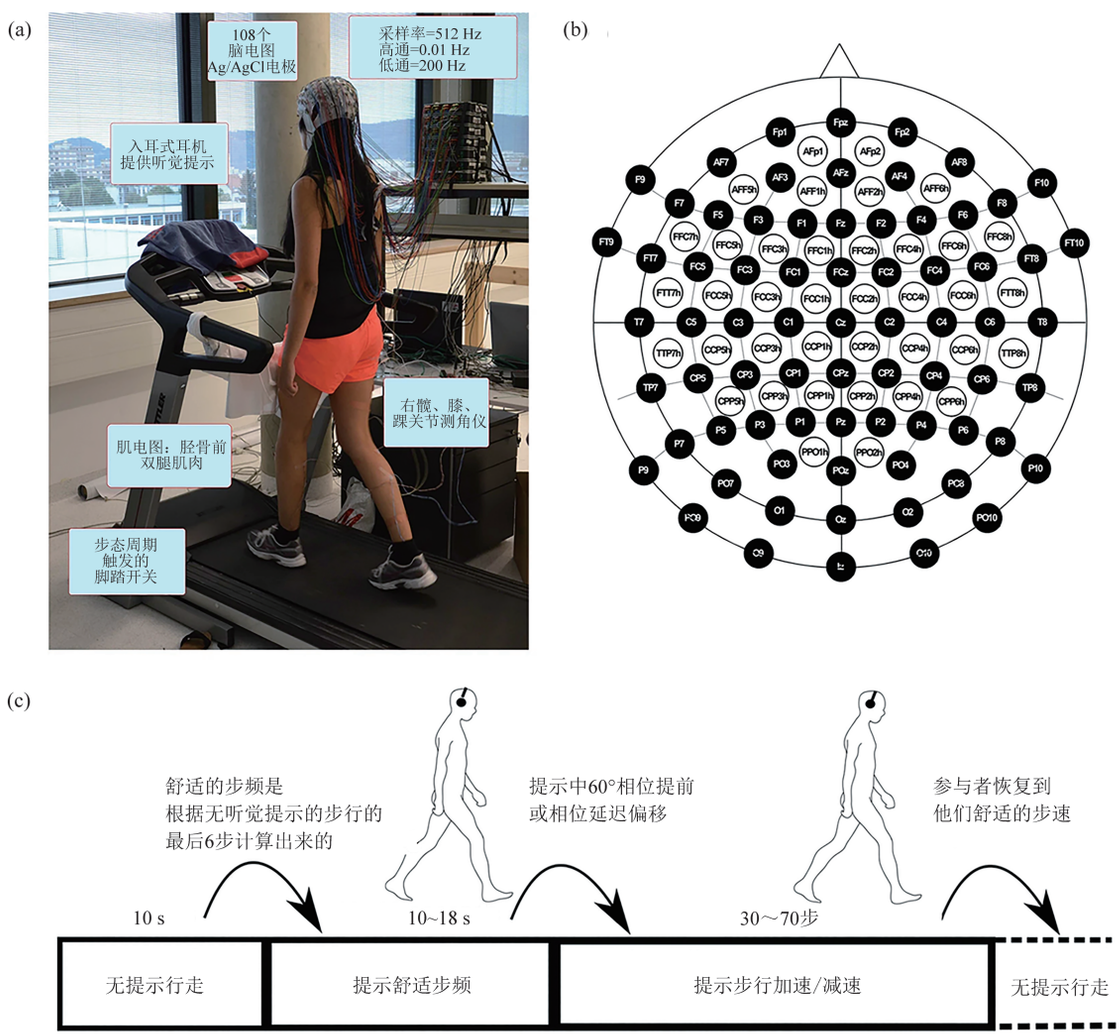


Fig. 2　Experimental setup and paradigm of a auditory gait pacing task[16]

图2　听觉提示下协调步态运动数据采集的实验装置和流程[16]

（a）实验装置，受试者在跑步机上行走，并通过入耳式耳机传递有节奏的听觉提示以改变步伐.（b）电极布局，108个EEG电极通道以记录运动变化中的脑电信号变化.（c）实验过程，受试者先维持舒适步行速度，再调整步长、频率和听觉提示音同步，再恢复原舒适步速，记录实验中的脑电信号.

在另外一个成功案例中，带有32个Ag / AgCl电极的EEG系统被用于研究驾驶员在复杂操作环境下（压力和认知疲劳）的行为决策，直接研究感觉系统、大脑、行为三者之间相互作用的关系[17].

EEG技术还广泛应用于解码运动意图、控制机械臂或外骨骼等外部设施的运动. 日本国家技术

研究中心2018年将EEG与一种感觉刺激器并联使用，潜意识地刺激与用户预期运动相对应的感觉模态，并通过解码预测误差来从用户的脑电图（EEG）解码其运动意图是否与潜意识感觉刺激相匹配[18]. 图3是其实验流程图和装置图，实验观察到了零培训下，受试者单次尝试解码准确度的中位数高达87.2%.

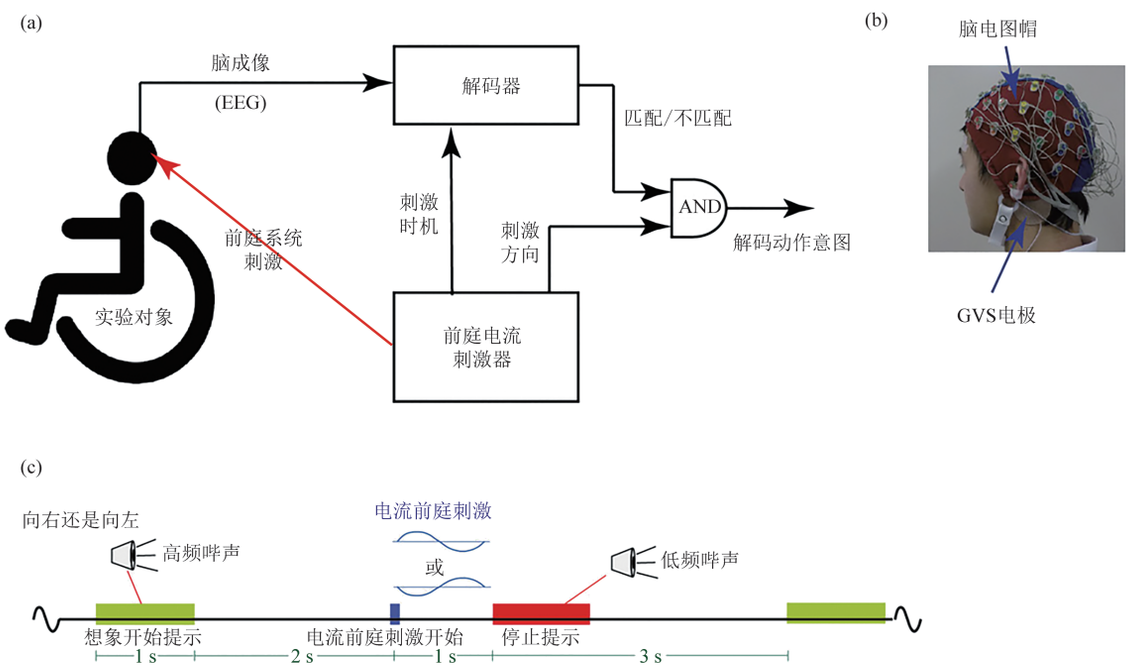


Fig. 3　Experimental setup and paradigm of movement intention decoding by utilizing sensory prediction errors[18]

图3　利用感觉预测误差进行运动意图解码实验的装置和流程图[18]

（a）方案框图：实验使用一个与EEG并行的感觉刺激器，并解码刺激是否与用户运动意图对应的感觉反馈相匹配. 实验模拟了轮椅转弯的场景，并使用了电刺激前庭刺激器.（b）在脑电图记录过程中，参与者被贴上了电流前庭刺激（galvanic vestibular stimulation，GVS）电极，能引起一种左右转向的感觉.（c）实验时间表：使用立体声扬声器和高频哔声，要求参与者想象坐在旋转椅上向左或向右旋转. 在每一个提示结束后2 s应用潜意识GVS，随机对应于右转或左转，接下来是3 s的休息时间，并发出低频哔声的停止提示音.

外骨骼是人与机器融合以恢复、替代或增强强度、耐力等人类身体能力的示例[19]. 最近的研究采用超数字机器人肢体（supernumerary robotic limbs，SRL）增强效果，例如麻省理工学院机械工程系研发的可穿戴机械臂[20]，能抓住多个物体[21]、支撑重物[22]. 实验结果表明，参与者能够使用BCI可靠地控制机械臂执行任务，同时不影响自己的手臂完成其他任务. 日本京都研究所同样研发了可优化增强BCI控制机器人四肢活动的系统[23].

日本国际高级电讯研究所石黑浩实验室研发了可以实现增强一个健康人的身体技能与认知能力的系统[24]. 实验装置和实验过程如图4所示. 结果表明，单个任务的总体绩效中位数为67.5%，多任务的总体绩效中位数为72.5%.

EEG还有很多其他应用. 比如雷恩大学、卡昂诺曼底大学用EEG技术研究了马[25]、猴[26]等动物对人类声音的反应，他们将人声与动物过去的经历相联系并使动物产生相对应的情绪状态. 德国莱比锡马克斯·普朗克人类认知与脑科学研究所神经病学系利用62通道的EEG系统研究人的心理评估和情绪与脑电信号的关联[27].

综上，EEG可以为了解大脑内部活动及发生部位提供很好的线索，也实现了读取部分脑内指令，从而可以靠“心中所想”来控制一些简单的外部设备. 但是，由于EEG技术是透过头盖骨和头皮组织接收脑电信号，通常无法收集到脑电信息的详细细节. 相对而言，侵入式和半侵入式更能实现精确读取大脑的局部信息.

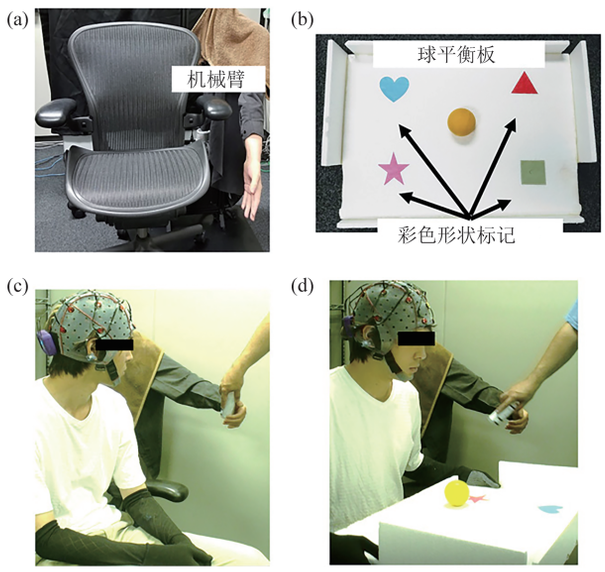


Fig. 4　Experimental setup and paradigm of BMI control of a third arm for multitasking[24]

图4　第三臂多任务BMI控制的实验装置和流程[24]

（a）椅子侧面有类人的机械臂.（b）带有颜色标记的球和平衡板.（c）单个任务：参与者想象用机械臂抓取或释放瓶子的动作.（d）多任务：参与者想象抓住瓶子的目标导向动作，同时用自己的双手平衡板上的球.

2.2　侵入式脑机接口

侵入式脑机接口通常需要进行神经外科手术，将微电极直接植入大脑皮层的特定部位，或者大脑深部位置，用于采集和监测脑内特定功能区域的信号. 这类技术主要用于临床科研、监测，以及帮助瘫痪患者控制假肢或者实现神经控制虚拟活动等.

随着技术的发展，侵入式脑皮层电极有很多种类. 其中，犹他电极（Utah array）是一种典型的多通道电极阵列（图5）. 犹他电极具有高密度、高通量、尺寸小、损伤小等优点. 现今科学研究主要使用美国Cyberkinetics公司研发生产的犹他阵列电极[28].

法国蒂莫尔神经科学研究所利用植入的10×10犹他阵列电极，同时大量记录两只猕猴在实行抓握任务期间，运动皮层中的电生理数据，用来协助研究运动电生理信号的机制[29]，图6是此实验的两只猕猴犹他电极植入位置图.

美国巴特尔纪念研究所对植入96通道、长度1.5 mm犹他电极的受试者进行研究，利用大脑运动皮层的活动来恢复运动感觉功能，让大脑记录的信号经由功能性电刺激（functional electrical stimulation，FES）去刺激肌肉收缩[30]，图7是实验流程图. 该技术被证明可以帮助瘫痪患者重新获得对肌肉刺激的自主和平稳分级控制，进而能够灵巧地操作精致的物体.

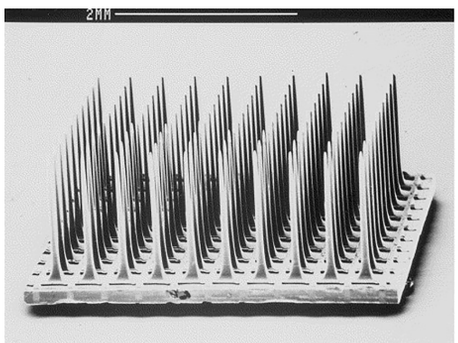


Fig. 5　Utah electrode array[28]

图5　犹他电极阵列[28]

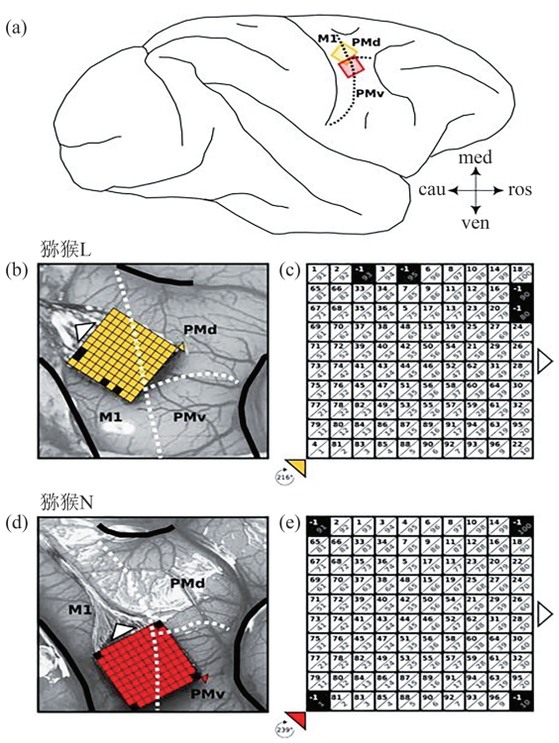


Fig. 6　Implant locations of the Utah arrays and fabrication settings during massively parallel recordings in macaque motor cortex[29]

图6　猕猴运动皮层大规模并行记录实验的犹他电极植入位置图和阵列方案[29]

（a）猕猴皮层的示意图以及两只猕猴的阵列植入位置.（b，d）手术期间拍摄的植入部位特写照片，显示每只猴子的阵列的确切位置.（c，e）每个阵列方案均显示10×10电极网格，不导通电极以黑色表示.

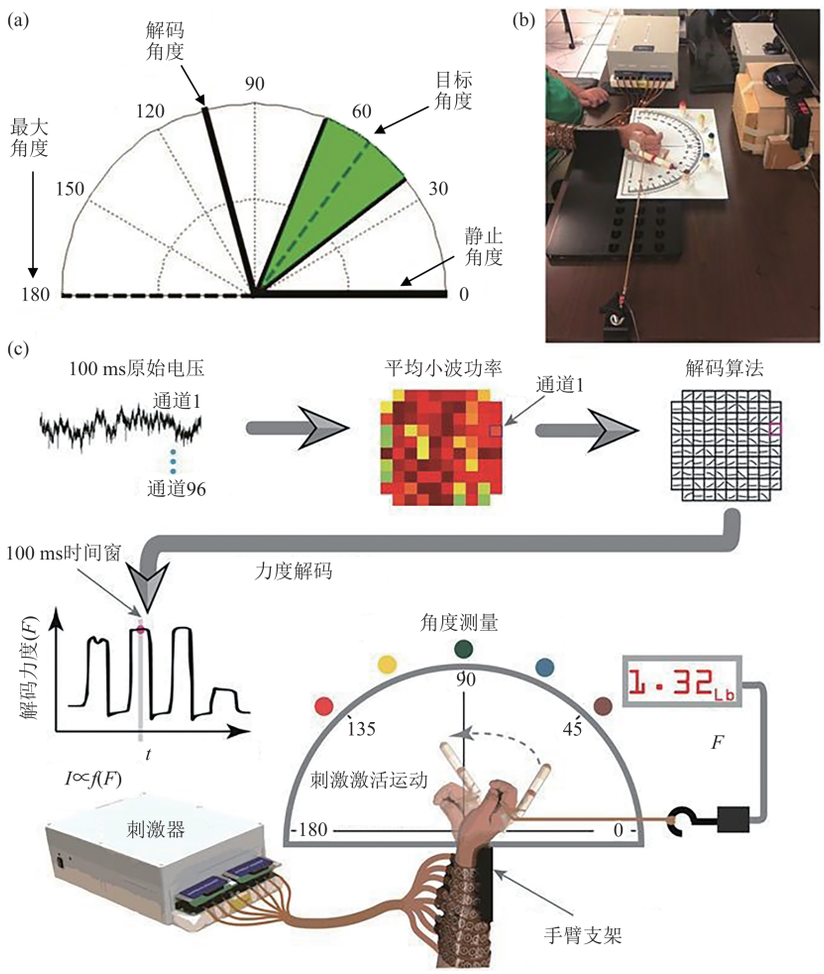


Fig. 7　Decoding graded muscle contraction from intracortical activity to control participant's wrist movement [30]

图7　皮层活动解码肌肉收缩以控制受试者手腕运动 [30]

（a）用于虚拟分级肌肉收缩实验的示例屏幕.（b）使用BCI-FES系统进行肌肉收缩实验的照片.（c）肌肉收缩实验中分级控制的流程图.

埃隆·马斯克（Elon Musk）于2016年成立的Neuralink公司，旨在通过可植入人脑的设备，帮助人类与人工智能相结合. 该公司2019年发布了他们的新成果：一种可扩展的高带宽脑机接口系统，其中包含3个主要组件——超细聚合物探针，神经外科手术机器人和定制的高密度电子设备[31]. 图8是脑机接口系统中传感器部分的封装图.

为了植入微米量级的探针，Neuralink公司设计出了对应的手术机器人，可以像缝纫机一样将一根根电极快速而稳定地植入到皮层中，保证了实验的准确性、安全性和效率. 图9是手术机器人手术器件的探针图和长期植入电极的大鼠图.

人们也研制了其他各类能够检测大脑深部神经元活动信号的电极阵列. 比如Neuropixels探针，是目前用最少探针数记录最多神经元电信号的植入电

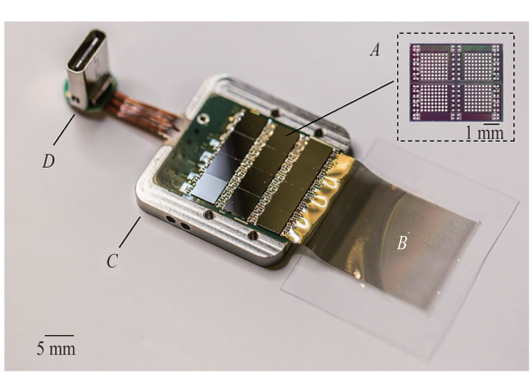


Fig. 8　Package sensor device diagram of the scalable high-bandwidth brain-machine interface system [31]

图8　可扩展高带宽脑机接口的封装传感器设备图 [31]

A：能够处理256通道数据的单个神经处理专用集成电路，封装设备包含12个此类芯片，总共3 072个通道. *B*：聚对二甲苯-c基材上的聚合物线. *C*：钛制外壳（盖子已卸下）. *D*：用于电源和数据的数字USB-C连接器.

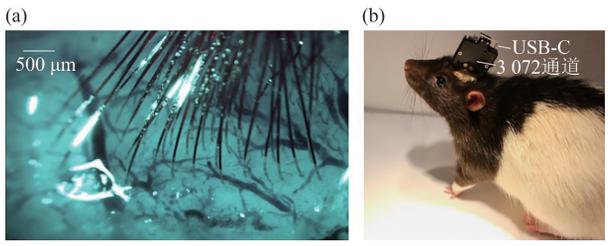


Fig. 9　Micro probes for implantation and long-term implantation[31]

图9　微米级探针植入过程和长期植入[31]

（a）手术期间皮质表面植入的探针，手术机器人保证出血量最少.（b）长期植入大鼠体内的包装好的传感器设备.

极技术. 这种电极是一种集信号记录、放大、滤波和数字化于一体的有源神经电极，肯尼斯组的研究人员用两根这样的探针记录到横跨5个脑区、多达700多个神经元的活动[32]. 2019年他们组又用八根这样的探针研究小鼠大脑的自发活动，可同时记录到10 000多个神经元的信息和整个大脑中大约3 000个神经元的活动[33]. 图10是电极插入图和大规模记录的神经元信息.

总之，侵入式脑机接口电极具有高精度、高分辨率、高信噪比的优势. 但是，侵入式的脑机接口存在重大的安全隐患，因其涉及开颅、将探针植入灰质等操作，不可避免地会造成一些神经元细胞的坏死，具有一定的危害性，所以对人类受试者植入时往往涉及到伦理问题. 另外，虽然植入式电极会采集到最高质量的脑电信号，但随着时间的推移，其周围易形成瘢痕组织的积聚，从而导致采集到的信号变弱，甚至采集不到信号.

美国神经科学家菲利普·肯尼迪曾在20世纪90年代末，经美国食品及药物管理局的临床批准后通过将特制电极植入一名瘫痪病人的脑内，成功让这名病人学会了用意识控制电脑光标. 2014年，肯尼迪又自愿开展一项勇敢的实验：将3个玻璃-金丝电极到植入自己大脑来试图破解人类语言. 术后两天，肯尼迪突发下巴不可控颤抖、牙齿互撞等症状，并且出现语言障碍，位于电子元件上方的头皮切口也久未愈合. 尽管之后肯尼迪接受了手术恢复，也只能实现将电极部分取出，而他的发音问题尚未解决.

肯尼迪实验结果表明，一旦在脑内植入电极，有可能造成永久性的脑功能损伤以及相关后遗症，Neuralink的植入电极也存在相同的巨大风险. 然而，由于目前植入电极阵列的人类案例较少，还不能从统计上获得明确的风险预估.

2.3　半侵入式脑机接口

鉴于侵入式脑机接口的安全隐患，除了深脑信号的采集，研究者对侵入式脑机接口的使用慢慢趋于谨慎. 现在主要使用8×8或16×16的平面电极阵列覆盖大脑皮层表面的方法来进行脑皮层信号采集，也叫做脑皮层电流描记法（ECoG），即半侵入

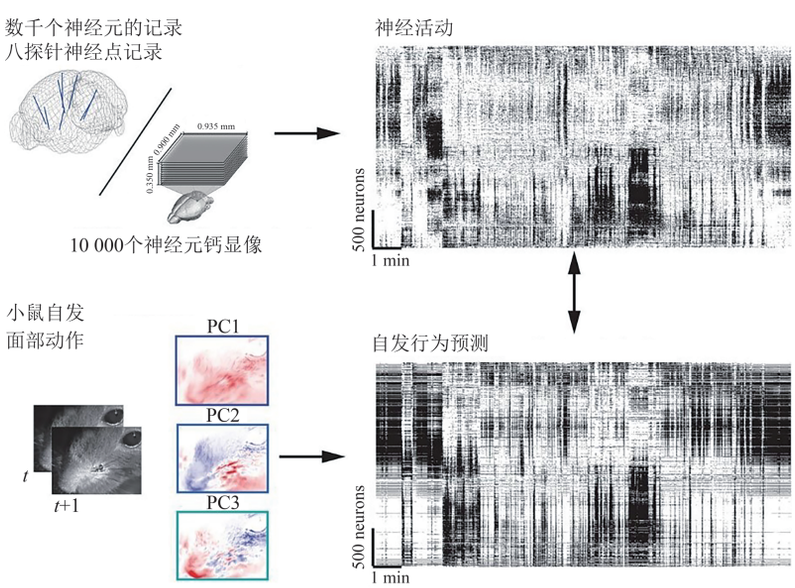


Fig. 10　Large-scale neural population recordings can be predicted from behavior[33]

图10　大规模的神经元记录可以从行为预测[33]

实验中的电极插入图和小鼠面部动作及对应的神经元信息.

式脑机接口. 半侵入式脑机接口的装置植入颅骨内部，但置于脑膜外而非灰质内. 脑皮层电图（ECoG）测量的信号更清晰，可以在手术之前、期间或之后进行，比EEG具有更好的精度和灵敏度.

美国纽约州奥尔巴尼市纽约市卫生局在2008年利用ECoG技术进行了利用人体皮层电信号控制二维光标运动的实验[34]. 图11是实验中5名受试者的电极阵列在大脑上位置图. 结果表明，人们可以利用想象的或实际的与运动任务相关的脑皮层活动来快速实现二维运动控制. 其对控制权的获取远远快于此前对基于EEG的BCI控制的报道，这些发现进一步证明ECoG可能是BCI技术临床应用的强大而实用的替代品.

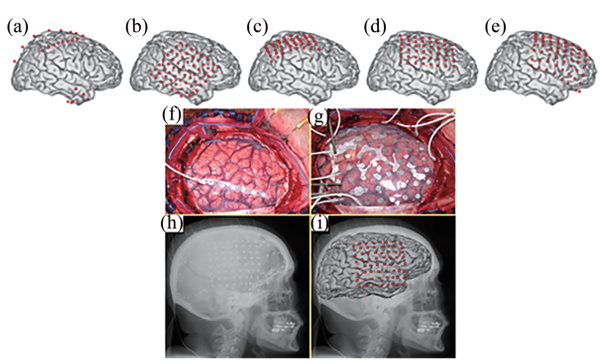


Fig. 11　Electrode locations in the five subjects projected onto a standard brain and ECoG array in situ in the test of using electrocorticographic signals in humans to control two-dimensional movement[34]

图11　皮层信号控制二维光标运动实验中5名受试者的电极位置投射到标准大脑上和ECoG原位阵列[34]

（a～e）5名受试者的电极位置投射到标准大脑上.（f）开颅手术后大脑暴露.（g）大脑表面上的8×8电极网格.（h）横向X射线图像.（i）平均脑模板和电极位置共同标记到X射线图像.

2019年，Facebook公布了其在半侵入式脑机接口项目的最新研究成果. 受其赞助的加州大学旧金山分校（UCSF）的脑机接口技术研究团队使用高密度脑电图（ECoG）录音来检测受试者听到问题大声回答时的脑信号，对话语发声进行解码[35]. 图12是实验中实时解码语音的示意图. 结果表明，在交互式对话环境中可以实时解码语音，这对于无法交流的患者具有重要意义.

ECoG还可以用在感觉运动皮层的研究上. 感觉运动皮层的大脑活动一直是BCI研究的重点，因为它可以用作控制信号的来源. 荷兰乌得勒支大学医学中心利用ECoG记录下与手部运动有关的神经活动[36]，也基于ECoG记录到的感觉运动皮层活动，成功区分不同咬合架（嘴唇、舌头、下巴、喉）的运动，以及同一咬合架的不同运动. 实验证明，ECoG可以精确地对一个咬合架（舌头）的不同运动进行分类，并且可以在非常小的皮质区域（大约1 cm^2）中对咬合架运动进行分类[37]. 该研究结果可促进语音BCI的发展，为重度瘫痪的人们提供一种与肌肉无关的沟通工具.

ECoG同样可以用在视觉皮层的研究上. 瑞士日内瓦洛桑联邦理工学院神经工程中心神经修复中心和生物工程研究所通过放置在兔子对侧皮质中的ECoG阵列（4×8阵列和200 μm铂电极组成），去测量受到闪光和电刺激时的视觉皮质电位[38]，能够进一步研究电刺激在视觉系统中的作用，从而发展为盲人患者的视觉假体.

运动缺陷是中枢神经系统损伤最令人遗憾的方面之一. 尽管脑机接口发展在肌肉和神经的功能性电刺激方面正在取得进展，但对于如何使用大脑中的神经信号来控制自身由于瘫痪而不受约束的肢体运动，则知之甚少. 专注于运动神经修复术的BCI旨在恢复瘫痪个体的运动或提供辅助装置，例如，个体与电脑或机器人手臂的接口，以最低限度培训要求实现高水平控制，这表明了该技术在现实世界应用于运动障碍患者的潜力.

韩国国家研究基金会利用ECoG双向预测了非人类灵长类动物的运动[39]. 图13是猴子进行3种手臂运动任务并记录其EcoG信号图示. 结果证明，硬膜外ECoG信号可提供足够水平的解码精度，可以延展研究用于人类应用和各种神经修复领域中的单手和双手操作.

乌得勒支大学医学中心2019年使用高密度ECoG网格解码来自感觉运动皮层的口语音素[40]. 实验能够在声音发作之前，通过感觉运动皮层对离散的语音音素进行高性能分类，电极间隔为4 mm或更小，准确率可以超过75%. 由此可以进一步开发颅内脑计算机接口系统，该系统旨在将解码后的语音转换为计算机生成的语音或控制辅助设备的指令.

清醒开颅手术中，利用ECoG对患者皮层直接进行刺激，可以确认功能区域的定位和保存. 德国慕尼黑工业大学对16名患者进行分析，发现清醒患者的排列熵评分显著高于麻醉下的患者. 因此这个方法是监测整个手术过程中患者意识的可行且合

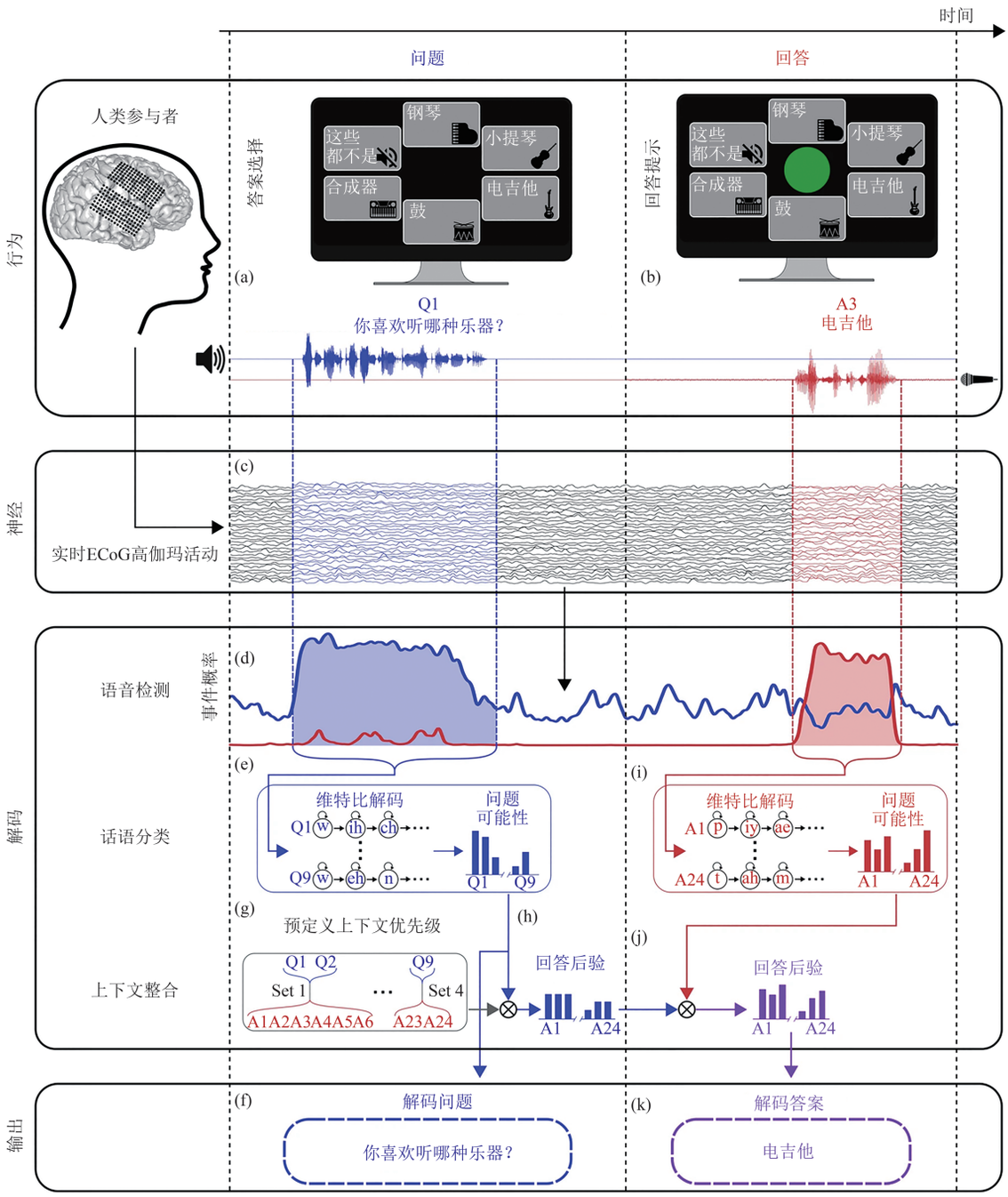


Fig. 12　Schematic of real-time speech decoding during a question（blue）and answer（red）task[35]

图12　问题（蓝色）和答案（红色）任务期间的实时语音解码示意图[35]

（a）每个试验中，参与者都会听到一个问题，并在屏幕上看到一组可能的答案选择.（b）当屏幕上出现绿色的响应提示时，指示参与者自由选择并口头给出答案.（c）从跨颞叶和额叶皮层植入的ECoG电极获得皮质活性，然后实时过滤以提取出高的γ活性.（d）语音检测模型使用高伽马活动的时空模式来预测在每个时间点是否听到了问题或没有回答.（e）当语音检测模型检测到问题事件时，高伽马活动的时间窗口将传递到问题分类器，该问题分类器使用电话级别的维特比解码来计算问题发声的可能性.（f）可能性最高的问题将作为解码后的问题输出.（g）为了整合问题和答案，设计了激励集，以使每个答案仅适用于某些问题（上下文优先）.（h）将这些上下文先验与预测的问题可能性相结合，以获得答案先验.（i）当语音检测模型检测到答案事件时，神经活动的时间窗口将传递到答案分类器，该分类器使用电话级别的维特比解码来计算答案发声的可能性.（j）上下文整合模型将这些答案可能性与答案先验相结合，以得出答案后验概率（紫色）.（k）具有最高后验概率的答案作为解码后的答案输出.

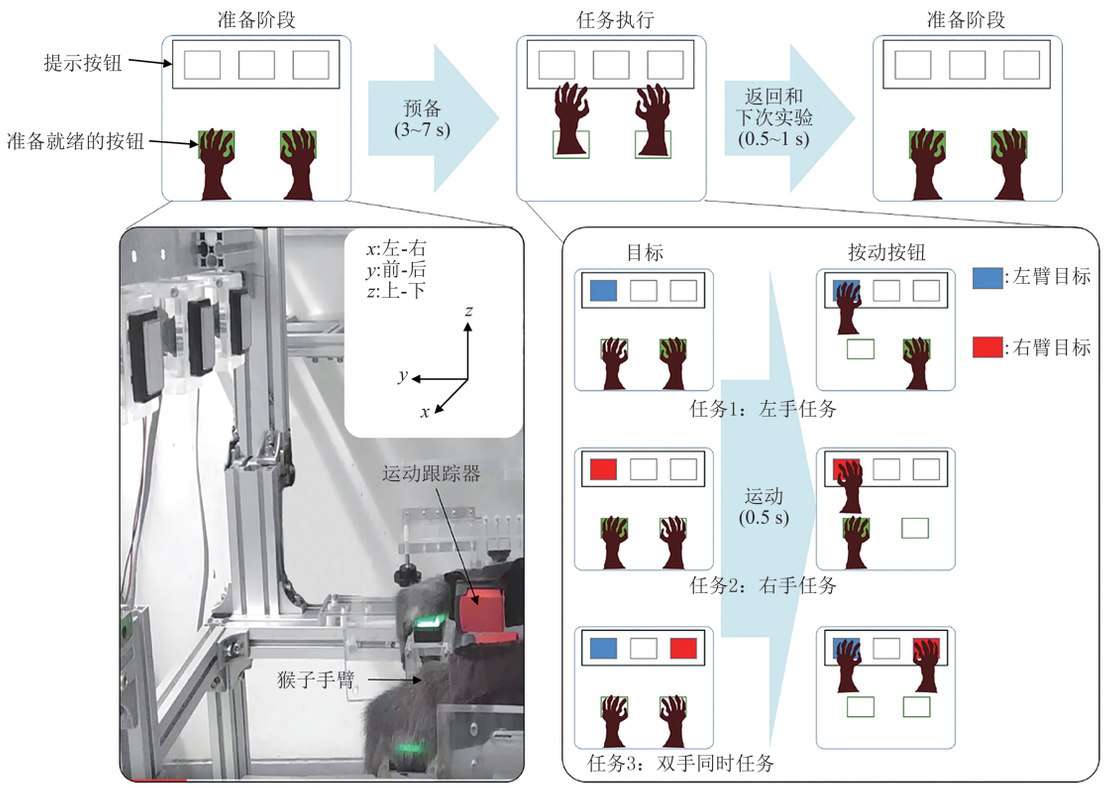


Fig. 13　Experiment protocol and three arm movement tasks of predicting the both arm trajectories by continuously decoding the brain signals from the epidural ECoG[39]

图13　通过连续解码硬膜外ECoG的脑信号预测双臂运动轨迹实验方案和3种手臂运动任务[39]

猴子坐在椅子上，记录ECoG信号和手臂运动轨迹，共有3种类型的手臂运动任务——左手任务、右手任务和双手同时任务，每个任务都被随机点亮.

适的选择. 它不受患者或肿瘤特异性特征的影响，并且显示出与以前的脑电图测量结果相同的年龄相关变化[41].

哈佛大学带来了植入人脑计算机界面的另一种可能：他们开发了一种“电子网”，可以通过注射注入脑组织[42]. 图14是可注入电子网的原理图. 通过注射器注射，从直径小于100 μm的针头展开亚微米厚、厘米级大孔网状电子器件，可以将电子元件注入到人工腔和生物腔中，也可以注入到致密的凝胶和组织中，器件的成品率可达90%以上. 这种“电子网”可以张开，从而接触多个神经元，进行体内多路神经记录，网状设备很稳定，可以连续几个月记录单个神经元的电活动.

综上，半侵入式脑机接口由于避免了颅骨阻碍信号，并且减少了外部产生的干扰信号，能够探测到比非侵入性脑机接口更高分辨率的信号，接收的信息更加清晰. 与此同时，相较于侵入性脑机接口，其在大脑颅骨组织中形成瘢痕组织的风险更低，不会因破坏神经元细胞而造成不可逆的伤害，并且能够减少伦理方面的制约，更容易找到受试者. ECoG是一种非常有前途的BCI模式.

3　向大脑输入信息的脑机接口技术

与脑内信息读取的技术相比，向脑内输入信息的脑机接口技术的种类和数量则少很多. 常见的脑内信息输入技术包括电磁信号输入（深脑刺激技术、经颅刺激技术等）和光学信号输入（光遗传技术）.

3.1　有创输入信号的脑机接口技术——深脑刺激技术和ECoG技术

目前，广泛应用到临床医疗中的脑内信息输入技术，主要是深部脑刺激技术（deep brain stimulation，DBS），其采用图像引导立体定向技术，将电极阵列植入到大脑深皮层下的相关神经核团，通过外置控制器调整刺激参数，来刺激相关的神经核团，以达到控制症状，甚至治疗疾病的目的[43].

DBS技术是近年最有应用前景的神经外科治

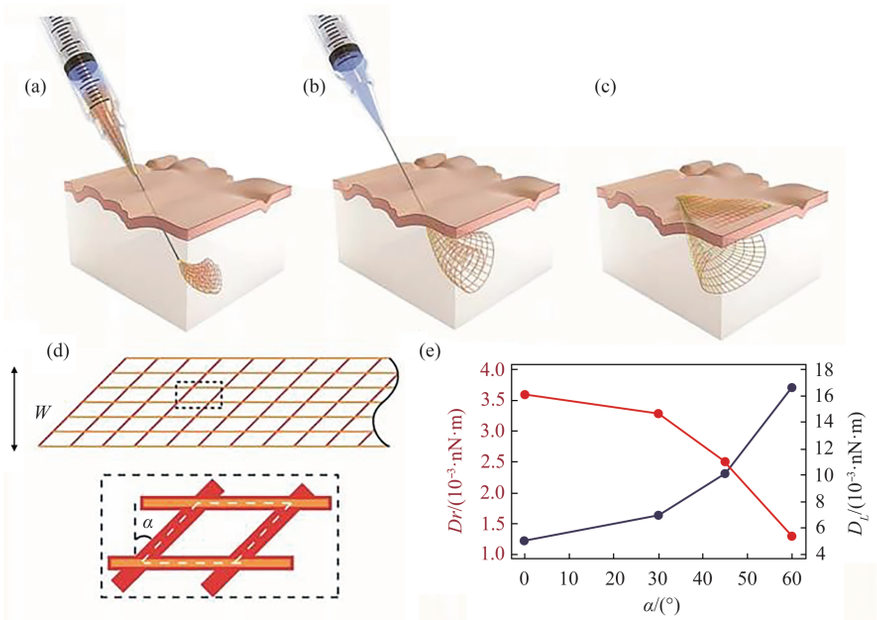


Fig. 14　Syringe injectable electronics[42]

图14　注射器可注射电子器件[42]

（a～c）可注入电子器件原理图.（d）网格电子设计的示意图，其中橙色和红色线分别代表聚合物封装的金属互连和支撑聚合物元素，*W*是网格的总宽度. 黑色虚线框突出显示了一个单位单元的结构，其中*α*是与矩形的角度偏差.（e）纵向网格弯曲刚度和横向网格弯曲刚度与（d）中定义的*α*的关系.

疗手段，已广泛应用于治疗晚期帕金森病、肌张力障碍、特发性震颤、妥瑞综合征等运动障碍性疾病. 研究表明，全世界大约有150 000名帕金森病患者通过脑手术植入了深部脑刺激器[44]，这种装置可以通过有规律地发射能穿越脑组织块的电脉冲，缓解和控制患者不受主观意识控制的肌肉痉挛和颤抖. 此外，针对采用药物和手术方式也无法治疗的某些难治性精神障碍病症，如慢性顽固性疼痛，DBS技术也是首选疗法[45]. 研究表明，可以通过分析脑深部电极采集到的脑电信号准确判断疼痛发作的时间（正确率80%），并据此进行主动脑刺激干预以减缓疼痛. 同时，经改良的新型DBS系统在癫痫病的治疗中效果显著. 临床研究表明，DBS对于患有难治性癫痫病且不适合手术的患者（例如双侧或广泛发作的患者）是一种有效的治疗手段[46]. 随着世界上抑郁症患者比例的升高，DBS系统也有望成为日后治疗抑郁症或干预情绪的新手段[47-48]. 图15是一种深脑刺激系统的示例图.

中国的研究团队也在深脑刺激领域取得很好的进展. 清华大学医学院王广志教授课题组开发了一种皮层血管成像和可视化技术，该技术可以最大程度地减少深度电极植入过程中的颅内出血现象[49].

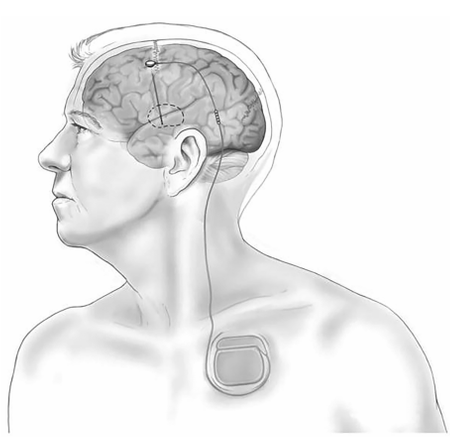


Fig. 15　Diagram of a brain stimulation（DBS）system[47]

图15　深度脑刺激（DBS）系统图[47]

电极通过立体定向神经外科手术植入，并通过皮下延长线连接到植入的脉冲发生器.

清华大学航天航空学院李路明教授所研发的治疗帕金森病的系列脑起搏器更是打破了美国的技术垄断，使患者使用系列脑起搏器的价格降低了50%. 2015年，李路明实验组研究开发的用于深部脑刺激器的实时远程监视系统集成了视频交互功能，有

利于看护人与患者之间的交流[50]；2017年，针对刺激期间记录的局部场电势（local field potentials，LFP）信号的复杂性，提出一种可以去除与典型的LFP相比更强的刺激脉冲引起的刺激伪影的技术方法[51]，该方法可以很好地抑制刺激伪影，实现更好的信号接收.

仅需进行皮层外脑膜植入的ECoG电极是近几年被广泛关注的向脑内输入信息的技术手段.浙江大学生物医学工程系的研究人员开发了一种基于ECoG技术的便携式无线脑电图系统，其植入部分制备有32通道柔性电极阵列，既可以用于读取脑皮层的兴奋信息，也可以向脑皮层输入可编辑的电刺激信号，用于治疗癫痫等神经功能障碍疾病[52].图16是实验中植入大鼠头部的柔性电极和采集的信号图.测试研究中，他们不但可以通过ECoG探针采集被试者脑皮层的脑电信号以判断对方的焦虑情绪程度，准确定位癫痫位点，还尝试直接对癫痫位点进行主动刺激干预治疗.

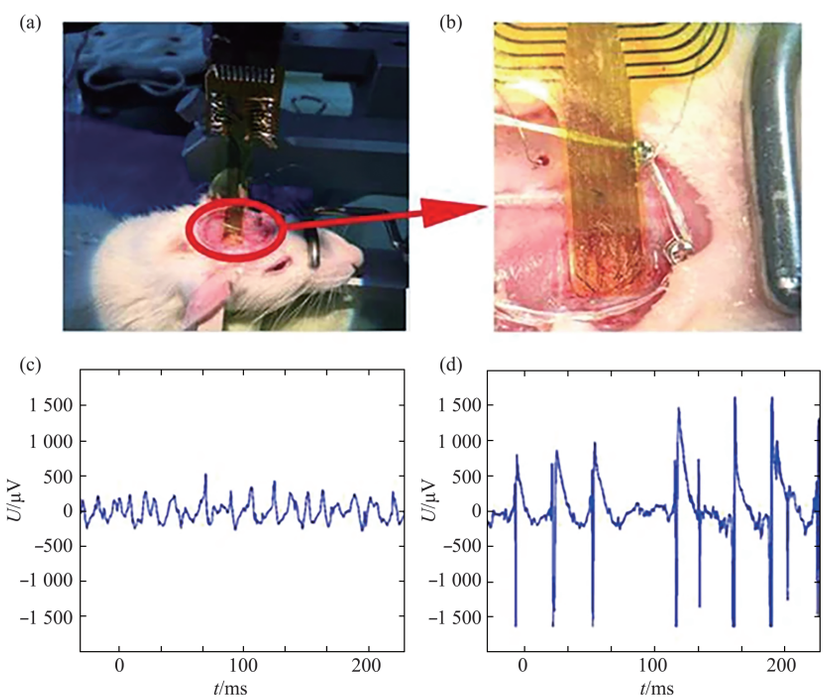


Fig. 16　Implanted flexible ECoG electrode device and ECoG signals and response of the rat under electrical stimulation[52]

图16　植入的柔性ECoG电极设备和ECoG信号，以及大鼠在电刺激下的反应[52]

（a）放在大鼠头上的ECoG阵列.（b）放大的微电极.（c）正常条件下大鼠放大波形的详细信息.（d）癫痫条件下大鼠放大波形的详细信息.

3.2　无创输入信号的脑机接口技术——经颅刺激技术

经颅刺激具有无创性、安全性、易操作等优势，是治疗神经、精神等疾病的受到重视的技术.其中的经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation，TMS）、经颅直流电刺激（transcranial direct current stimulation，tDCS）和经颅超声刺激（transcranial ultrasound stimulation，TUS）被广泛关注.

TMS利用改变的磁场，通过电磁感应在大脑特定皮层产生感应电流.电脉冲发生器或刺激器在磁线圈上，磁线圈连接到头皮上，通过线圈将脉冲传送到目标区域上方的头皮.从早期的不连续单脉冲，刺激较弱的单脉冲经颅磁刺激（single-pulse transcranial magnetic stimulation，sTMS），到现在的可以连续发射脉冲、刺激较强的重复性经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation，rTMS），TMS被广泛用于治疗抑郁症[53]、慢性疼痛[54]、成瘾治疗[55]、强迫症[56]等疾病.常见的不良反应包括头痛、颈痛等.图17是重复性经颅磁刺激的治疗图.

tDCS通过交流电供电或直接使用电池供电，



Fig. 17　Treatment example of repetitive transcranial magnetic stimulation[53]

图17　重复性经颅磁刺激治疗图[53]

重复性经颅磁刺激（rTMS）治疗需要刺激器（*1*）、冷却系统（*2*）、治疗椅（*3*）、感应线圈（*4*），在某些情况下，还包括磁共振成像（MRI）引导导航系统（*5*），以及MRI的三维无框立体定向导航摄像头（*6*）. 磁共振成像导航系统也不是普遍采用的，但可以为rTMS的某些应用提供更高的精确度.

低强度、恒定的电流通过头皮正负电极直接施加到头部，在浅表层区域诱导大量电流，从而调节脑神经元的兴奋，促进或抑制自发神经活动. 临床实验表明，tDCS可以作为抑郁症、精神分裂症、强迫症以及其他精神疾病和神经疾病的潜在治疗方法[57]，同时也被证明可以暂时改变行为，加速学习效率[58]. 例如，阳极刺激可增强面部表情识别能力[59]或抑制攻击性反应[60]，阴极刺激已被证明可以促进内隐的运动学习[61]. tDCS可与药物治疗一起，加快恢复速度并改善运动和认知能力[62]. 常见的不良反应包括瘙痒、刺痛、头痛、灼热感和不适.

TUS是一种新型的非侵入性区域经颅脑刺激，其利用低频超声波的高穿透性，在大脑特定区域刺激或抑制神经活动，可以促进神经功能的恢复，对神经肌肉系统功能监测，且对患者的心情有益. 由于目前对人类神经刺激的证据仅限于主观感觉表现和电生理反应的观察，实验需要确定受刺激的大脑区域，比如利用视觉皮层[63]、体感皮层[64]等进行实验. 燕山大学电气工程学院研究发现，超声刺激能够诱发小鼠实时地点偏好测试中的厌恶行为和旷场实验中无焦虑情绪的飞行行为，并增加小鼠暴露实验的冻结时间，说明合适的超声刺激可能对小鼠的先天防御行为具有神经调节作用，可能用作治疗与防御行为有关的心理疾病的新型神经调节工具[65]；通过实验还验证超声波刺激小鼠运动皮层增强了局部场电位（local field potentials，LFPs）和肌电图（electromyogram，EMG）信号之间的相位同步，这为评估超声对运动功能的神经调节作用提供了新的见解，从而支持了超声在以运动缺陷为特征的神经系统疾病中的治疗应用[66]. 但是TUS具有安全性风险，并且作用机制尚不明确，仍需进一步研究以掌握风险作用机制和安全参数. 由于TUS具有毫米级的空间分辨率，能深度控制并且与fMRI有良好兼容性，未来很可能成为新的工具，用于非侵入性评估和修改特定区域的大脑功能.

3.3　输入光信号的脑机接口技术——光遗传技术

光遗传学技术自2005年被斯坦福大学的Deisseroth等[67]首次提出后，虽然经历了不被认可的过程，但到2010年该技术便入选*Nature Methods*“年度方法（Method of the Year）”和《科学》杂志（*Science*）“十年突破（Breakthroughs of the Decade）”[68]. 近几十年来，光遗传学（optogenetics）已经迅速发展成一项集遗传学、光学、细胞生物学和电生理技术等多学科交叉的脑机接口技术. 光遗传学技术的主要原理是利用基因编辑、转染等技术将光敏感蛋白基因转入到神经元中进行光敏感特殊离子通道或G蛋白偶联受体的表达，再利用不同波长的光刺激诱导光敏感特殊离子通道的开启，引发跨膜离子电流的发生，达到对神经元进行选择性兴奋或抑制的目的[69-70]. 光遗传学技术的应用研究涵盖多种动物，如果蝇[71]、线虫[72]、小鼠[73]、大鼠[74]等，并涉及神经科学多个研究领域，包括疼痛抑制[73]、癫痫治疗[75]、学习记忆研究[76]、精神疾病潜在机制[77]、行为学研究[78-79]，以及睡眠障碍[80]、帕金森病[81]、抑郁症等[82-83].

光遗传技术的应用方式很多，其应用在脑机接口领域的装置设计如图18所示，在脑内的目标调控区域经过光蛋白的基因转染和成功表达后，通过手术将光输入装置（如光纤）植入到目标区域进行固定[84-85]，或者将目标区域上方的颅骨替换为透光材料（如盖玻片等），以便实验时外界的光刺激能直达脑内目标区域[86]. 因此，对实验对象脑内的特定区域进行干扰刺激时，通过外界光信号的输入即可完成刺激工作.

高时空分辨率和细胞类型特异性这两大优点使

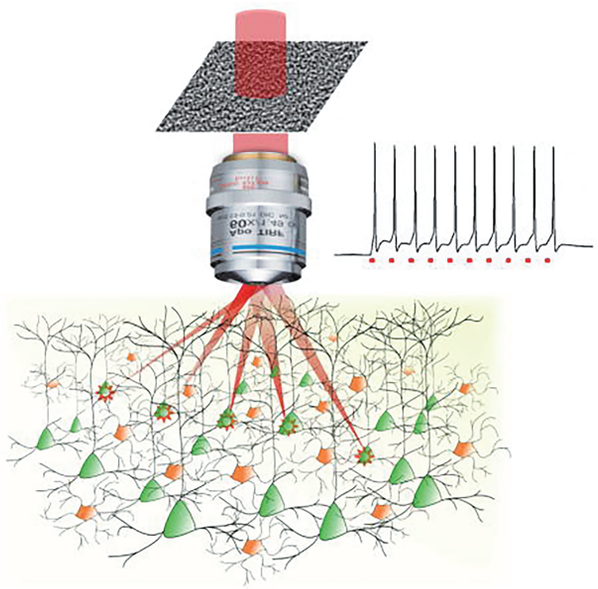


Fig. 18　Schematic diagram of optogenetics[87]

图18　光遗传技术的示意图[87]

其能够对神经元进行非侵入式的精准定位刺激操作，为神经科学带来革命性的突破. 但是，光遗传技术的实施要求在大脑中转染入光响应蛋白，光蛋白的基因转染过程则存在伦理和安全隐患. 光蛋白的激活过程要求长期植入光纤或颅骨材料替代，前者容易引起脑损伤和脑感染，后者容易引起脑液压失衡造成的脑损伤. 这些因素都限制了光遗传技术在人体临床上的研究和治疗应用[87-88].

3.4　物理与化学相结合的新技术

脑内药物输运是大规模解剖脑回路功能最广泛和最重要的方法之一，而且对各种神经退行性疾病的理解和治疗都具有关键意义. 传统的脑内药物输运方法是通过将金属套管植入大脑并将其连接到外部流体泵送系统，以局部输送药理作用来完成药物注入. 但是这些硬插管会导致脑组织损伤和炎症，也限制了动物的自然/自主运动[89-90]. 近几年科学家们研发了集流体通道和光波导系统为一体的微型、柔性、多功能纤维探针，实现了光遗传学、脑机接口技术和药理学相结合的发展[91-92]，该技术虽然减轻了生物体的不良组织反应，但仍无法实现长时间的药物输送.

近期韩国高级科学技术研究院和华盛顿大学的科学家联合打造了首款可以长时间向大脑内输运药物的无线光流控脑探针（wireless optofluidic brain probes）装置[93]. 这款可植入的神经装置由乐高式的可替换药盒、一个柔软的超薄探头，以及一个由智能手机控制的蓝牙无线模块组成，其厚度相当于人类头发的探头包含微流体通道和可实现光控的小型LED，它能够同时输运4种不同的药物和传导2种不同波长的光（蓝光与橙光）到活体小鼠的脑深处. 图19是该神经探针系统的分解图和小鼠植入图. 整个神经器件是光流控的，药物输送则通过加热器实现热驱动. 由于可替换药盒的存在及装置的无线设计，可以实现在超过半年的时间内连续研究大脑回路而不会对脑组织产生较大损伤.

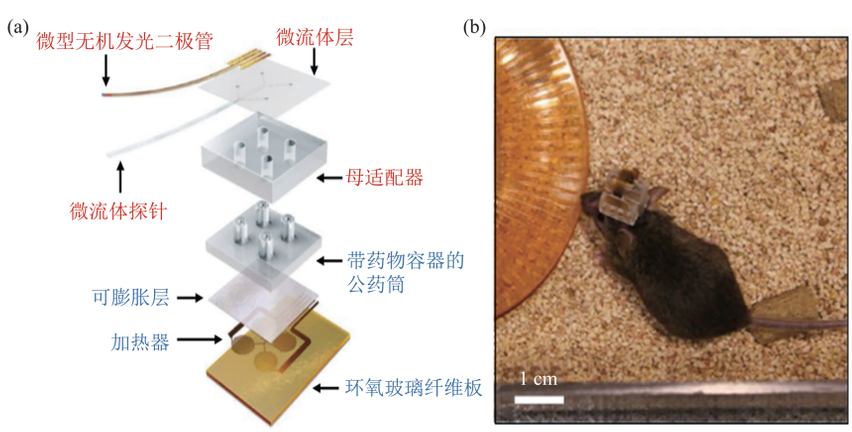


Fig. 19　Exploded view of a plug-n-play optofluidic neural probe system and a freely moving mouse implanted with the optofluidic system[93]

图19　即插即用型光流体神经探针系统的分解图和已植入光流体系统的自由活动小鼠[93]

（a）即插即用型光流体神经探针系统由微型无机发光二极管，带母适配器的软微流体探针与4个储药器集成在一起的供药筒，可热膨胀层和微型加热器（作为热驱动泵）组成. （b）植入有无线即插即用光流体系统的自由移动小鼠的图像.

4 脑机接口问题与展望

狭义的脑机接口技术仅限于作用在颅骨周围的可读取和可输入脑内信息的接口技术、装置和系统. 广义的脑机接口技术则可以包括“人工耳蜗”、“人工视网膜”、“人工视觉系统”等信息输出输入系统. 斯蒂芬·霍金（Stephen W. Hawking，1942~2018）在生命后半期所使用的语音辅助系统，就是一个典型的脑机接口系统成功案例. 这个系统由眼动跟踪装置（红外探测）、电脑联想输入和语音合成器3部分组成，让他在不幸罹患肌萎缩侧索硬化（运动神经元病）、失去四肢运动和绝大多数语言能力后，仍然能够与别人进行交流、做前沿的黑洞科研、发表大型公开演讲、回答观众现场问题.

4.1 脑机接口当前技术问题

脑机接口目前存在很多技术问题，比如缺乏针对脑机接口的芯片开发、难以同时记录大量大脑信号、植入设备对大脑的损伤、读取输入信息的准确性以及难以推广等.

脑机接口的输入和输出都需要整合和解析大量的数据信息，因此需要针对性地开发脑机接口芯片，然而现在除了部分做底层技术的公司，鲜有对专用脑机接口芯片进行开发.

拓宽大脑信道，获取更多的大脑数据，也是一个技术难点. 获取足量的脑电信号，才能发现脑电信号和运动、情绪、语言等的对应关系. 比如上文介绍的哈佛大学的可注射电子网、Neuropixels 探针、Neuralink公司的微米量级探针等等，都是为了记录更多的神经元电信号的植入技术，接触到多个神经元，获取体内多路神经记录，稳定地植入设备，可以连续几个月记录神经元的电活动，收集到脑电信息足量的详细细节.

植入设备需要尽可能减少对大脑损害，降低对人体的伤害. 由于颅骨的阻碍，想要获取清晰稳定、准确率高的大脑信号，一般都需要开颅植入设备. 而一旦在脑内植入电极，有可能造成永久性的脑功能损伤以及相关后遗症，即使是像EcoG的贴在脑膜上，也不可避免会涉及到感染问题，以及与人体的生物组织兼容性. 因此植入设备需要有足够小的尺寸、生物兼容性和柔性预防二次伤害，以及无线性. 无线装置可以避免伤口暴露，预防感染，更加安全.

准确率无法保证. 解读脑电极所收集的大量信息，一方面需要数量庞大的测试仪器同步运行解析，另一方面需要依靠大数据分析来解码收集到的脑电信息并将其转化为计算机语言进行输出，其准确率无法达到令人满意的程度. 若要应用于重要的任务中，信息解读错误可能带来灾难性的后果.

难以推广到普通家庭. 基础研究可以动用庞大的仪器仪表，大量设备同时工作，在实验室能够实现，但应用到生活中的个体则非常不现实，不方便个人携带并且昂贵. 植入电极技术和输入型脑机接口技术的治疗效果和伦理性同样有待商榷，不管是经颅刺激技术还是深脑刺激技术，均已应用在临床治疗领域，但其安全性、有效性和伦理性却一直饱受质疑，因此较难找到受试者.

4.2 是否高估了人类个体大脑的功能?

人们对人类大脑充满迷思，并对其进行了持久的探索研究. 现在我们已经了解人类大脑大致可以分为3个部分：爬虫类脑（reptilian brain）、边缘系统（limbic system）和新皮质（neocortex）[94-95]. 从进化时间看，爬虫类脑这部分最古老，主要控制呼吸、心率、体温等生命机能[96]. 边缘系统被认为是进化到哺乳类动物的产物，用于学习、记忆、情绪和行为响应[97]. 而新皮质属于大脑的“思考”部分，既有感应处理感官知觉、处理运动指令的区域，也有很大的面积处理有意识思维、推理、语言、社交行为等人类特有的功能[98]. 目前，利用核磁共振（fMRI）等技术，研究人员已经辨识了人类大脑皮层两百多个不同的功能处理区域[99].

人们高估了个体大脑的智慧，倾向于把文明的发展的主要成果归功于少数“天才”. 亚里斯多德和孔子、莎士比亚和托尔斯泰、达芬奇和米开朗基罗、巴赫和贝多芬、牛顿和爱因斯坦等等，这些天才人物在各自的领域里做出了杰出的、极其重要的贡献，但他们的大脑结构、大脑工作模式，可能与常人的大脑没有本质的区别. 事实上，人类文明的发展主要源于数以百代的人类集体智慧的积累、交流和发展，任何一位天才的成就，如同牛顿所言是“站在巨人的肩膀上”继续前行的结果，而非凭空产生.

长期以来，人们还高估了人类大脑的功能，普遍认为学习能力和意识是人类的独有特性. 但是近数十年的实验观察结果表明，哪怕是鱼类，都有学习能力. 比如，发现某种鱼类学会了把贝类反复甩到坚硬的礁岩上，直到砸开贝壳，吸食贝肉. 许多鸟类都是好歌手，有些甚至会学习人的声音. 新皮质，被认为是人类大脑“思考”部分，涉及有意识

思维、推理、语言、运动指令以及感官知觉等，也是灵长类及其他哺乳动物所具备的. 例如，鲸鱼、海豚、大象、猿等动物，可以通过一些简单的声音相互沟通. 事实上，人类独有的能力，是发展了大量的工具，发展了复杂的语言和符号系统. 在语言和符号的帮助下，人类建立了普遍接受的抽象概念，将过去的生存技能传授给下一代[100].

深入了解脑的进化过程、了解人类大脑与其他动物大脑的基本特性（如脑内信息的存储方式、记忆的形成等），是解开大脑之谜的有效途径，有可能帮助人们正确认识人类大脑的有限功能，也能为研发新型脑机接口技术提供依据.

4.3　是否了解大脑内部信息存储方式?

目前关于脑内记忆信息的存储机制具有众多模型，包括著名的Hebb记忆理论[101-103]，认为记忆存储在具有一定联系的神经元群体中. 随着对神经元突触研究的深入，很多人认为脑内信息存储于树突棘[104-106]. 近几年，随着交叉学科研究领域的迅速发展，也有部分研究学者认为记忆存储于脑内化学分子的量子纠缠态中[107-109].

准确理解大脑的结构和功能，以及信息存储机制、信息传输机制和信息处理机制，是研发真正匹配和实用的BCI前提.

近来，一种新的信息载体模型和记忆机制模型被提出，对我们了解大脑信息的形成和存储具有启发性的意义. 新模型表明，脑内信息的载体主要是具有强连接关系的局部神经元网络，因此也被称为“二维码”模型（2D code model）[110]. 该模型指出，神经元与神经元的突触间连接强度决定了记忆的强度和时间，因此信息形成和固化的过程就是记忆形成和固化的过程，其代表信息的神经元网络中，突触间强连接的形成需要两个必要条件：一是刺激条件，相邻或者相连接的两个神经元需同时兴奋并向对方传递电刺激信号，二者间才具备形成强连接的刺激条件；二是持续的兴奋时间，因为神经元的兴奋时间太短（约为1 ms）不足以形成强连接关系，因此神经兴奋信号需要在神经元层与层之间来回振荡，以增加兴奋次数和兴奋时间来加强连接强度，大脑中双层或多层神经元的拓扑结构，恰能满足神经元的兴奋在层与层之间来回振荡维持足够的兴奋时间来形成强连接. 整个过程如图20所示.

记忆信息形成之后，其神经网络中任意一个神经元被激发后均会引起与之强关联神经元（记忆的二维码）的兴奋，形成记忆的回现. 因此，当某具有强连接关系的神经网络（信息二维码）开始固化时，其中的神经元无法再参与到其他信息的记忆网络中. 这意味着一个神经元只能参与到一个信息单元的储存中，而大脑中神经元的数目是有限的，也就意味着记忆容量是有限的. 据此可知，大脑中的大量脑细胞是存储细胞，主要用于信息的记忆等，相对而言用于感知和分析推理的神经元数量相对偏少.

神经元的分层拓扑结构不仅能满足形成记忆的层间振荡需求，也导致大脑的工作特性为层状化. 大脑皮层和小脑皮层的分层拓扑结构[111-112]，与我们提出来的脑皮层分层工作的模型相吻合[113]，我们将其总结为4个层级的功能. 第一级功能主要是感觉功能，发生在皮层、脊髓神经节等部位. 该部位的神经元负责感官、身体运动、记忆等功能，根据之前的描述，这些信息的载体是神经元二维码网络；第二级功能通过对第一级感官等原始信息进行分析、输出、并创建和存储分析结果（事件等），主要发生在皮层的分析比较层区域；事件输出的比较，即分析事件的时间顺序和反应的后果等，应该发生在第三级，这部分功能据推测应该位于皮层下区域，如海马区或其他较小区域的边缘系统；而第四级功能则负责分析第三层次的输出，并将反馈发送到第三层次和更低层次，第四层功能的作用方式和输出信息可能是“意识”、“自我”等，被称为主意识层或主意识区. 根据记忆模型，前三级功能区所占据的区域应该逐渐缩小，至第四级的自我意识区，其应该存在于大脑内某特定部位的极少数神经元中.

基于大脑的这种记忆和工作模型，我们提出了最新的脑机接口技术方法，见图20.

4.4　脑机接口技术走向何方?

根据目前人们对大脑结构和功能的了解和预期，我们认为以下4种新型的脑机接口技术具有很大的发展和应用前景.

4.4.1　光学阵列输入的BCI技术

“二维码”信息形式模型（图20）用于描述大脑皮层的信息存在形式、信息存储和调取机制. 基于该模型，我们提出了将外界信息直接输入大脑皮层的最新BCI技术方法——光学阵列输入：用光学点阵图案照射皮层，并利用贴敷在皮层上的光转换器件阵列，把每一个独立光点的信息转换成电脉冲、热脉冲、机械位移（脉冲）等，触发当地不同深度的皮层神经元兴奋，从而引起大脑感知. 现代

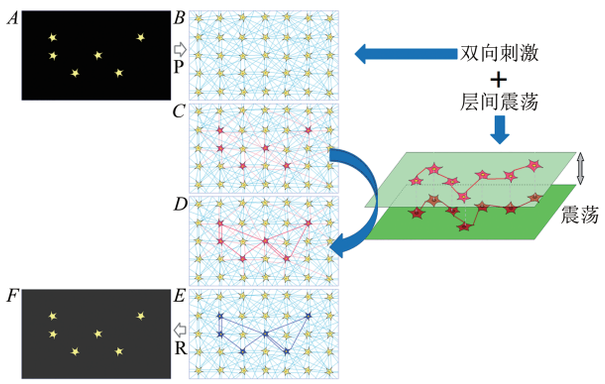


Fig. 20　Schematic illustration for the formation and retrieval of 2D codes of temporary memory[110]

图20　记忆二维码的形成和调取的示意图[110]

A：感觉层中单个兴奋神经体二维模式，它们是直接显示从身体传感器传输来的电信号. *B*：在记忆层的原始神经小体阵列，其中神经小体与化学突触和混合突触松散连接（用浅蓝色线突出显示）. *C*：当通过垂直树突接收到刺激感觉层二维模式的投射（用“P”和箭头突出显示）时，一些神经细胞体首先兴奋. *D*：同时兴奋的两个神经体之间形成强连接，其中化学突触或混合突触转变为电突触. *E*：在两个记忆层之间的振荡和重复的学习过程之后，一个紧密相连的神经小体网络（以深蓝色突出显示）被巩固，形成一个稳定的暂时或长期记忆的二维码. *F*：一旦被触发，作为一个强连接的神经体模式存储的2D代码被投射到分析层（用“R”和箭头突出显示），从而检索存储的数据.

光学系统能够把光斑的直径缩小到1 μm，也就是神经元细胞直径的1/10. 光斑强度、光波长都可以在很大的范围内调节. 值得注意的是，光电转换器件已经在液晶-压电复合薄膜体系得以实现，其应用于脑机接口领域指日可待.

4.4.2　无线可植入的“微型脑电刺激装置”

大脑的决策神经元位于哪里？最近，边缘系统在意识方面的重要性被广泛讨论[114]. 情绪、主意识、决策等功能，很可能只是脑内少数神经元参与的结果，而这些神经元很可能分布在海马的内层、边缘系统的神经团簇中. 基于这些假设，对大脑的深度刺激将是治疗抑郁症、癫痫等疾病的主要途径. 比如，可研发类似于心脏起搏器的可无线充电的“微型脑电刺激装置”，植入到大脑内的相应部位，来实现长期、可控、无线输入的治疗模式，既降低了脑损伤几率，也提高患者的生活质量.

4.4.3　基于脑间质微循环的物理与化学复合技术

负责建立大脑神经元之间联络的各类突触，强烈依赖不同的神经递质及其他化学调控分子的作用，如多巴胺在化学突触建立中的积极作用[115]. 脏器功能、主体情绪等，也受到各类激素与活跃因子分子的调控. 因此，与电、磁、光、热、机械等物理刺激相对应的，是化学信息刺激. 合理进行物理调控与化学分子（药物）调控，应该是未来脑机接口领域的研究重点. 一直以来，脑部化学信息（药物）的有效输入是难点. 最常见的方法是口服或静脉注射，但是由于血脑屏障作用，大多数药物很难直接到达目的脑区发挥作用，即使少量可穿过血脑屏障的小分子药物也几乎没有靶向性，作用效果甚微[116]. 近几年，北京大学医学部韩鸿宾教授团队利用核磁共振技术发现了脑间质系统的微循环规律与特点[117]，研发了一种将药物和其他调控因子精准输入到目标脑区的方法，从而有效避开血脑屏障对大多数药物的阻隔作用，极大提高了药物的有效输运和治疗效果[118-119].

5　结　　论

本文概要讨论了获取大脑内部信息、向大脑输入调控信息的若干现有脑机接口技术，如非侵入式EEG技术、侵入式脑电极阵列、半侵入式脑皮层电极阵列等. 我们认为这些研究存在一些基础误区，比如高估人类个体大脑的功能、忽视低等动物大脑的相似性、对大脑信息存储方式缺乏了解，等等. 无论脑机接口系统的信号通路是数百、数千还是数万，都无法和大脑皮层几百亿神经元、脑内万亿突触的总量相匹配. 我们也认为大脑的工作机制从根本上决定了无法获取大脑信息的精准细节，比如个人的记忆与思考的细节，导致人造脑机接口仅仅适用于一些简单的应用场景，比如，了解受测者的情绪类型、生命活动的状态、控制体外器械等. 本文最后介绍了大脑信息存储的新模型，即“二维码”模型，并提出了基于光学点阵的新型脑机接口设想，以及其他几种有发展和应用前景的方法. 另外，本文认为在干预调制大脑工作模式、向大脑输入人为指令方面，脑机接口具有较大的提升空间. 在充分理解大脑结构和分层分区工作机制之后，用光阵列、电压、电流或磁场脉冲编码等不同刺激模式的深脑刺激装置，有可能发展为具有多种调控效果的物理和生化复合刺激装置，是未来脑机接口领域的发展方向. 研制这些新型脑机接口技术，有可能对于抑郁症、癫痫、卒中预后、老年痴呆等脑疾病的治疗，以及脑力增强、新型教育方法等的发展，带来重要的促进作用.

参 考 文 献

[1] Martin C L, Chun M. The braininitiative: building, strengthening, and sustaining. Neuron, 2016, **92**(3): 570-573

[2] Amunts K, Ebell C, Muller J, *et al*. The jumanbrainproject: creating a europeanresearchinfrastructure to decode the human brain. Neuron, 2016, **92**(3):574-581

[3] Jabalpurwala I. Brain Canada: one brain one community. Neuron, 2016, **92**(3):601-606

[4] Poo M, Du J, Ip N Y, *et al*. China brain project: basic neuroscience, brain diseases, and brain-inspired computing. Neuron, 2016, **92**(3):591-596

[5] Okano H, Sasaki E, Yamamori T, *et al*. Brain/MINDS: A Japanese national brain project for marmoset neuroscience. Neuron, 2016, **92**(3):582-590

[6] Jeong S J, Lee H, Hur E M, *et al*. Korea brain initiative: integration and control of brain functions. Neuron, 2016, **92**(3): 607-611

[7] Richards L J, Michie P T, Badcock D R, *et al*. Australian brain alliance. Neuron, 2016, **92**(3):597-600

[8] DeFelipe J. The evolution of the brain, the human nature of cortical circuits, and intellectual creativity. Front Neuroanat, 2011, **5**:29

[9] Wolpaw J R, Birbaumer N, McFarland D J, *et al*. Brain-computer interfaces for communication and control. Clinical Neurophysiology, 2002, **113**(6):767-791

[10] Allison B Z, Wolpaw E W, Wolpaw J R. Brain-computer interface systems: progress and prospects. Expert Review of Medical Devices, 2007, **4**(4):463-474

[11] McFarland D J, Wolpaw J R. EEG-based brain-computer interfaces. Current Opinion in Biomedical Engineering, 2017, **4**:194-200

[12] Milikovsky D Z, Ofer J, Senatorov Jr V V, *et al*. Paroxysmal slow cortical activity in Alzheimer's disease and epilepsy is associated with blood-brain barrier dysfunction. Science Translational Medicine, 2019, **11**(521): eaaw8954

[13] Stevner ABA, Vidaurre D, Cabral J, *et al*. Discovery of key whole-brain transitions and dynamics during human wakefulness and non-REM sleep. Nature Communications, 2019, **10**(1):1035

[14] Demene C, Baranger J, Bernal M, *et al*. Functional ultrasound imaging of brain activity in human newborns. Science Translational Medicine, 2017, **9**(411): eaah6756

[15] Corsi M C, Chavez M, Schwartz D, *et al*. Integrating EEG and MEG signals to improve motor imagery classification in brain – computer interface. International Journal of Neural Systems, 2019, **29**(1): 1850014

[16] Wagner J, Martinez-Cancino R, Delorme A, *et al*. High-density EEG mobile brain/body imaging data recorded during a challenging auditory gait pacing task. Scientific Data, 2019, **6**(1):211

[17] Cao Z, Chuang C, King J, *et al*. Multi-channel EEG recordings during a sustained-attention driving task. Scientific Data, 2019, **6**(1):19

[18] Ganesh G, Nakamura K, Saetia S, *et al*. Utilizing sensory prediction errors for movement intention decoding: a new methodology. Science Advances, 2018, **4**(5): eaaq0183

[19] Pratt J E, Krupp B T, Morse C J, *et al*. The RoboKnee: an exoskeleton for enhancing strength and endurance during walking//IEEE. International Conference on Robotics and Automation:3. New Orleans, 2004:2430-2435

[20] Parietti F, Asada H H. Dynamic analysis and state estimation for wearable robotic limbs subject to human-induced disturbances// IEEE. International Conference on Robotics and Automation. Karlsruhe, 2013: 3880-3887

[21] Wu F Y, Asada H H. Bio-artificial synergies for grasp posture control of supernumerary robotic fingers. Robotics: Science and Systems X, 2014

[22] Parietti F, Chan K, Asada H H. Bracing the human body with supernumerary robotic limbs for physical assistance and load reduction//IEEE. International Conference on Robotics and Automation. Hong Kong, 2014: 141-148

[23] Penaloza C, Hernandez-Carmona D, Nishio S. Towards intelligent brain-controlled body augmentation robotic limbs//IEEE. International Conference on Systems, Man, and Cybernetics. Miyazaki, 2018: 1011-1015

[24] Penaloza C, Nishio S. BMI control of a third arm for multitasking. Science Robotics, 2018, **3**(20): eaat1228

[25] d'Ingeo S, Quaranta A, Siniscalchi M, *et al*. Horses associate individual human voices with the valence of past interactions: a behavioural and electrophysiological study. Scientific Reports, 2019, **9**(1):11568

[26] Gil-da-Costa R, Hauser M D. Vervet monkeys and humans show brain asymmetries for processing conspecific vocalizations, but with opposite patterns of laterality. The Royal Society B: Biological Sciences, 2006, **273**(1599):2313-2318

[27] Babayan A, Erbey M, Kumral Det, *et al*. A mind-brain-body dataset of MRI, EEG, cognition, emotion, and peripheral physiology in young and old adults. Scientific Data, 2019, **6**:180308

[28] Rouschea P, Normannb A. Chronic recording capability of the Utah Intracortical Electrode Array in cat sensory cortex. Journal of Neuroscience Methods, 1998, **82**(1):1-15

[29] Brochier T, Zehl L, Hao Y, *et al*. Massively parallel recordings in macaque motor cortex during an instructed delayed reach-to-grasp task. Scientific Data, 2018, **5**:180055

[30] Friedenberg D, Schwemmer M, Landgraf A, *et al*. Neuroprosthetic-enabled control of graded arm muscle contraction in a paralyzed human Article number. Scientific Reports, 2017, **7**(1):8386

[31] Musk E, Neuralink. An integrated brain-machine interface platform with thousands of channels. J Med Internet Res, 2019, **21**(10): e16194

[32] Jun J, Steinmetz N, Siegle J, *et al*. Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. Nature, 2017, **551**(7679):232-236

[33] Stringer C, Pachitariu P, Steinmetz N, *et al*. Spontaneous behaviors

drive multidimensional, brain-wide activity. Science, 2019, **364**(6437): 255

[34] Schalk G, Miller K J, Anderson N R, *et al*. Two-dimensional movement control using electrocorticographic signals in humans. Journal of Neural Engineering, 2008, **5**(1):75-84

[35] Moses D A, Leonard M K, Makin J G, *et al*. Real-time decoding of question-and-answer speech dialogue using human cortical activity. Nature Communications, 2019, **10**(1):3096

[36] Branco M P, Freudenburg Z V, Aarnoutse E J, *et al*. Decoding hand gestures from primary somatosensory cortex using high-density ECoG. Neuroimage, 2017, **147**:130-142

[37] Salari E, Freudenburg Z V, Branco M P, *et al*. Classification of articulator movements and movement direction from sensorimotor cortexactivity. Scientific Reports , 2019, **9**(1):14165

[38] Gaillet V, Cutrone A, Artoni F, *et al*. Spatially selective activation of the visual cortex *via* intraneural stimulation of the optic nerve. Nature Biomedical Engineering, 2020,**4**(2):181-194

[39] Choi H, Lee J, Park J, *et al*. Improved prediction of bimanual movements by a two-staged (effector-then-trajectory) decoder with epidural ECoG in nonhuman primates. Journal of Neural Engineering, 2018, **15**(1):016011

[40] Ramsey N F, SalariE, Aarnoutse E J, *et al*. Decoding spoken phonemes from sensorimotor cortex with high-density ECoG grids. Neuroimage, 2018, **180**(Pt A):301-311

[41] Lange N, Schleifer S, Berndt M, *et al*. Permutation entropy in intraoperative ECoG of brain tumour patients in awake tumour surgery-a robust parameter to separate consciousness from unconsciousness. Scientific Reports, 2019,**9**(1):16482

[42] Liu J, Fu T M, Cheng Z, *et al*. Syringe-injectable electronics. Nature Nanotechnol, 2015, **10**(7):629-636

[43] Bell E, Leger P, Sankar T, *et al*. Deep brain stimulation as clinical innovation: an ethical and organizational framework to sustain deliberations about psychiatric deep brain stimulation. Neurosurgery, 2016, **79**(1):3-10

[44] Hariz M. Once STN DBS, always STN DBS?—clinical, ethical, and financial reflections on deep brain stimulation for Parkinson's disease. Movement Disorders Clinical Practice, 2016, **3**(3): 285-287

[45] Bell E, Racine E. Ethics guidance for neurological and psychiatric deep brain stimulation. Handbook of Clinical Neurology, 2013, **116**:313-325

[46] Neil V, Klinger M. Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2016, **140**: 11-25

[47] HoltzheimerP, Mayberg H. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. Annual Review of Neuroscience, 2011, **34**(1):289-307

[48] Mayberg H, Lozano A, Voon V, *et al*. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron, 2005, **45**(5):651-660

[49] Liu W, Guo H, Du X, *et al*. Cortical vessel imaging and visualization for image guided depth electrode insertion. Computerized Medical Imaging and Graphics, 2013, **37**(2): 123-130

[50] Chen Y, Hao H, Chen H, *et al.* The study on a real-time remote monitoring system for Parkinson's disease patients with deep brain stimulators//IEEE. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Chicago, 2014: 1358-1361

[51] Qian X, Chen Y, Feng Y, *et al*. A method for removal of deep brain stimulation artifact from local field potentials. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2017, **25**(12): 2217-2226

[52] Xie K, Zhang S, Dong S, *et al*. Portable wireless electrocorticography system with a flexible microelectrodes array for epilepsy treatment. Scientific Reports, 2017, **7**(1):7808

[53] Downar J, Blumberger D M, Daskalakis Z J. Repetitive transcranial magnetic stimulation: an emerging treatment for medication-resistant depression. CMAJ,2016, **188**(16):1175-1177

[54] O'Connell N E, Marston L, Spencer S, *et al*. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018, **3**(3):CD008208

[55] Hanlon C A, Dowdle L T, Henderson J S. Modulating neural circuits with transcranial magnetic stimulation: implications for addiction treatment development. Pharmacol Rev, 2018, **70**(3): 661-683

[56] Chail A, Saini R K, Bhat P S, *et al*. Transcranial magnetic stimulation: a review of its evolution and current applications. Ind Psychiatry J, 2018, **27**(2):172-180

[57] Tortella G, Casati R, Aparicio LV, *et al*. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. World J Psychiatry, 2015, **5**(1):88-102

[58] Parasuraman R, McKinley R A. Using noninvasive brain stimulation to accelerate learning and enhance human performance. Hum Factors, 2014,**56**(5):816-824

[59] Willis M L, Murphy J M, Ridley N J,*et al*. Anodal tDCS targeting the right orbitofrontal cortex enhances facial expression recognition. Soc Cogn Affect Neurosci, 2015, **10**:1677-1683

[60] Dambacher F, Schuhmann T, Lobbestael J, *et al*. Reducing proactive aggression through non-invasive brain stimulation. Soc Cogn Affect Neurosci, 2015, **10**(10):1303-1309

[61] Zhu F F, Yeung A Y, Poolton J M, *et al*. Cathodal transcranial direct current stimulation over left dorsolateral prefrontal cortex area promotes implicit motor learning in a golf putting task. Brain Stimul, 2015, **8**(4):784-786

[62] BrunoniA R, Nitsche M A, Bolognini N, *et al*. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. Brain Stimul, 2012, **5**(3):175-195

[63] Lee W, Kim H C, Jung Y, *et al*. Transcranial focused ultrasound stimulation of human primary visual cortex. Scientific Reports, 2016, **6**(1): 34026

[64] Lee W, Kim H, Jung Y, *et al*. Image-guided transcranial focused ultrasound stimulates human primary somatosensory cortex. Sci Rep, 2015,**5**:8743

[65] Wang Y, Xie P, Zheng H, *et al.* Ultrasound stimulation of periaqueductal gray induces defensive behaviors//IEEE.

Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2020: 1-1

[66] Wang Y, Xie P, Zhou S, *et al*. Low-intensity pulsed ultrasound modulates multi-frequency band phase synchronization between LFPs and EMG in mice. Journal of Neural Engineering, 2019, **16**(2):026036

[67] Boyden E, Zhang F, Bamberg E, *et al*. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. Nature Neuroscience, 2005, **8**(9):1263-1268

[68] Editorial N. Method of the year 2010. Nature Methods, 2011, **8**(1):1

[69] Deisseroth K. Optogenetics. Nature Methods, 2011, **8**(1):26-29

[70] O'Banion C P, Lawrence D S. Optogenetics: a primer for chemists. Chembiochem, 2018, **19**(12): 1201-1216

[71] Lima S Q, Miesenb G. Remote control of behavior through genetically targeted photostimulation of neurons. Cell, 2005, **121**(1) :141-152

[72] Lindsay T H, Thiele T R, Lockery S R. Optogenetic analysis of synaptic transmission in the central nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. Nature Communications, 2011, **2**:306

[73] Iyer S M, Montgomery K L, Towne C, *et al*. Virally mediated optogenetic excitation and inhibition of pain in freely moving nontransgenic mice. Nature Biotechnol, 2014, **32**(3):274-278

[74] Iordanova B, Vazquez A L, Poplawsky A J, *et al*. Neural and hemodynamic responses to optogenetic and sensory stimulation in the rat somatosensory cortex. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2015, **35**(6):922-932

[75] Bentley J N, Chestek C, Patil P G, *et al*. Optogenetics in epilepsy. Neurosurgical Focus,2013, **34**(6):E4

[76] Lykken C, Kentros C G. Beyond the bolus: transgenic tools for investigating the neurophysiology of learning and memory. Learning & Memory, 2014, **21**(10):506-518

[77] Cho K A, Sohal V S. Optogenetic approaches for investigating neural pathways implicated in schizophrenia and related disorders. Human Molecular Genetics, 2014, **23**(R1):R64-R68

[78] Zhang X, Anthony N, Pol V. Rapid binge-like eating and body weight gain driven by zona incerta GABA neuron activation. Science, 2017, **356**(6340):853-859

[79] Yang H, De J J, Tak Y, *et al*. Nucleus accumbenssubnuclei regulate motivated behavior *via* direct inhibition and disinhibition of VTA dopamine subpopulations. Neuron, 2018, **97**(2):434-449.e4

[80] Ito H, Yanase M, Yamashita A, *et al*. Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons. Molecular Brain, 2013, **6**:59

[81] Chen Y, Xiong M, Zhang S C. Illuminating Parkinson's therapy with optogenetics.Nature Biotechnology, 2015, **33**(2):149-150

[82] 关书, 熊伟, 高云 . 脑源性神经营养因子与抑郁症 . 中国药理学通报, 2018, **34**(2): 153-156
Guan S, Xiong W, Gao Y. Chinese Pharmacological Bulletin, 2018, **34**(2):153-156

[83] Chaudhury D, Walsh J J, Friedman A K, *et al*. Rapid regulation of depression-related behaviors by control of midbrain dopamine neurons. Nature, 2013, **493**(7433):532-536

[84] Aravanis A M, Wang L P, Deisseroth K, *et al*. An optical neural interface: *in vivo* control of rodent motor cortex with integrated fiberoptic and optogenetic technology. Journal of Neural Engineering, 2007, **4**(3): S143-S156

[85] Yaroslavsky A N, Schulze P C, Schwarzmaier H J, *et al*. Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues *in vitro* in the visible and near infrared spectral range. Physics in Medicine and Biology, 2002,**47**(12):2059-2073

[86] Kwon K Y, Sirowatka B, Weber A, *et al*. Opto- μECoG array: a hybrid neural interface with transparent μecog electrode array and integrated leds for optogenetics. IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, 2013, **7**(5):593-600

[87] Chen I W, Papagiakoumou E, Emiliani V. Towards circuit optogenetics. Current Opinion in Neurobiology, 2018, **50**:179-189

[88] 滕孝宇, 李云庆 . 光遗传学技术—控制神经元活动的"开关". 医学争鸣, 2017, **8**(5):1-4
Teng X Y, Li Y Q. Medical contention, 2017, **8**(5):1-4

[89] McCall J G, Jeong J W. Minimally invasive probes for programmed microfluidic delivery of molecules *in vivo*. Current Opinion in Pharmacology, 2017, **36**:78-85

[90] Sim J Y, Haney M P, Park S I, *et al*. Microfluidic neural probes: *in vivo* tools for advancing neuroscience. Lab on a Chip, 2017, **17**(8): 1406-1435

[91] Park S, Guo Y, Jia X, *et al*. One-step optogenetics with multifunctional flexible polymer fibers. Nature Neuroscience, 2017, **20**(4):612-619

[92] Canales A, Jia X, Froriep U P, *et al*. Multifunctional fibers for simultaneous optical, electrical and chemical interrogation of neural circuits *in vivo*. Nature Biotechnology, 2015, **33**(3):277-284

[93] Qazi R, Gomez A M, Castro D C, *et al*. Wireless optofluidic brain probes for chronic neuropharmacology and photostimulation. Nature Biomedical Engineering ,2019, **3**(8):655-669

[94] Posner M I, Raichle M E. The neuroimaging of human brain function. National Academy of Sciences, 1998, **95**(3):763-764

[95] Raichle M E. Functional brain imaging and human brain function. Journal of Neuroscience, 2003, **23**(10): 3959-3962

[96] Lieberman P. Human language and our reptilian brain: the subcortical bases of speech, syntax, and thought. Perspectives in Biology and Medicine, 2001, **44**(1):32-51

[97] Meyer R P, Pantazis G, Killer N, *et al*. Xenobiotics in the limbic system-affecting brain's network function. Vitamins & Hormones, 2010, **82**:87-106

[98] Molnár Z, Pollen A. How unique is the human neocortex?. Development, 2014, **141**(1):11-16

[99] Fan L, Li H, Zhuo J, *et al*. The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connectional architecture. Cerebral Cortex, 2016, **26**(8):3508-3526

[100] Xu S, Xu J, Dai R. Layered structure and leveled function of a human brain. arXiv Preprint, 2018: arXiv1802.01980. https://

arxiv.org/abs/1802.01980

[101] Fuster J M. Cortex and mind: unifying cognition. Oxford: Oxford University Press, 2003

[102] Haga T, Fukai T. Extended temporal association memory by modulations of inhibitory circuits. Phys Rev Lett, 2019, **123**(7): 078101

[103] Humble J, Hiratsuka K, Kasai H, *et al*. Intrinsic spine dynamics are critical for recurrent network learning in models with and without autism spectrum disorder. bioRxiv, 2019: bioRxiv525980. https://www. frontiersin. org/articles/10.3389/fncom. 2019.00038/full#B32

[104] Merlini M, Rafalski V A, Coronado P E R, *et al*. Fibrinogen induces microglia-mediated spine elimination and cognitive impairment in an Alzheimer's disease model. Neuron, 2019, **101**(6):1099-1108

[105] Viggiano D, Speranza L, Crispino M, *et al*. Information content of dendritic spines after motor learning. Behavioural Brain Research, 2018, **336**:256-260

[106] Burk K, Ramachandran B, Ahmed S, *et al*. Regulation of dendritic spine morphology in hippocampal neurons by copine-6. Cerebral Cortex, 2017, **28**(4):1087-1104

[107] Sabbadini S A, Vitiello G. Entanglement and phase-mediated correlations in quantum field theory. Application to brain-mind states. Applied Sciences, 2019, **9**(15):3203

[108] Poznanski R R, Cacha L A, Latif A Z A, *et al*. Spontaneous potentiality as formative cause of thermo-quantum consciousness. Journal of Integrative Neuroscience, 2018, **17**(4):371-385

[109] Vujanac A, Srejovic I, Zivkovic V, *et al*. Quantum nature of consciousness-double slit diffraction experiment in medicine. Medical Hypotheses, 2019, **133**:109382

[110] Xu S, Xu J. A memory mechanism based on two dimensional code of neurosome pattern//BIBE. International Conference on Biological Information and Biomedical Engineering, 2018:1-5

[111] Brodmann K. VergleichendeLokalisationslehre der Grosshirnrinde. Leipzig: Barth, 1909

[112] Llinás R R, Walton K D, Lang E J. The Synaptic Organization of The Brain. 5th. New York: Oxford Univ Press, 2004: 271-309

[113] Xu S, Xu J, Dai R. Layered structure and leveled function of a human brain. arXiv Preprint, 2018: arXiv1802.01980. https://arxiv.org/abs/1802.01980

[114] Freeman W J. Self, awareness of self, and the illusion of control. Behavioral and Brain Sciences, 1997, **20**(1):112-113

[115] Waddell S. Dopamine reveals neural circuit mechanisms of fly memory. Trends in Neurosciences, 2010, **33**(10):457-464

[116] Lam M F, Thomas M G, Lind C R P. Neurosurgical convection-enhanced delivery of treatments for Parkinson's disease. Journal of Clinical Neuroscience, 2011, **18**(9):1163-1167

[117] Lei Y, Han H, Yuan F, *et al*. The brain interstitial system: anatomy, modeling, *in vivo* measurement, and applications. Progress in Neurobiology, 2017, **157**:230-246

[118] Shi C, Lei Y, Han H, *et al*. Transportation in the interstitial space of the brain can be regulated by neuronal excitation. Scientific Reports, 2015, **5**:17673

[119] Teng Z, Wang A, Wang P, *et al*. The effect of aquaporin-4 knockout on interstitial fluid flow and the structure of the extracellular space in the deep brain. Aging and Disease, 2018, **9**(5):808-816

Brain Computer Interface： Current Situation，Problems and Prospects*

GE Song[1)], XU Jing-Jing[1,2)**], LAI Shun-Nan[1)], YANG Na-Na[1)], LIN Yan-Ni[1)], XU Sheng-Yong[1)**]

([1)]*School of Electronics Engineering and Computer Science, Peking University, Key Laboratory for the Physics & Chemistry of Nanodevices, and Department of Electronics, Beijing* 100871, China;

[2)]*School of Microelectronics, Shandong University, Jinan* 250100, China)

Abstract　In this paper we reviewed the latest development and discussed several problems in current research on brain-computer-interfaces (BCIs), such as overestimating the function of the human brain and lacking understanding on the way the brain stores information. Based on the model of "2D code" data form for brain functions, we argued that current BCI technical solutions are only applicable to some simple application scenarios, such as understanding the emotional type of the subject, the state of life activities, and controlling the external instruments, but they are not capable to obtain accurate details such as memory and thinking in the brain. On the other hand, we believed that here is a large space for the development of information input technologies, *i.e.*, the information input technology. For example, a potential brain stimulation device with multiple regulatory effects and multiple control methods like physical and biochemical technologies may be widely used to treat brain diseases, such as depression and epilepsy, as well as for short-term enhancement of brain power. This work may shed some light on the current research field of brain-computer interface.

Key words　human brain, brain-computer-interface, brain electrode, brain probe, memory mechanism

DOI：10.16476/j.pibb.2020.0072

---

* This work was supported by a grant from National Key R&D Program of China（2017YFA0701302）.

** Corresponding author.

XU Jing-Jing. Tel：86-15600932686，E-mail：xujj@sdu.edu.cn

XU Sheng-Yong. Tel：86-10-6276 2999，E-mail：xusy@pku.edu.cn

Received：July 24，2020　Accepted：September 15，2020