



侵入式脑神经信号监测与调控技术研究进展

梁全铎^{1,2}, 张强^{1,2*}

1. 中国科学院长春应用化学研究所, 电分析化学国家重点实验室, 长春 130022;

2. 中国科学技术大学应用化学与工程学院, 合肥 230026

* 联系人, E-mail: qiang.zhang@ciac.ac.cn

2023-08-04 收稿, 2023-09-18 修回, 2023-09-19 接受, 2023-09-20 网络版发表

国家自然科学基金(22377122, U22A20183)和吉林省科技研发计划(20230204107YY, 20210509036RQ)资助

摘要 脑科学研究是当今自然科学面临的一项重要挑战. 大脑是人体的神经枢纽, 控制着人体的各项生理活动. 脑神经信号监测与调控技术能够建立大脑与外部设备之间的信息连接通路, 从而实现对大脑中信息的读取以及对脑活动的控制, 因此在疾病诊疗、军事、教育、娱乐等领域具有广阔的发展和应用前景. 尽管目前脑神经信号监测与调控技术已经取得一定成果, 但对于侵入式脑信号监测与调控技术的研究仍处于起步阶段. 本文简要介绍脑神经信号监测与调控技术的基本原理, 从信号获取、调控手段和电极制备等关键技术角度阐述侵入式脑信号监测与调控技术的国内外研究现状, 讨论其面临的信号质量、调控准确性和生物安全等方面的挑战. 最后, 展望该技术在脑机接口等前沿领域中的应用前景.

关键词 脑机接口, 脑神经信号监测, 神经调控, 侵入式电极, 神经电极

人类的大脑是极为复杂的生物组织, 在约1.3 L的体积内, 数十亿个神经元通过数千万亿突触相互交流^[1]. 这些神经元占大脑中细胞数量的约50%, 另一半是不带电的胶质细胞, 包括星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞^[2]. 复杂的大脑结构使以破解大脑运行机制和认知功能为主要任务的脑科学研究成为前沿科学领域最具挑战性的研究课题. 研究脑科学既是人类认识自然和了解人类起源的关键, 也是研究脑疾病诊断与治疗的重要途径. 阿尔茨海默病、帕金森综合征、脑卒中、癫痫、睡眠功能障碍等脑疾病, 发病机制复杂、缺少有效治疗方法, 对人类身体健康和生活质量造成严重威胁, 已经成为世界性公共卫生问题^[3]. 目前, 脑信号监测与调控技术已经在脑疾病诊疗中崭露头角, 而其中侵入式脑信号监测与调控方法由于更高的时空分辨率和信噪比, 使其具有更广阔的研

究前景. 本文简要介绍脑神经信号监测与调控技术的基本原理和侵入式神经电极的研究现状, 并展望该项技术未来的研究方向和应用前景.

1 脑神经信号监测

脑神经信号包含神经电信号以及代谢和血氧等非电活动. 获取脑电信号的方式包括神经电极、功能核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、近红外光谱、钙成像和电压成像等. 其中, 神经电极是最常用的脑电信号获取方式, 可用于监测头皮脑电(electroencephalogram, EEG)、皮层脑电(electrocorticogram, ECoG)、局部场电位(local field potentials, LFP)和神经元锋电位(Spike)等信号. 尽管这些脑电信号具有不同的时空尺度和信号特征, 但是它们同属于胞外信号, 因此产生的原理相同, 即由一定体积的脑组

引用格式: 梁全铎, 张强. 侵入式脑神经信号监测与调控技术研究进展. 科学通报, 2023, 68: 4782–4792

Liang Q D, Zhang Q. Recent progress in brain signal monitoring and neuromodulation technologies (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 4782–4792, doi: [10.1360/TB-2023-0798](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0798)

织内的所有活动细胞产生的电流叠加而成。在大脑中细胞外的指定位置具有相对于参考电势的电势 V_e ，通过具有高时空分辨率的电极来检测两个不同位置之间 V_e 的差异，获得一定区域内的脑信号。由于检测电极放置在细胞外，这些检测方法也被称为细胞外记录技术^[4]。脑信号监测中最为关键的部件是连接脑神经和电子设备的接口器件，即神经电极。神经电极不仅在记录电位时起到非常关键的作用，还能作为调节神经活动的重要工具。通过不同采集技术记录的脑信号具有不同时空尺度，如图1所示。

脑神经电信号的监测方法分为非侵入式和侵入式两类。非侵入式监测不需要损伤颅骨和头皮，所获取的最典型的信号是EEG。EEG监测是研究大脑电生理活动开始最早、应用最广泛的方法之一，信号通常由置于头皮表面的接触式电极采集。EEG信号具有风险小、成本低、操作简单等优点，目前已成功应用于运动功能障碍患者的恢复、机器人控制等多个领域。然而，由于记录电极与神经元之间各种软硬组织(皮肤、颅骨、软组织等)的阻隔，导致信号的损耗和失真、时空分辨率下降，存在信噪比低、解码困难等问题，因此在发展中遇到了瓶颈。与非侵入式相比，侵入式的监测方法通过开颅手术将神经电极贴附于大脑皮层表面或插入大脑皮层中，使神经电极与神经元直接接触。尽管使用侵入式电极会面临生物相容性、开颅手术风险性、电极稳固性和长期使用耐久性问题，但缩短神经电极与信号源的距离能够使脑信号监测的时空分辨率和信噪比显著提升^[5]。因此，侵入式电极研究难度更高，但研究潜力更大^[6]。ECoG、LFP和Spike信号的采集均需要采用侵入式的检测方法实现。ECoG通过将电极放置在脑膜下采集皮层或其他脑组织的电活动，时间和空间分辨率分别可达到约5 ms和1 cm^[7]，远高于传统的EEG方法。即使整合EEG和fMRI分析技术将头皮脑电映射到大脑皮层中，其时空分辨率也无法达到ECoG的水平^[8,9]。LFP和Spike通过将电极插入大脑中以探测更深位置的脑电活动，可以通过处理从细胞外空间记录的宽带神经信号并提取不同的频带获得。LFP反映了来自多个神经元的集体跨膜电流，以及来自单个神经元持续时间为毫秒级的锋电位。LFP在协调大脑不同区域的活动中发挥关键作用，并通过与全局节律的相位锁定，使单个神经元的活动与神经网络的活动同步^[4]。例如，在海马体和一些皮层区域发现了 θ 节律(4~8 Hz)以及神经元对 θ 波的锁相放电，这可能是神经元参与调

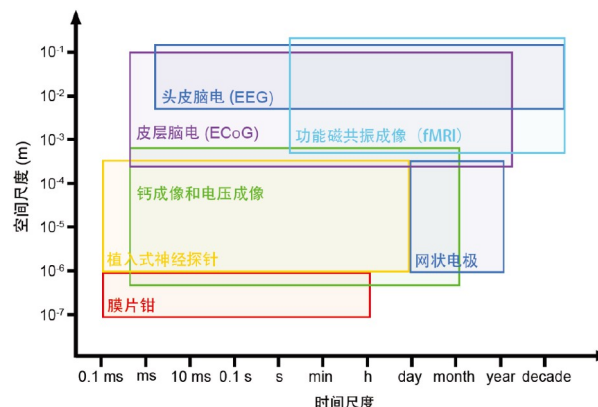


图1 脑电信号采集技术及其监测信号的时空尺度

Figure 1 Brain signal acquisition technologies and their spatiotemporal scale

控大脑复杂过程和功能的潜在机制^[10]。单个神经元代表神经系统的结构和功能单元，其时空分辨活动是理解大脑内部工作的关键。LFP和Spike通常同时存在于信号的原始记录中，可以通过傅里叶变换将其转换为频谱图进行分析。LFP的频率通常小于100 Hz，而Spike的频率通常大于250 Hz^[11]，因此，可以通过应用模拟或数字滤波器分离。随着微电极技术的进步、大脑电场和磁场的高密度记录以及新型时间分辨光谱方法的出现，人们对于大脑中的高频电位信号所携带信息的理解逐步加深^[12]，这些新的发展不仅使人们对神经网络活动和认知行为之间关系的了解更加深入，也有利于人们进一步探索脑疾病的病理机制。

侵入式神经记录电极技术在LFP和Spike的检测中起到至关重要的作用，对神经科学的发展做出了重大贡献。神经记录电极技术的发展历程如图2所示。1957年，Hubel制造了尖端直径为亚微米级别的锋利的钨电极并将其用于猫大脑细胞外动作电位的记录，迈出了神经电极检测哺乳动物大脑中微小的神经元和轴突电位的重要一步^[13]。钨电极的发明在神经科学和神经工程领域都产生了深远的影响。尽管如此，自钨丝电极发明以来使用的常规电极与两个多世纪前使用的原始电极本质上没有区别：它们使用的电极数量有限，在刚性电极材料和柔软的神经组织之间建立非生物界面，并且检测和调节神经活动的能力都十分有限。细胞外电极提供的信息不同于单个神经元的细胞内膜片钳记录，它可以记录附近多个神经元(通常在约140 μ m的距离内)的Spike。当来自多个神经元的信号重叠最小时，在同一电极记录的Spike可以在时间上被分解并分配给单

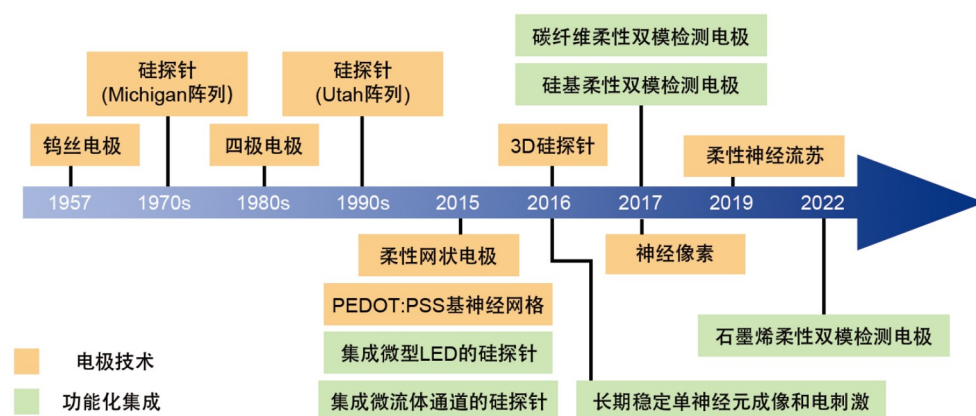


图2 侵入式神经记录电极的发展历程

Figure 2 The development history of invasive neural electrodes

个神经元,而当来自多个神经元的Spike无法被分解时,则需要考虑减少Spike的持续时间并延长Spike之间的间隔以减少或消除信号重叠^[14]。此外,提升电极的数量也是一项解决方案。例如,四极电极(Tetrode)和高密度Michigan阵列的出现,进一步促进了Spike的分离和单个神经元的分配^[14,15]。在过去10年中,出现的许多新电极技术能够更精确、更详细、更长期地记录神经元群体的活动。了解大脑功能以及神经活动对于可以同时监测的单个神经元的数量具有极高的要求,这也意味着需要在同一个神经探针中以最小的空间放置大量记录位点,对电极进行空间整合成为了一项推动新电极技术发展的难点。随着半导体工业制造能力的进步,神经电极的空间分辨率获得了极大的提升。使用半导体行业的制造技术,可以很容易地在数量上和密度上扩大Michigan型硅探针中记录位点的分布和集成^[16]。例如,互补金属氧化物半导体(complementary metal oxide semiconductor, CMOS)技术取得的最新进展,可将记录电极与电路集成在同一硅探针中。基于CMOS的Michigan型硅电极,包括“Neuropixels”^[17]、“NeuroSeeker”^[18]和3D硅探针^[19]已经在大规模神经记录方面取得进展。

实现长期稳定的信号记录是侵入式电极技术发展的重要目标。大脑是一个动态系统,在从单个神经元动作电位的毫秒级到学习和形成长期记忆长达数月甚至数年的多个时间尺度上,表现出神经元活动和联系的持续变化^[20]。因此,通过植入探针技术从单神经元水平了解关键认知过程和大脑功能的时间依赖性进程,需要不断延长稳定神经记录的持续时间,这意味着神经探

针技术需要实现长期稳定的神经界面,并且尽量降低其对脑组织中神经元和非神经元细胞的内源性分布和密度的干扰。传统神经探针和神经组织的机械性能匹配极差,导致相对微移动、慢性免疫反应以及探针界面上神经元和神经胶质细胞的分布显著改变,最终导致神经元活动记录的稳定性下降^[21]。因此,近年来很多研究人员专注于开发低模量和具有复杂结构的探针技术。例如,Zhao等人^[22]使用光刻技术将超薄可分离聚合物集成在网状电子器件上,结合独特的聚合物锚定器和可释放水分的结构,网状电子器件能够被精确、微创地输送到大脑。这种植入方法使网状器件能够存在于多个细胞密集的大脑区域,并能与神经网络形成无缝交织的结构,可以防止探针漂移,从而高度稳定地记录多个脑区的神经活动,在长达一年的植入过程中没有出现免疫反应和神经元损伤。张强团队^[23]使用微凝胶改性的离子导电水凝胶制备神经电极,由于水凝胶具有低模量和高拉伸率,极大地提升了神经信号记录的稳定性。Won等人^[24]使用由聚氨酯纤维作为核心和外壳金纳米颗粒组成的导电网络制备神经探针,还原性聚氨酯吸收金离子并将其转化为金纳米颗粒,利用渗透压控制金离子在聚合物网络中的分布。所开发的纤维具有优异的电学性能和低杨氏模量,在4个月内表现出稳定的电生理信号记录能力。

深入了解神经活动、大脑功能和行为之间的关系,对阐明大脑内部的工作机制十分重要。研究神经网络中的因果关系需要解析神经回路,通过电刺激、光遗传学和/或药理学方法进行刺激同时记录神经信号。神经回路的研究推动了多功能神经探针的发展。多功能

探针需要将电刺激电极、发光二极管、光纤、微流体通道等结构集成在神经记录探针的现有结构中,这也使多功能集成成为了侵入式神经电极技术发展的第三项重点和难点^[25,26]。解决上述3个难点是当前电极技术发展的首要任务。解决上述难点之后,神经电极将实现高空间集成(同时记录大量神经元)、单神经元水平的长期稳定记录和多功能集成(神经记录与调控同步进行),推动脑科学的发展走向新的阶段。

2 侵入式神经调控技术

神经系统通过神经网络中复杂的动作电位模式控制身体过程。通过在相互连接的细胞、轴突、树突和突触之间复杂的化学和电信号传导来处理各种感觉刺激^[27]。因此,对神经元群体和神经网络进行人工刺激被认为是神经科学研究和临床应用的重要工具。神经刺激和调控的本质是通过调控不同类型的离子通道改变神经元的膜电位,调控其功能状态并控制神经递质的释放,从而在宏观上调控神经网络^[28]。为了实时获取神经调控过程中的神经活动和生理状态,往往需要将神经记录功能与神经调控技术相结合,因此,同时具备神经记录和神经调控能力的侵入式电极技术近年来受到广泛研究。侵入式神经调控的方式有多种,包括药物调控、电刺激、热刺激、光遗传学和化学遗传学等。

药理学技术是目前最成熟的细胞特异性神经调控手段。神经调控药物已在医学上被广泛应用于调节神经活动和治疗神经疾病。药物通常通过静脉和口服输注,由于存在血脑屏障,靶向到达大脑区域的能力有限^[29]。例如, γ -氨基丁酸作为中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,可以调节突触传递、促进神经元发育,以及治疗抑郁和失眠^[30],但是在初级运动皮层等其他大脑区域, γ -氨基丁酸受体收到刺激时则会使运动能力下降^[31]。此外,神经调节药物进入血液中可能会产生副作用,对重要的生理功能,如记忆和学习等,产生不良影响^[32]。将药物直接注入大脑指定区域是药物调控最有效方法,通常利用微流体系统实现。微流体系统具有药物存储器、泵和流体探针。可编程的微泵可以提升神经调控的时间分辨率,使用柔性材料还可以延长使用寿命^[33,34]。Sharma等人^[35]将硅基神经探针、微流体通道和光纤集成于一个微小组件中开发了一种多功能光电极。其中,微流体通道宽11 μm ,锥形探针上有32个直径30 μm 的记录电极。微流体通道、电极和光纤的尺寸和位置可以根据体内应用精确调整。多功能光

电极总重量仅为0.97 g,能同时满足药物输送、光学刺激和神经记录的慢性体内实验。与传统的多步骤手术相比,使用多功能光电极能够实现更高的空间特异性,同时最大限度地减少组织损伤(图3(a))。微流体系统在存储安全性、时空分辨率、药物重新填充等方面仍面临挑战。此外,这项技术不能记录神经活动,无法揭示药物调节的作用。基于刚性材料的多功能探针可以同时完成信号采集和药物递送,但刚性探针会导致慢性炎症反应。例如,小胶质细胞和神经胶质细胞的包裹可能导致信号降解,甚至产生瘢痕。与刚性探针相比,使用柔性的聚合物基底,如聚酰亚胺和聚二甲基硅氧烷等,可以形成更柔顺的探针/脑组织界面,从而提高长期稳定性。Vomero等人^[36]制造了两种头发大小但横截面积不同的聚酰亚胺基柔性皮质内阵列。比较两种阵列在大鼠体内引发慢性组织反应的情况,发现界面应力在长期信号记录中起到关键作用,相比之下设备的尺寸大小对炎症产生的影响较小。近年来,化学遗传学在神经调控领域受到广泛的关注。通过改造细胞中的受体,使其具有药理学敏感性,可以根据需要对这些基因修饰的受体进行选择性地激活,从而通过注射或口服药物在受体表达部位诱导生物效应^[37]。由于涉及基因相关的伦理问题,化学遗传学的研究和应用都受到限制。但是由于其具有出色的选择性,能够避免无关蛋白质的表达,并且不需要将装置植入体内,仍然为治疗癫痫等疾病提供了选择^[38]。

电刺激是神经调控中最早被研究的方法之一,已在临床治疗中得到广泛应用,如恢复感觉和运动功能等^[39]。在电刺激过程中,电脉冲通过电极作用于大脑中的目标区域。电刺激可以通过非法拉第反应或法拉第反应在电极/神经界面诱导电荷重新分布,使神经元的去极化或超极化。电极的刺激效率由其在刺激电极表面不引起任何不可逆化学反应的情况下,可以注入脑组织的电荷量,即电荷注入容量(charge injection capacity, CIC)决定。通过在刺激电极上涂覆多孔纳米材料(如Pt^[40]、Au^[41]、石墨烯^[42]等)提高其比表面积或使用导电聚合物,如聚乙撑二氧噻吩(poly(3,4-ethylenedioxythiophene), PEDOT)涂层可提升CIC。Carli等人^[43]使用全氟磺酸树脂(Nafion)取代常用的聚苯乙烯磺酸盐(poly(styrenesulfonate), PSS)作为导电聚合物PEDOT的反离子,并将复合的PEDOT:Nafion沉积在柔性微电极阵列上,如图3(b)所示。该电极在小鼠模型中的在体记录能力与PEDOT:PSS对照组电极相当,表现出较高的信噪比,但是在电刺激过程中表

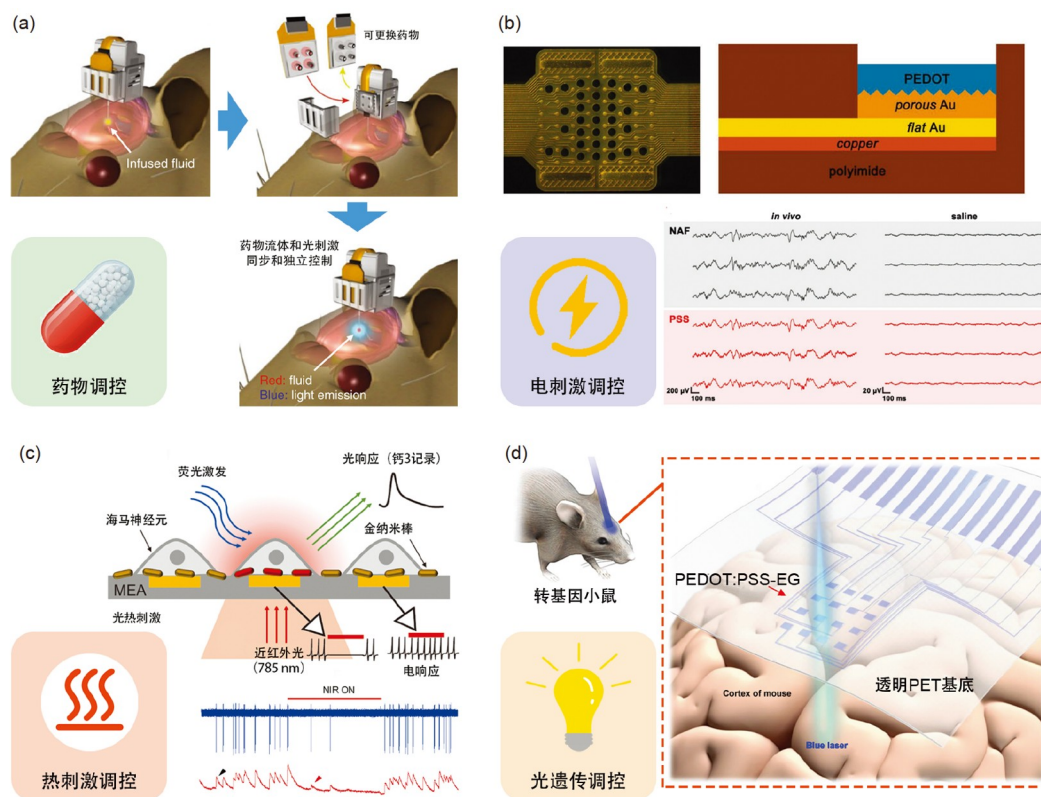


图3 神经调控方法。(a) 可同时进行药物递送、光刺激和神经记录的多功能光电极^[35]。(b) 用于神经信号监测与调控的PEDOT:Nafion复合微电极阵列, 与PEDOT:PSS对照组相比CIC显著提升^[43]。Copyright © 2019 Wiley-VCH。(c) 金纳米棒复合微电极阵列用于热刺激神经调控^[54]。Copyright © 2022 Elsevier。(d) 柔性透明导电水凝胶电极具有记录脑神经信号和动物行为光遗传调控的能力, 并且几乎没有光电伪影产生^[70]。Copyright © 2023 Wiley-VCH

Figure 3 Neuromodulation methods. (a) A multifunctional optrode that can simultaneously perform drug delivery, optical stimulation and neural recording^[35]; (b) PEDOT:Nafion composite microelectrode array for neural signal monitoring and modulation, CIC significantly increased compared with PEDOT:PSS control group^[43]. Copyright © 2019 Wiley-VCH. (c) Gold nanorod composite microelectrode array for neuromodulation by thermal stimulation^[54]. Copyright © 2022 Elsevier. (d) Flexible transparent conductive hydrogel electrode has the ability of recording brain neural signals and optogenetic modulation of animal behaviors with almost no photoelectric artifacts^[70]. Copyright © 2023 Wiley-VCH

现出很小的极化, 从而使其CIC比对照组电极高约80%。尽管电刺激可以有效地调节神经活动, 但仍有以下几项挑战亟待解决: (1) 电刺激会产生电伪影, 且伪影的信号强度远高于记录的动作电位; (2) 电刺激神经调控在细胞类型选择、调控区域以及靶向治疗效果方面具有局限性^[44]; (3) 重复刺激时, 电极可能发生不可逆的化学反应, 导致刺激效率降低; (4) 长期植入可能产生瘢痕组织, 引起接触界面性能改变, 影响所需的电刺激参数^[45]; (5) 焦耳加热对目标组织的非预期影响可能导致并发症^[46]。

热刺激作为神经调控的常用方法, 已被研究用于治疗神经病理性疼痛、癫痫和周围神经病变等疾病^[47~49]。目前认为热刺激神经调控的两种潜在机制分别是热敏瞬时受体电位离子通道和温度诱导细胞膜电容变化^[50,51]。热能的传递方式一般为目标组织直接吸

收或通过光热材料间接吸收^[52,53]。在已经提出的外源性光吸收材料中, 金纳米粒子在生物相容性、靶向性和近红外感光性方面具有优势。Jung和Nam^[54]在包覆金纳米棒的微电极阵列上培养海马神经元并照射近红外激光, 如图3(c)所示。通过细胞外记录和钙成像测量单细胞分辨率下的神经元反应, 近红外照射期间神经尖峰减少, 表明光热刺激产生了神经抑制效果。对组织的热损伤是热刺激调控面临的主要问题, 尤其是神经抑制时需要更高的温度和更慢、更分散的加热^[55]。因此, 为了避免细胞的损伤, 无论采用什么方法, 都必须严格控制热刺激的剂量^[28]。

近年来, 光遗传学得到快速发展, 并被广泛用于研究疾病背后的神经回路和疾病的治疗^[56]。光遗传学由调节特定细胞功能的光响应蛋白、用于将编码光响应蛋白的转基因递送到靶细胞群体的载体以及用于递送

有效剂量和合适波长的光的装置组成。与电刺激等经典的调控技术相比,光遗传学调控最显著的优点在于其利用基因靶向,可以对特定类型细胞进行特异性刺激或抑制,从而可以研究单一因素对整个神经回路的影响。2005年,Boyden等人^[57]报道了利用慢病毒基因递送到哺乳动物神经元中成功转染和表达功能性通道视紫红质(ChR)。随后视蛋白和许多可被光激活的蛋白质相继被发现,并且数量还在不断上升。光响应蛋白上的特定结构域可以对光做出响应,并触发多种蛋白质间的相互作用,从而为细胞内信号提供精确的时空调控。使用病毒载体是编码蛋白基因的主要方式,包括慢病毒和腺相关病毒等。触发光敏蛋白响应需要向细胞照射波长与光敏蛋白激发波长重叠的光。光遗传学中通常使用蓝色或琥珀色光谱带中的可见光。由于可见光并不能深入生物组织,在体内,光源通常由插入组织的光纤或微型LED提供^[58-60]。相比之下,红光和近红外光的吸收率较低,比蓝光和绿光更加深入脑组织^[61]。然而,对远红光和近红外光高度敏感的视蛋白变体尚未得到有效的改造,这限制了大脑深层神经元的精确调节。使用近红外光,然后将其转换为可见光可解决这一挑战。为此,研究人员开发了上转换纳米颗粒,这是一类可以将低能激光刺激转化为高能发光的纳米材料^[62]。Liu等人^[63]使用三色上转换纳米颗粒进行了近红外(near-infrared, NIR)多色光遗传学实验。通过切换激发波长调节上转换纳米颗粒发射蓝色、绿色和红色光,以匹配3种光敏蛋白的激发波长,从而选择性激活3种不同的神经元群体,这为多色光遗传学开辟了可能性。

发展能够同时记录和调控神经活动的多功能神经探针是光遗传学实际应用中面临的一项挑战,尤其是提升神经探针/组织的机械匹配性、减小器件尺寸以减少炎症反应,从而提高生物相容性和长期记录能力。Shin等人^[64]将用于光刺激的光波导、用于药物递送的微流体通道和用于记录神经电信号的微电极阵列集成,研制了一种多功能微机电系统(micro-electro-mechanical system, MEMS)神经探针。与之前报道的其他多功能探针相比,横截面积缩小60%~80%,引起的组织损伤显著降低^[65,66]。Park等人^[26]在柔软的水凝胶基质中集成微尺度聚合物纤维,开发了一种多功能探针,能够长期记录神经活动并将光和化学物质注入小鼠大脑。干燥水凝胶和完全水合水凝胶之间弹性模量的3个数量级差异决定了探针的自适应弯曲刚度,使其能够直接插入大脑深处,同时最大限度地减少植入后微运动造成

的脑组织损伤。该装置在植入后6个月内具有极小的异物反应,并成功实现了对神经回路的电生理、光遗传学和行为研究。

光遗传应用中的另一项挑战是降低或消除光电伪影。光电伪影是电极材料暴露在光照下时由于光电效应产生的电压或电流,会严重影响采集的脑电信号并对信号的解读造成困难^[67]。Shen等人^[68]开发了一种集成多个电磁屏蔽层的低噪声双面光电管来降低伪影的影响。电磁屏蔽层在微电极和LED中间以减少信号串扰,使刺激伪影显著减少。此外,可以通过减小电压差和增加驱动LED脉冲电压的上升/下降时间,使刺激伪影进一步减少。Guo等人^[69]开发了由聚乙二醇封装光纤和铂黑/PEDOT-氧化石墨烯(GO)修饰聚酰亚胺微电极的柔性神经探针,高比面积的GO层显著提升了微电极电化学性能,铂黑作为键合层提升了微电极的机械和电化学稳定性。使用聚酰亚胺替代硅作为基底,可减少光电伪影的产生。Cho等人^[70]使用柔性导电聚合PEDOT:PSS作为电极制备了高导电性的透明微电极阵列,如图3(d)所示,由于没有使用金属,没有伪影产生。张强团队^[71]使用柔性的透明导电水凝胶作为神经电极实现了长期稳定的神经信号监测和光遗传调控,不仅没有光电伪影产生,还极大地提升了电极的稳定性和生物相容性;通过光遗传神经调控技术,实现了对大鼠肢体行为的控制。光遗传学逐渐成熟并成为最先进的神经调控技术之一,这项技术的突破使我们解决了许多过去无法想象的难题。在未来,通过提高我们对脑科学与神经系统的理解,光遗传学将会开发出更大的应用空间,并且有望在神经科学和工程领域,包括神经电路的光电生理研究、推进神经疾病的治疗和未来生物电子药物的开发中发挥重要作用。

3 侵入式脑信号监测与神经调控技术的应用

脑信号监测最初只是为了研究人对心理刺激的反应而进行的试验。随着技术的发展,脑信号监测技术在临床医学、神经科学和心理学等领域获得越来越广泛的应用。随着计算机科学的发展、算法的成熟,以及大脑信息解码水平的提高,人们可以从脑信号中获得越来越多的信息。利用脑信号监测可以直观地获取大脑的神经生理状态,进而实现生理或病理状态的监测和预警,包括疲劳监测、发病预警、麻醉深度监测等。在神经类疾病,如癫痫等发作之前及时预警,可以提前通过药物控制发作,为治疗准备提供更多时间,极大提

升患者的存活率^[72]。麻醉深度监测有利于控制麻药剂量,避免全麻患者意外惊醒或过量导致医疗事故^[73]。Rimbert等人^[74]提出了一种用于监测全麻期间意外意识的被动脑机接口,研究表明,正中神经刺激产生去同步和同步受到运动意图的影响,证明了这种脑机接口的可行性。由于在产生麻醉期间意外意识时患者试图通过移动以提醒医护人员却无法移动,这种脑机接口具有很好的应用价值。疲劳监测对一些需要注意力集中的工作具有重要的意义,如对驾驶员,疲劳和注意力不集中可能导致严重的安全事故。Zhu等人^[75]验证了使用可穿戴脑机接口设备进行车辆驾驶员困倦预警的可行性。采用脑机接口对困倦和清醒驾驶模拟环境中的EEG信号进行监测和采集,然后对神经网络进行训练,对脑电信号进行分类。最后,预警策略模块在车辆驾驶员被判断为困倦时成功发出警报。脑信号监测的应用主要围绕在生理状态的监测和提示,由于仅能从大脑获取信息而不能向大脑传递信息,脑信号监测的应用发展具有局限性。

神经调控技术最初用于研究神经回路。脑信号监测与调控作为大脑与外部设备连接传递信息的主要手段,其发展极大推动了脑科学研究的进步,并且直接推动了脑机接口(brain-computer interface, BCI)这一前沿技术领域的发展^[76]。与神经电极技术相对应,脑机接口也可分类为侵入式脑机接口和非侵入式脑机接口。侵入式脑机接口由于具有时空分辨率和调控精确度等方面的优势,展现出了广阔的应用价值。由Miguel Nicolelis实验室开发的脑机接口是最早的侵入式脑机接口系统之一^[77]。在这项研究中,大鼠按下杠杆取水的神经元信号被转化为电信号用于控制机械手臂。2006年, Hochberg等人^[78]完成了首例人类大脑运动皮层脑机接口设备植入手术,并且实现了瘫痪患者对“神经光标”的意念控制。2008年, Velliste等人^[79]通过安装脑机接口使猕猴可以通过运动皮层活动控制机械手臂并完成进食,首次实现了脑机接口控制设备与物理环境的互动。2021年, Willett等人^[80]开发的皮层内脑机接口可以将尝试的手写动作实时翻译成文本,帮助因脊髓损伤而导致手部瘫痪的使用者实现了高速准确的“意念打字”。马斯克的脑机接口公司Neuralink展示了一只植入脑机接口设备的猴子通过“意念”控制游戏,引起巨大反响。

在医学领域,脑机接口可用于辅助治疗脑出血、脑卒中、脑外伤等导致的肢体控制障碍,提升患者生活品质。这类脑机接口可分为辅助型脑机接口和康复

型脑机接口。辅助型脑机接口主要用于获取大脑意图,帮助患者使用脑控假肢和轮椅等辅助性工具。康复型脑机接口可用于脑卒中肢体运动功能障碍的康复训练,也可用于肌无力和脊髓损伤等疾病的恢复。由于中枢神经系统具有可塑性,通过脑机接口向大脑提供反馈刺激,可以增强神经元突触之间的联系,在一定程度上实现神经的修复。脑机接口技术还可应用于抑郁症、焦虑症等精神疾病治疗,从脑神经信号中提取情感信息,通过算法提取特征信号,实现多种情绪的判断分析。通过神经调控以及基于脑机接口的神经反馈,训练将在精神类疾病的研究和治疗中发挥积极作用。

除了医疗健康领域之外,脑机接口在其他领域也具有广泛的应用前景。在娱乐游戏领域,脑机接口可以作为控制器。玩家能够将脑信号转化为游戏指令,实现用“意念”玩游戏,不仅能够提升娱乐性,还可以提升肢体障碍玩家的游戏体验。还可以将脑机接口与虚拟现实技术相结合,使用户获得身临其境的虚拟体验^[81]。为游戏市场开发的紧凑型无线脑机接口耳机灵活、可移动、易于安装,并且价格低廉,具有推广的可行性。尽管在精度上不如医疗领域使用的脑机接口设备,但对游戏开发商已经足够实用。将一些脑机接口设备与传感器相结合,还可以检测面部表情等更加丰富的信号,进一步提升娱乐应用程序的丰富性^[82]。

在教育领域,脑机接口主要用于学习状态实时识别。通过采集典型学习情境下学员的神经生理活动,结合机器学习等方法对注意力水平和脑力负荷等状态进行定量分析,以提供个性化学习反馈。Chen和Wang^[83]建立了基于脑机接口的注意力检测和预警系统,发现使用该系统能够显著提升学生的学习表现。Kuo等人^[84]设计的基于脑机接口的提升注意力的英语听力学习系统,能够检测学生在学习中是否有走神的情况。利用脑机接口技术还能开展认知能力提升训练。研究表明,神经反馈在治疗多动症、缓解数学焦虑等方面都具有应用前景^[85,86]。此外,脑机接口技术可以帮助特殊教育的学习者增强甚至重建缺失的感官功能,通过操控感官和肢体的辅助设备提高学习效率,从而顺利完成学习任务。目前脑机接口在教育领域的应用仍处于起步阶段,存在诸多问题亟待解决。在日常生活领域,脑机接口既可以作为遥控器,帮助人们实现用“意念”控制智能家电和智能机器人,也能作为警报器帮助人们消除安全隐患。脑机接口技术还可以与通信技术结合,开发无人驾驶汽车。随着技术的发展,脑机接口会

深入到人们日常生活的方方面面。在未来, 基于脑接机口的脑-脑互联有望成为更加前沿的研究和应用方向。

4 结论与展望

脑信号监测与调控技术从最初对脑信息简单地读取到对复杂神经回路的研究, 从对低层次的运动和感知功能的探索到高级的记忆、语言、决策等认知功能的深入理解, 形成了一套全新的脑科学的研究方式。侵

入式脑信号监测与调控技术引发了神经性疾病基础研究的革命, 推动了侵入式脑机接口等前沿科学领域的创新, 同时也面临着技术和安全方面的挑战。侵入式脑信号监测与调控技术具有重大的科学意义和巨大应用前景。随着技术的进步和科学问题的解决, 该技术必将在医疗、教育、工业与军事等各个领域得到广泛应用, 推进人类对神经系统认识的进程, 产生巨大的经济和社会效益。

参考文献

- Chen R, Canales A, Anikeeva P. Neural recording and modulation technologies. *Nat Rev Mater*, 2017, 2: 16093
- Azevedo F A C, Carvalho L R B, Grinberg L T, et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol*, 2009, 513: 532–541
- Obidin N, Tasnim F, Dagdeviren C. The future of neuroimplantable devices: A materials science and regulatory perspective. *Adv Mater*, 2020, 32: 1901482
- Buzsáki G, Anastassiou C A, Koch C. The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 407–420
- Shen K, Chen O, Edmunds J L, et al. Translational opportunities and challenges of invasive electrodes for neural interfaces. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7: 424–442
- Waldert S. Invasive vs. non-invasive neuronal signals for brain-machine interfaces: Will one prevail? *Front Neurosci*, 2016, doi: 10.3389/fnins.2016.00295
- Asano E, Juhasz C, Shah A, et al. Origin and propagation of epileptic spasms delineated on electrocorticography. *Epilepsia*, 2005, 46: 1086–1097
- Stern Y, Neufeld M Y, Kipervasser S, et al. Source localization of temporal lobe epilepsy using PCA—LORETA analysis on ictal EEG recordings. *J Clin Neurophysiol*, 2009, 26: 109–116
- Cuspidi E R, Machado C, Virues T, et al. Source analysis of alpha rhythm reactivity using LORETA imaging with 64-channel EEG and individual MRI. *Clin EEG Neurosci*, 2009, 40: 150–156
- Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 2002, 33: 325–340
- Hong G, Lieber C M. Novel electrode technologies for neural recordings. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20: 330–345
- Bokil H, Andrews P, Kulkarni J E, et al. Chronux: A platform for analyzing neural signals. *J Neurosci Methods*, 2010, 192: 146–151
- Hubel D H. Tungsten microelectrode for recording from single units. *Science*, 1957, 125: 549–550
- Rossant C, Kadir S N, Goodman D F M, et al. Spike sorting for large, dense electrode arrays. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 634–641
- Harris K D, Henze D A, Csicsvari J, et al. Accuracy of tetrode spike separation as determined by simultaneous intracellular and extracellular measurements. *J Neurophysiol*, 2000, 84: 401–414
- Fiáth R, Beregszászi P, Horváth D, et al. Large-scale recording of thalamocortical circuits: *In vivo* electrophysiology with the two-dimensional electronic depth control silicon probe. *J Neurophysiol*, 2016, 116: 2312–2330
- Jun J J, Steinmetz N A, Siegle J H, et al. Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. *Nature*, 2017, 551: 232–236
- Raducanu B C, Yazicioglu R F, Lopez C M, et al. Time multiplexed active neural probe with 1356 parallel recording sites. *Sensors*, 2017, 17: 2388
- Rios G, Lubenov E V, Chi D, et al. Nanofabricated neural probes for dense 3-D recordings of brain activity. *Nano Lett*, 2016, 16: 6857–6862
- Herry C, Johansen J P. Encoding of fear learning and memory in distributed neuronal circuits. *Nat Neurosci*, 2014, 17: 1644–1654
- Chestek C A, Gilja V, Nuyujukian P, et al. Long-term stability of neural prosthetic control signals from silicon cortical arrays in rhesus macaque motor cortex. *J Neural Eng*, 2011, 8: 045005
- Zhao S, Tang X, Tian W, et al. Tracking neural activity from the same cells during the entire adult life of mice. *Nat Neurosci*, 2023, 26: 696–710
- Liang Q, Xia X, Sun X, et al. Highly stretchable hydrogels as wearable and implantable sensors for recording physiological and brain neural signals. *Adv Sci*, 2022, 9: 2201059
- Won C, Jeong U J, Lee S, et al. Mechanically tissue-like and highly conductive Au nanoparticles embedded elastomeric fiber electrodes of brain-machine interfaces for chronic *in vivo* brain neural recording. *Adv Funct Mater*, 2022, 32: 2205145
- Li H, Wang J, Fang Y. Recent developments in multifunctional neural probes for simultaneous neural recording and modulation. *Microsyst*

- Nanoeng, 2023, 9: 4
- 26 Park S, Yuk H, Zhao R, et al. Adaptive and multifunctional hydrogel hybrid probes for long-term sensing and modulation of neural activity. *Nat Commun*, 2021, 12: 3435
- 27 Bonelli R M, Cummings J L. Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosci*, 2007, 9: 141–151
- 28 Luan S, Williams I, Nikolic K, et al. Neuromodulation: Present and emerging methods. *Front Neuroeng*, 2014, 7: 27
- 29 Pardridge W M. Blood–brain barrier delivery. *Drug Discov Today*, 2007, 12: 54–61
- 30 Ngo D H, Vo T S. An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid. *Molecules*, 2019, 24: 2678
- 31 Kolasinski J, Hinson E L, Divanbeighi Zand A P, et al. The dynamics of cortical GABA in human motor learning. *J Physiol*, 2019, 597: 271–282
- 32 de Kinderen R J A, Evers S M A A, Rinkens R, et al. Side-effects of antiepileptic drugs: The economic burden. *Seizure*, 2014, 23: 184–190
- 33 Qazi R, Gomez A M, Castro D C, et al. Wireless optofluidic brain probes for chronic neuropharmacology and photostimulation. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3: 655–669
- 34 Zhang Y, Castro D C, Han Y, et al. Battery-free, lightweight, injectable microsystem for *in vivo* wireless pharmacology and optogenetics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 21427–21437
- 35 Sharma K, Jäckel Z, Schneider A, et al. Multifunctional optrode for opsin delivery, optical stimulation, and electrophysiological recordings in freely moving rats. *J Neural Eng*, 2021, 18: 066013
- 36 Vomero M, Ciarpella F, Zucchini E, et al. On the longevity of flexible neural interfaces: Establishing biostability of polyimide-based intracortical implants. *Biomaterials*, 2022, 281: 121372
- 37 Atasoy D, Sternson S M. Chemogenetic tools for causal cellular and neuronal biology. *Physiol Rev*, 2018, 98: 391–418
- 38 Lieb A, Weston M, Kullmann D M. Designer receptor technology for the treatment of epilepsy. *EBioMedicine*, 2019, 43: 641–649
- 39 Rahman M A, Tharu N S, Gustin S M, et al. Trans-spinal electrical stimulation therapy for functional rehabilitation after spinal cord injury: Review. *J Clin Med*, 2022, 11: 1550
- 40 Sunwoo S H, Han S I, Kang H, et al. Stretchable low-impedance nanocomposite comprised of Ag–Au Core–shell nanowires and Pt black for epicardial recording and stimulation. *Adv Mater Technol*, 2020, 5: 1900768
- 41 Chapman C A R, Wang L, Chen H, et al. Nanoporous gold biointerfaces: Modifying nanostructure to control neural cell coverage and enhance electrophysiological recording performance. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1604631
- 42 Wang K, Frewin C L, Esrafilzadeh D, et al. High-performance graphene-fiber-based neural recording microelectrodes. *Adv Mater*, 2019, 31: e1805867
- 43 Carli S, Bianchi M, Zucchini E, et al. Electrodeposited PEDOT:Nafion composite for neural recording and stimulation. *Adv Healthcare Mater*, 2019, 8: e1900765
- 44 Lozano A M, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: Current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 148–160
- 45 Lotti F, Ranieri F, Vadalà G, et al. Invasive intraneural interfaces: Foreign body reaction issues. *Front Neurosci*, 2017, 11: 497
- 46 Elwassif M M, Kong Q, Vazquez M, et al. Bio-heat transfer model of deep brain stimulation-induced temperature changes. *J Neural Eng*, 2006, 3: 306–315
- 47 Brito R, Sheth S, Mukherjee D, et al. TRPV1: A potential drug target for treating various diseases. *Cells*, 2014, 3: 517–545
- 48 Fernandes J, Vendramini E, Miranda A, et al. Design and performance assessment of a solid-state microcooler for thermal neuromodulation. *Micromachines*, 2018, 9: 47
- 49 Patapoutian A, Tate S, Woolf C J. Transient receptor potential channels: Targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 55–68
- 50 Peterson E J, Tyler D J. Motor neuron activation in peripheral nerves using infrared neural stimulation. *J Neural Eng*, 2014, 11: 016001
- 51 Duke A R, Jenkins M W, Lu H, et al. Transient and selective suppression of neural activity with infrared light. *Sci Rep*, 2013, 3: 2600
- 52 Lothet E H, Shaw K M, Lu H, et al. Selective inhibition of small-diameter axons using infrared light. *Sci Rep*, 2017, 7: 3275
- 53 Owen S F, Liu M H, Kreitzer A C. Thermal constraints on *in vivo* optogenetic manipulations. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1061–1065
- 54 Jung H, Nam Y. Optical recording of neural responses to gold-nanorod mediated photothermal neural inhibition. *J Neurosci Methods*, 2022, 373: 109564
- 55 Wells J, Kao C, Konrad P, et al. Biophysical mechanisms of transient optical stimulation of peripheral nerve. *Biophys J*, 2007, 93: 2567–2580
- 56 Bansal A, Shikha S, Zhang Y. Towards translational optogenetics. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7: 349–369
- 57 Boyden E S, Zhang F, Bamberg E, et al. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 1263–1268
- 58 Li L, Lu L, Ren Y, et al. Colocalized, bidirectional optogenetic modulations in freely behaving mice with a wireless dual-color optoelectronic probe. *Nat Commun*, 2022, 13: 839
- 59 Ward S, Riley C, Carey E M, et al. Electro-optical mechanically flexible coaxial microprobes for minimally invasive interfacing with intrinsic neural circuits. *Nat Commun*, 2022, 13: 3286

- 60 Wu Y, Wu M, Vázquez-Guardado A, et al. Wireless multi-lateral optofluidic microsystems for real-time programmable optogenetics and photopharmacology. [Nat Commun](#), 2022, 13: 5571
- 61 Poller W C, Downey J, Mooslechner A A, et al. Brain motor and fear circuits regulate leukocytes during acute stress. [Nature](#), 2022, 607: 578–584
- 62 Lin X, Sun T, Tang M, et al. 3D upconversion barcodes for combinatory wireless neuromodulation in behaving animals. [Adv Healthcare Mater](#), 2022, 11: e2200304
- 63 Liu X, Chen H, Wang Y, et al. Near-infrared manipulation of multiple neuronal populations via trichromatic upconversion. [Nat Commun](#), 2021, 12: 5662
- 64 Shin H, Son Y, Chae U, et al. Multifunctional multi-shank neural probe for investigating and modulating long-range neural circuits *in vivo*. [Nat Commun](#), 2019, 10: 3777
- 65 Park S, Guo Y, Jia X, et al. One-step optogenetics with multifunctional flexible polymer fibers. [Nat Neurosci](#), 2017, 20: 612–619
- 66 Jeong J W, McCall J G, Shin G, et al. Wireless optofluidic systems for programmable *in vivo* pharmacology and optogenetics. [Cell](#), 2015, 162: 662–674
- 67 Kozai T D Y, Vazquez A L. Photoelectric artefact from optogenetics and imaging on microelectrodes and bioelectronics: New challenges and opportunities. [J Mater Chem B](#), 2015, 3: 4965–4978
- 68 Shen J, Xu Y, Xiao Z, et al. Double-sided sapphire optrodes with conductive shielding layers to reduce optogenetic stimulation artifacts. [Micromachines](#), 2022, 13: 1836
- 69 Guo B, Fan Y, Wang M, et al. Flexible neural probes with electrochemical modified microelectrodes for artifact-free optogenetic applications. [Int J Mol Sci](#), 2021, 22: 11528
- 70 Cho Y U, Lee J Y, Jeong U J, et al. Ultra-low cost, facile fabrication of transparent neural electrode array for electrocorticography with photoelectric artifact-free optogenetics. [Adv Funct Mater](#), 2022, 32: 2105568
- 71 Liang Q, Shen Z, Sun X, et al. Electron conductive and transparent hydrogels for recording brain neural signals and neuromodulation. [Adv Mater](#), 2023, 35: 2211159
- 72 Muhammad Usman S, Khalid S, Bashir S. A deep learning based ensemble learning method for epileptic seizure prediction. [Comput Biol Med](#), 2021, 136: 104710
- 73 Rimbert S, Guerci P, Gayraud N, et al. Innovative Brain-Computer Interface based on motor cortex activity to detect accidental awareness during general anesthesia. In: 2019 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (SMC), 2019. 3931–3936
- 74 Rimbert S, Riff P, Gayraud N, et al. Median nerve stimulation based BCI: A new approach to detect intraoperative awareness during general anesthesia. [Front Neurosci](#), 2019, 13: 622
- 75 Zhu M, Chen J, Li H, et al. Vehicle driver drowsiness detection method using wearable EEG based on convolution neural network. [Neural Comput Applic](#), 2021, 33: 13965–13980
- 76 Wu D, Xu Y, Lu B. Transfer learning for EEG-based brain-computer interfaces: A review of progress made since 2016. [IEEE Trans Cogn Dev Syst](#), 2022, 14: 4–19
- 77 Chapin J K, Moxon K A, Markowitz R S, et al. Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. [Nat Neurosci](#), 1999, 2: 664–670
- 78 Hochberg L R, Serruya M D, Friehs G M, et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. [Nature](#), 2006, 442: 164–171
- 79 Velliste M, Perel S, Spalding M C, et al. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. [Nature](#), 2008, 453: 1098–1101
- 80 Willett F R, Avansino D T, Hochberg L R, et al. High-performance brain-to-text communication via handwriting. [Nature](#), 2021, 593: 249–254
- 81 Mahmood M, Kim N, Mahmood M, et al. VR-enabled portable brain-computer interfaces via wireless soft bioelectronics. [Biosens Bioelectron](#), 2022, 210: 114333
- 82 McMahan T, Parberry I, Parsons T D. Modality specific assessment of video game player's experience using the Emotiv. [Entertain Comput](#), 2015, 7: 1–6
- 83 Chen C M, Wang J Y. Effects of online synchronous instruction with an attention monitoring and alarm mechanism on sustained attention and learning performance. [Interact Learn Environ](#), 2018, 26: 427–443
- 84 Kuo Y C, Chu H C, Tsai M C. Effects of an integrated physiological signal-based attention-promoting and English listening system on students' learning performance and behavioral patterns. [Comput Hum Behav](#), 2017, 75: 218–227
- 85 Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, et al. Neurofeedback training in children with ADHD: 6-month follow-up of a randomised controlled trial. [Eur Child Adolesc Psychiatry](#), 2010, 19: 715–724
- 86 Verkijika S F, De Wet L. Using a brain-computer interface (BCI) in reducing math anxiety: Evidence from South Africa. [Comput Educat](#), 2015, 81: 113–122

Summary for “侵入式脑神经信号监测与调控技术研究进展”

Recent progress in brain signal monitoring and neuromodulation technologies

Quanduo Liang^{1,2} & Qiang Zhang^{1,2*}¹ Key Laboratory of Electroanalytical Chemistry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China;² School of Applied Chemistry and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China* Corresponding author, E-mail qiang.zhang@ciac.ac.cn

Brain science research is an important challenge in today's natural sciences. Over the past century, the main progress in brain science research was to understand the basic principles of neural information transmission and processing in neural networks. In recent years, with the development of new technologies in molecular biology and physiology, the molecular and cellular mechanisms of gene expression, neuronal differentiation, and neural connection formation during brain development have been revealed. Some neural circuits and electrical activity patterns related to brain functions have also been illuminated. Scientists are dedicated to conducting deeper research into brain science by establishing direct connections to the brain. The emergence of neural electrode technology allows to investigate and modulate large groups of neurons in different brain regions. Brain-computer interface (BCI) is a device that allows a direct communication path between the brain and external devices without relying on a conventional route (peripheral nerves, muscles, etc.). Brain neural signal monitoring and modulation technology is an important means of establishing information connection pathways between the brain and external devices, which plays an important role in signal acquisition and signal feedback in brain-computer interfaces. It is a cross-disciplinary technology, involving neuroscience, computer science, communication and information processing technology, artificial intelligence technology, etc. It shows broad development and application prospects, including disease diagnosis and treatment, science and education, military, education, entertainment, autonomous driving, industrial control, etc. To obtain higher spatiotemporal resolution and signal-to-noise ratio, it is necessary to promote invasive brain neural signal monitoring and modulation technology. Invasive electrodes usually face some issues such as biocompatibility, signal stability, and long-term durability, which inhibit their widespread applications in the real world. This paper briefly introduces the basic principles of brain neural signal monitoring and modulation technology, explains the research status of invasive brain neural signal monitoring and modulation technology from the perspective of key technologies such as signal acquisition, neuromodulation modalities, electrode preparation, and electrode structure design, and discusses challenges. Finally, we look forward to the application prospects of invasive brain neural signal monitoring and modulation technology in cutting-edge fields such as brain-computer interfaces.

brain-machine interfaces, brain signal monitoring, neuromodulation, implantable electrodes, neural electrodesdoi: [10.1360/TB-2023-0798](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0798)