

· 科学论坛 ·

## 多模态神经调控与检测技术研究进展\*

杜全生<sup>1</sup> 戴慧<sup>1</sup> 眭亚楠<sup>2</sup> 盛兴<sup>3\*\*</sup>

1. 国家自然科学基金委员会 交叉科学部, 北京 100085
2. 清华大学 航天航空学院, 神经调控国家工程研究中心, 北京 100084
3. 清华大学 电子工程系, 清华-IDG/麦戈文脑科学研究院, 北京 100084

**[摘要]** 脑科学被誉为人类自然科学“最后的前沿”, 如何精准理解与控制包括大脑在内的生物神经系统, 已成为多学科交叉的前沿和热点问题。本文基于“多模态神经调控与检测技术专题研讨会”的研讨成果, 从物理化学信号与神经信号相互作用机制、神经接口材料器件系统、神经成像方法、神经信号编码解码技术、临床医学应用等方面, 总结回顾了神经调控与检测技术相关研究领域的科学研究与技术进展, 以及未来多学科协同发展面临的机遇与挑战, 并探讨了重点领域和发展方向。

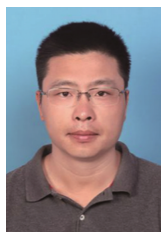
**[关键词]** 脑机接口; 多模态; 神经调控; 神经传感; 交叉科学

作为自然界持续进化的产物, 以人类大脑为代表的生物神经系统具备异常复杂而精密的结构和功能, 是基于有机体的高性能计算存储系统, 也是人工计算系统模仿和借鉴的对象。但是, 人类对大脑的理解非常有限, 脑科学的研究中存在大量的科学难题需要探索, 也被誉为人类科学“最后的前沿”。另一方面, 神经信号活动与生物体的本能感知运动以及高级情绪记忆等功能紧密联系, 同时也与神经系统障碍和疾病密切相关。开发新型材料、器件、算法与系统, 与神经系统形成交互界面, 并探索运用电、光、热、磁、力、声等物理信号, 以及基于离子、分子等化学信号的多模态方法, 实时、精确地检测或调控单个神经元、特定核团以及神经网络的活动, 对神经系统的结构和功能进行编码和解码, 对于深入理解大脑结构功能、研究神经疾病机制、诊断与治疗方法、实现高性能的人工智能系统等等, 都具有重要的作用, 已成为国内外研究者积极探索的前沿领域<sup>[1-3]</sup>。

随着全世界范围内各个国家与地区对脑科学研究的投入, 多模态神经调控与检测技术的研究近年来得到了迅猛的发展, 在未来也将迎来更多的机遇与挑战<sup>[4, 5]</sup>。在机理研究层面, 探索电、光、热、



盛兴 博士, 清华大学电子工程系副教授, 清华-IDG/麦戈文脑科学研究特聘研究员。美国光学学会会士 (Optica Fellow)。主要研究新型植入式光电子材料与器件, 用于神经信号调控与检测。承担多项国家自然科学基金课题。近年来以通讯作者身份在 *Nature Photonics*、*Nature Biomedical Engineering*、*Nature Communications*、*Science Advances*、*PNAS* 等杂志发表论文多篇。



杜全生 博士, 研究员, 国家自然科学基金委员会交叉科学部三处处长兼生命与健康项目主任。

磁、力、声等物理信号, 以及基于离子、分子的化学信号, 与生物分子、细胞、核团以及生物信号的基本相互作用关系, 并进行对离体和在体神经活动的调控与检测<sup>[6, 7]</sup>; 在材料器件层面, 优化生物材料与神经细胞、组织之间的界面, 发展生物体兼容的有机、无机及杂化材料与器件, 通过对其尺寸和力学结构的优化设计, 运用穿戴、植入等方式, 与生物系统进行

收稿日期: 2023-11-10; 修回日期: 2024-01-17

\* 本文根据“多模态神经调控与检测技术专题研讨会”内容整理。

\*\* 通信作者, Email: xingsheng@tsinghua.edu.cn

集成应用<sup>[8, 9]</sup>；在系统应用层面，优化植入和穿戴设备的供电、长期稳定性和生物兼容性，发展新型的无线能量与信号传输策略，神经编码解码技术<sup>[10-12]</sup>；在疾病诊疗层面，基于多模态信号新型的神经调控与检测技术，突破已广泛应用的人工耳蜗、脑起搏器、犹他记录电极等技术，在癫痫治疗、神经义肢、视觉假体、止痛等临床应用开辟新的应用方向，逐步开展验证<sup>[13, 14]</sup>。

在多模态神经调控与检测技术研究领域，近期国内外多个研究团队基于自身的学科背景(材料、化学、电子、力学、生物医学等)，取得了一系列优秀的研究成果。为了在基础科学研究层面寻求更多突破，同时促进多模态神经调控与检测技术转换和推广应用，该领域急需更多的跨领域学科交叉和国内外合作。基于此背景，由国家自然科学基金委员会交叉科学部科技活动项目资助，清华大学承办的“多模态神经调控与检测技术专题研讨会”，于 2023 年 8 月 17—18 日在北京召开。来自国内外高校和研究室的 20 余名报告专家，300 余名师生和交叉科学部相关工作人员参加研讨会。与会专家围绕物理化学信号与生物信号的相互作用和相关机制、生物材料与神经细胞和组织之间的界面问题、新型神经接口的材料器件与系统以及新的临床应用方向展开热烈讨论。专家们聚焦“如何精准理解与控制神经系统”这一核心科学问题，重点研讨了神经调控与检测相关研究领域的前沿进展、多学科协同发展面临的重大挑战，并结合我国研究现状提出解决问题的可行方案。

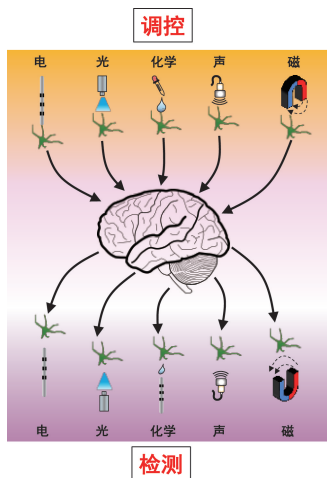


图 1 多模态神经调控与传感示意图

## 1 物理化学信号与神经信号的交互作用

生物体中，神经活动通过神经元之间的电信号和化学信号传递来产生，从而实现生物体感知、运动、认知和其他各种复杂的功能。神经活动的异常会导致功能的紊乱，并引发各种神经性疾病的发生和发展，例如：癫痫、帕金森、抑郁症等。通过外界的物理化学信号，可以影响和干预神经信号的产生与传递过程，从而调控神经活动。传统的物理调控手段主要依赖电学方法，通过有源植入物产生电场，改变神经元的兴奋性和抑制性，从而影响神经网络的功能。近年来，光、磁、热、力、声等物理场，也被通过运用有线或者无线的方式，作用于神经系统，调控神经活动模式。例如，光遗传学技术通过结合光学技术和基因编码技术在细胞上表达光敏离子通道蛋白，获得了用相应波长的光激活光敏离子通道的功能，可实现细胞特异性的精准神经调控。此外，基于光热、光电、光声和光电化学效应等的光诱导物理刺激也被用于非遗传学的无线化神经调节<sup>[15]</sup>。声学信号对神经系统的影响也被广泛报道，其中，一个有意思的例子是音乐与脑的交互作用，这在从分子通路到宏观行为层面都有相应的证据支持<sup>[16]</sup>，这为未来理解和改善认知行为提供了新的可能。

另一方面，神经活动的过程也伴随着各种物理化学信号的产生和传递，例如：细胞电活动、离子、化学递质等等。对这些信号进行精准、原位、实时、高时空分辨率的检测，对于解析神经活动、理解大脑的功能机制、疾病诊断等都具有重要意义。穿戴式和植入式微电极技术可以通过在不同部位采集颅外脑电图 (Electroencephalogram, EEG)、颅内脑电 (Electrocorticograph, ECoG)、局部场电位 (Local Field Potential, LFP)、动作电位 (Action Potential, AP or spike) 等信号，解析神经电活动的产生发放机制<sup>[17-20]</sup>。在电信号之外，神经活动的产生和传递也伴随着一系列化学信号的变化，包括：氧气、一氧化氮、离子(钙、钾、钠等)、神经递质(多巴胺、乙酰胆碱、五羟色胺等)等。这些化学信号与神经细胞的活动和健康状态有密切的关联，在神经系统中发挥关键作用。研究人员开发出表面改性的微电极，可以通过电化学的方式对这些化学信号进行原位检测<sup>[21, 22]</sup>。近年来，各种荧光分子和蛋白技术的发展，可以使研究者对各种化学分子进行特异性的标记，从而进行高灵敏和高选择性的检测和成像，例如：运用氧敏感的磷光分子染料，结合荧光记录的方

法,可对脑组织氧分压进行动态监测<sup>[23]</sup>;开发基于G蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptor, GPCR)的荧光探针,对多巴胺、乙酰胆碱、五羟色胺等多种神经递质进行特异性荧光标记和成像检测<sup>[24]</sup>。这些光学标记方法的开发,极大提升了神经化学信号检测的选择性、灵敏度和时空分辨率,对理解神经活动和功能有重要的意义。

理解物理化学信号与神经信号的交互机制,也推动了类脑器件和电路系统的发展。研究人员通过借鉴神经突触的结构和功能,开发出集成限域离子孔道的流体忆阻器件,可模拟神经元的记忆效应和电响应行为,具备低功耗和分子可调性,运用这种化学调控性质,实现了神经元化学信号—电信号转导过程的模拟<sup>[25]</sup>。

## 2 脑机接口材料与器件

光、电等物理信号在生物组织中的穿透能力有限,多数化学信号也只具有短程局域的传播能力,研究者需要开发理想的界面材料与神经系统进行融合和交互,对神经信号进行有效的读取和干预。在电学界面方面,传统的EEG信号采集到的神经活动信号较低。借助微纳加工工艺,基于金属、碳、有机聚合物等实现的高密度微电极阵列,可以通过植入式的手段,在生物大脑皮层及深层组织中读取高时空分辨率的神经电信号(如 ECoG、LFP 及 spike 等);同时,通过优化电极的尺寸、力学性质和表面修饰层等,提高植入电极的空间密度、记录准确性、生物安全性和长期稳定性等<sup>[18, 20, 22, 26]</sup>。另一方面,生物相容可降解材料的辅助可进一步提升电极的生物相容性并减少长期组织损伤<sup>[19]</sup>。类似的工艺策略也可被用于制备微纳尺度的电化学电极,用于神经递质的高精度原位监测<sup>[21]</sup>。植入式脑机接口电极的另一个发展方向是通过脑血管微创介入,借助血管支架辅助支撑使微电极贴附在脑血管内壁进行脑电信号采集,这种方式无需借助开颅手术,创伤较低<sup>[27]</sup>。该技术已在海外开展临床实验,尽管在信号精度,植入位置等方面还需要进一步探索优化,但在未来对于研究神经—血管耦合机制、探索脑疾病诊疗方面有巨大的潜力。

近年来,随着生物光学标记技术的进步,光学神经调控与检测,已成为特异性调控和检测神经活动的有效技术手段。通过开发基于硅、三五族等半导体材料的微纳薄膜光电器件,制备植入式的光电探针,结合荧光标记方法,在动物深层脑组织中动态检

测钙荧光、氧分压等信号,并探索其与神经电活动的耦合关系<sup>[23, 28]</sup>。另一方面,半导体材料的光电响应功能,也被探索用于非遗传学的光电神经调控策略,例如:基于单晶、多晶和多孔硅基半导体异质结构,共形贴附在神经组织表面,光照下产生电场,用于激活和抑制神经活动<sup>[29, 30]</sup>;此外,金颗粒修饰的二氧化钛纳米结构,具有优异的组织稳定性和生物相容性,以及良好的光电响应,被用于制备人工视网膜结构,在体进行视网膜的光电刺激和视觉修复<sup>[31]</sup>。

## 3 神经系统成像方法

运用基于光、磁、声等方式的成像技术,获取具有一定时间和空间分辨率的信息,可以对神经系统的结构和功能进行更全面的分析和理解。传统光学生物成像技术主要受到组织散射和吸收的影响,限制了其穿透深度和分辨率。双光子/多光子成像、光学相干层析成像、光声成像等方式,可在一定程度上克服穿透深度的限制。荧光显微光学切片断层成像(fluorescence Micro-optical Sectioning Tomography, fMOST)技术采用机械切片和光学逐层扫描结合的方式,可获取神经元的完整形态和在全脑层面上的3D连接图谱;结合人工智能算法,可大大提高对神经元追踪和形态划分的效率<sup>[32]</sup>。

在活体脑功能成像方面,随着基因编码的光学指示技术的发展,各种光敏蛋白可在细胞中特异性的表达,被用于对神经递质进行高选择性的成像。研究人员近期开发出基于GPCR的荧光探针,可对多巴胺、乙酰胆碱、五羟色胺等多种神经递质进行成像检测。例如,通过对光敏蛋白的优化,实现在红光波段响应的五羟色胺探针,与绿光波段响应的钙离子荧光蛋白结合,可在癫痫等病理状态下进行双波长的成像,在小鼠皮层同时检测钙离子和五羟色胺的动态活动,揭示神经活动与化学标记物之间的耦合关联机制<sup>[24]</sup>。

磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)作为一种无创、非放射性的影像学技术,在脑疾病的诊断治疗中得到了广泛的应用。由于磁信号在生物组织中的良好穿透性,MRI可以提供较高的空间分辨率,在全脑范围内探测各个区域的结构。通过功能磁共振成像技术(functional MRI, fMRI)还可以动态观察脑活动时的血流变化,间接反映不同脑区的功能连接。近年来,基于解剖结构、MRI及其他多模态成像技术建立的脑网络组图谱(Brainnetome Atlas),为探索人类大脑和疾病诊疗

提供了新的工具<sup>[33]</sup>。例如,基于人工智能脑网络图谱设计实现的神经导航机器人,可实时跟踪患者头部运动,计算个体优化刺激靶点和位姿,辅助进行精准经颅磁刺激,可用于治疗抑郁症、精神分裂症等神经疾病<sup>[34]</sup>。

运用高通量的单细胞测序、电生理记录、电子显微镜、光学示踪、免疫染色等方法结合,可更进一步为小鼠、非人灵长类和人类大脑建立细胞甚至亚细胞尺度的全脑细胞网络图谱(Brain Atlas),把大规模的神经元种类、电活动和介观神经联接等信息以高时空分辨率进行整合<sup>[35]</sup>。这种精细的脑图谱可为理解大脑结构、功能、发育、病变等提供更全面的信息,在未来为神经科学研究和疾病诊疗提供有力的支持<sup>[36]</sup>。

#### 4 神经信号编码解码技术

神经信号解码与编码是实现准确高效神经信息理解和安全稳健神经调控的关键技术,也是进行脑-机协同控制的重要基础。大脑皮层长期以来一直是神经解码研究的主要目标,研究者通过记录和解读多个皮层区域的神经活动,以了解人类意图,使瘫痪患者能够控制机械臂和假肢,并帮助残疾人有效沟通<sup>[37]</sup>。研究人员也近期通过建立多模态学习模型进行视觉和语言信息的解码<sup>[38]</sup>。在大脑皮层以下,研究脑深部区域编码与解码的深脑接口技术具有非常重要的科学和医学价值<sup>[39]</sup>。脑深部区域参与调控众多基本生命功能,例如运动、情感和认知等等。然而,研究大脑深部区域存在许多挑战,大脑深部区域的结构和功能复杂,难以通过非侵入的方式进行精确感知与调控。通过植入式神经调控装置,将感知与调控形成闭环<sup>[40]</sup>,是神经信号编码与解码协同的重要方式,已在深脑接口系统中得到应用。

由于现有观测技术仍不足以理解神经活动,通过计算模拟神经活动是理解神经系统功能的重要手段。类脑智能借鉴大脑的信息处理方式构建虚拟神经系统的基础模型<sup>[41]</sup>和环路模型<sup>[42]</sup>等计算模型,逐步实现从虚拟脑向真实脑的映射。利用神经系统与高性能计算设备的优势互补,构建新型类脑智能系统,是多模态神经调控与检测技术的重要应用方向。

#### 5 神经疾病临床诊断治疗方法

多模态神经调控与检测技术采用不同的物理学信号与神经系统进行交互,在各种神经性疾病的

临床诊断治疗中发挥着重要的作用。基于植入式微电极的神经调控方法,开发的深部脑刺激器(Deep Brain Stimulation, DBS)技术,在治疗帕金森症和原发性震颤等疾病中已经实现了广泛的应用,新的发展趋势包括<sup>[43-45]</sup>:(1)与电生理检测结合,形成闭环调控系统;(2)开发与MRI兼容的微创电极材料;(3)植入系统的远程无线管理策略;等等。相关的电极设备也被拓展到迷走神经调控(用于癫痫治疗)、脊髓刺激(用于运动修复和止痛)等临床应用中,逐步走向医疗市场。在癫痫等脑疾病的外科诊疗方面,多模态影像学评估手段与立体脑电图(Stereoelectroencephalography, sEEG)技术已逐步常态化应用于病灶定位,基于经颅直流电刺激(transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)和经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)的调控方式也被探索用于临床治疗<sup>[46]</sup>。

另一个已成功走向临床应用的神经调控技术方向是植入式人工耳蜗设备,目前已帮助改善了上百万听觉障碍患者的生活质量。目前,人工耳蜗商用产品的瓶颈在于刺激电极的密度,由于电极尺寸和神经细胞之间存在巨大的差异,目前的技术很难实现高选择性和精确的刺激,为了实现单细胞级别的精确控制,电极数量需提升2~3个数量级,单个电极面积也需要相应缩小,这需要依赖未来材料和制造工艺的突破<sup>[47]</sup>。

近年来,神经记录电极也被探索应用于脑部手术的术中功能定位与监测。脑肿瘤手术中,需对功能核团和肿瘤病变区域进行区分,进行精确的空间定位。研究人员通过运用高密度的(微米级尺寸)、与组织粘附力强的柔性神经电极阵列,实现对脑干区域、耳蜗神经的高分辨率电生理记录和功能定位,在术中持续采集信号,为肿瘤的精准切除提供辅助<sup>[48, 49]</sup>。

#### 6 未来发展方向

多模态神经调控与检测技术的发展涉及到物理、化学、生命、材料、信息、机械等多学科交叉领域,在底层机理、基础材料器件、系统集成、生物医疗应用等各个层面,都面临着各种关键科学问题和技术挑战。例如,如何解析物理化学信号与神经信号的相互作用机制,如何实现与生物系统完美融合的新型材料器件,如何开发稳定、可靠、长期工作的智能脑机交互系统,如何把新技术在临床应用得到推广,等等一系列问题都亟待解决。专家认为,如何发展

新的技术,进行更精准、更全面的解析和调控神经系统的活动,是该领域的核心科学问题。深入理解各种物理化学信号与生物神经信号的作用机制,可以推动新型生物材料器件、成像手段、编码解码技术的发展,并进一步揭示神经系统的结构和功能,有望为神经性疾病诊疗带来突破。

具体发展方向可包括:

(1) 物理化学信号与神经信号的相互作用机制

在分子、细胞、环路和活体系统等层面,深入理解电、光、热、磁、声、力等物理信号,以及离子、分子等化学信号,与神经信号的相互作用机制,建立理论模型,揭示多模态物理化学信号调控神经活动的基本规律。发展对电生理、离子、神经递质等生物神经信号的离体和在体检测技术。

(2) 与神经系统融合的新型生物材料与器件

探究新型材料合成方法和器件加工工艺,制备生物体友好的、与神经系统兼容的生物材料与器件;在微观、介观尺度研究材料器件与神经细胞、组织之间的交互界面、拓扑结构匹配和生物化学反应;开发生物体友好的,可长期稳定安全工作的植入式材料和器件,以及新型生物可降解功能材料与器件。

(3) 多模态神经成像手段

发展基于电、光、磁、声等物理场,具备高时空分辨率的成像工具,可以在细胞、组织、模式动物和人体等层面,对离体和在体神经系统的结构进行高精度解析,对神经电生理、离子、递质、血流、代谢等信号进行成像记录。

(4) 神经信号的编码与解码技术

开发高通量、低噪声的神经信号采集与刺激系统,发展先进神经信号解码和编码技术,建立大数据模型,基于人工智能等先进算法,对神经行为和特定信号模式进行识别;构建类脑模型,模拟计算神经活动,拓展生物智能与机器智能的交互融合。

(5) 神经性疾病的诊断治疗新方法

针对帕金森病、阿兹海默症、抑郁症、癫痫、脑卒中、脑肿瘤、神经损伤、神经炎症、疼痛等与神经系统高度相关的疾病,探索基于多模态物理化学信号的新型诊断和治疗方法。发展非侵入式和植入式的新型脑机交互技术,用于治疗或辅助运动障碍、感觉障碍等相关疾病。

**致谢** 参加此次研讨会的单位有(排名不分先后):清华大学、北京大学、复旦大学、浙江大学、电子科技大学、南开大学、华中科技大学、首都医科大学、中国

科学院、美国加州大学欧文分校、美国芝加哥大学、美国莱斯大学、英国牛津大学,等等。报告专家包括(排名不分先后):曾凡钢、李路明、谭惠玲、赵国光、田博之、贾旺、于萍、吴思、潘纲、眭亚楠、栾岚、李毓龙、尧德中、蔡新霞、段峰、魏晓玲、杨正宜、张嘉漪、段小洁、李安安、盛兴。会议组委会成员:李路明、时松海、盛兴、眭亚楠。

## 参 考 文 献

- [1] Mehonic A, Kenyon AJ. Brain-inspired computing needs a master plan. *Nature*, 2022, 604: 255—260.
- [2] Drew L. The brain-reading devices helping paralysed people to move, talk and touch. *Nature*, 2022, 604: 416—419.
- [3] 蒲慕明, 徐波, 谭铁牛. 脑科学与类脑研究概述. *中国科学院院刊*, 2016, 31(7): 725—736, 714.
- [4] 都展宏, 鲁艺, 蔚鹏飞, 等. 植入式神经电极阵列器件与材料的研究进展. *物理化学学报*, 2020, 36(12): 82—94.
- [5] Abbott A. How the world's biggest brain maps could transform neuroscience. *Nature*, 2021, 598: 22—25.
- [6] Frank JA, Antonini MJ, Anikeeva P. Next-generation interfaces for studying neural function. *Nature Biotechnology*, 2019, 37: 1013—1023.
- [7] Hong GS, Lieber CM. Novel electrode technologies for neural recordings. *Nature Reviews Neuroscience*, 2019, 20: 330—345.
- [8] Won SM, Song EM, Reeder JT, et al. Emerging modalities and implantable technologies for neuromodulation. *Cell*, 2020, 181(1): 115—135.
- [9] Chiong JA, Tran H, Lin YJ, et al. Integrating emerging polymer chemistries for the advancement of recyclable, biodegradable, and biocompatible electronics. *Advanced Science*, 2021, 8(14): 210233.
- [10] Gutruf P, Krishnamurthi V, Vázquez-Guardado A, et al. Fully implantable optoelectronic systems for battery-free, multimodal operation in neuroscience research. *Nature Electronics*, 2018, 1: 652—660.
- [11] Won SM, Cai L, Gutruf P, et al. Wireless and battery-free technologies for neuroengineering. *Nature Biomedical Engineering*, 2023, 7: 405—423.
- [12] 吴朝晖, 潘纲. 脑科学的新手段新技术: 信息+系统+智能视角. *科学通报*, 2015, 60(10): 912—916.
- [13] Lee GH, Moon H, Kim H, et al. Multifunctional materials for implantable and wearable photonic healthcare devices. *Nature Reviews Materials*, 2020, 5: 149—165.
- [14] 史钊, 李丽珠, 赵钰, 等. 植入式生物医疗光电子器件与系统. *中国激光*, 2018, 45(2): 9—40.

- [15] Jiang YW, Tian BZ. Inorganic semiconductor biointerfaces. *Nature Reviews Materials*, 2018, 3: 473—490.
- [16] Lu J, Moussard A, Guo SJ, et al. Music training modulates theta brain oscillations associated with response suppression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2022, 1516 (1): 212—221.
- [17] Duan F, Xue JN, Sun Z, et al. A novel waterproof sEMG electrode based on conductive silicone for underwater signal recognition. *IEEE Sensors Journal*, 2021, 21 (18): 20388—20397.
- [18] Luan L, Yin RK, Zhu HL, et al. Emerging penetrating neural electrodes: in pursuit of large scale and longevity. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2023, 25: 185—205.
- [19] Zhou Y, Gu C, Liang JZ, et al. A silk-based self-adaptive flexible opto-electro neural probe. *Microsystems & Nanoengineering*, 2022, 8: 118.
- [20] Zhao SY, Li G, Tong CJ, et al. Full activation pattern mapping by simultaneous deep brain stimulation and fMRI with graphene fiber electrodes. *Nature Communications*, 2020, 11: 1788.
- [21] 薛亦飞, 肖通方, 蒋亚楠, 等. 脑神经化学活体原位电化学分析研究进展. *分析化学*, 2019, 47(10): 1443—1454.
- [22] Xiao GH, Song YL, Zhang Y, et al. Microelectrode arrays modified with nanocomposites for monitoring dopamine and spike firings under deep brain stimulation in rat models of Parkinson's disease. *ACS Sensors*, 2019, 4 (8): 1992—2000.
- [23] Cai X, Zhang HJ, Wei PH, et al. A wireless optoelectronic probe to monitor oxygenation in deep brain tissue. *Nature Photonics*, 2024.
- [24] Wu ZF, Lin DY, Li YL. Pushing the frontiers: tools for monitoring neurotransmitters and neuromodulators. *Nature Reviews Neuroscience*, 2022, 23: 257—274.
- [25] Xiong TY, Li CW, He XL, et al. Neuromorphic functions with a polyelectrolyte-confined fluidic memristor. *Science*, 2023, 379(6628): 156—161.
- [26] Wang Y, Yang XZ, Zhang XW, et al. Implantable intracortical microelectrodes: reviewing the present with a focus on the future. *Microsystems & Nanoengineering*, 2023, 9: 7.
- [27] Oxley TJ, Opie NL, John SE, et al. Minimally invasive endovascular stent-electrode array for high-fidelity, chronic recordings of cortical neural activity. *Nature Biotechnology*, 2016, 34: 320—327.
- [28] Lu LY, Gutruf P, Xia L, et al. Wireless optoelectronic photometers for monitoring neuronal dynamics in the deep brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(7): 1374—1383.
- [29] Huang YX, Cui YT, Deng HJ, et al. Bioresorbable thin-film silicon diodes for the optoelectronic excitation and inhibition of neural activities. *Nature Biomedical Engineering*, 2023, 7: 486—498.
- [30] Prominski A, Shi JY, Li PJ, et al. Porosity-based heterojunctions enable leadless optoelectronic modulation of tissues. *Nature Materials*, 2022, 21: 647—655.
- [31] Yang R, Zhao P, Wang L, et al. Assessment of visual function in blind mice and monkeys with subretinally implanted nanowire arrays as artificial photoreceptors. *Nature Biomedical Engineering*, 2023, doi: org/10.1038/s41551-023-01137-8.
- [32] Li AN, Gong H, Zhang B, et al. Micro-optical sectioning tomography to obtain a high-resolution atlas of the mouse brain. *Science*, 2010, 330(6009): 1404—1408.
- [33] Fan LZ, Li H, Zhuo JJ, et al. The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connective architecture. *Cerebral Cortex*, 2016, 26(8): 3508—3526.
- [34] Ma L, Zhang Y, Zhang H, et al. BAI-Net: individualized anatomical cerebral cartography using graph neural network. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 2022: 1—12.
- [35] Sunkin SM, Ng L, Lau C, et al. Allen Brain Atlas: an integrated spatio-temporal portal for exploring the central nervous system. *Nucleic Acids Research*, 2013, 41(D1): D996—D1008.
- [36] Maroso M. A quest into the human brain. *Science*, 2023, 382(6667): 166—167.
- [37] Collinger JL, Wodlinger B, Downey JE, et al. High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *The Lancet*, 2013, 381(9866): 557—564.
- [38] Du CD, Fu KC, Li JP, et al. Decoding visual neural representations by multimodal learning of brain-visual-linguistic features. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2023, 45(9): 10760—10777.
- [39] Sui YN, Yu HL, Zhang C, et al. Deep brain - machine interfaces: sensing and modulating the human deep brain. *National Science Review*, 2022, 9(10): nwac212.
- [40] He SH, Baig F, Mostofi A, et al. Closed-loop deep brain stimulation for essential tremor based on thalamic local field potentials. *Movement Disorders*, 2021, 36(4): 863—873.

- [41] Hu YF, Tang HJ, Pan G. Spiking deep residual networks. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 2023, 34(8): 5200—5205.
- [42] Liu X, Zou XL, Ji ZL, et al. Neural feedback facilitates rough-to-fine information retrieval. *Neural Networks*, 2022, 151(C): 349—364.
- [43] Sui YN, Tian Y, Ko WKD, et al. Deep brain stimulation initiative: toward innovative technology, new disease indications, and approaches to current and future clinical challenges in neuromodulation therapy. *Frontiers in Neurology*, 2021, 11: 597451.
- [44] Tan HL, Debarros J, He SH, et al. Decoding voluntary movements and postural tremor based on thalamic LFPs as a basis for closed-loop stimulation for essential tremor. *Brain Stimulation*, 2019, 12(4): 858—867.
- [45] Yang CG, Zhang YS, Chang ZY, et al. A 0.4mm<sup>3</sup> battery-less crystal-less neural-recording soc achieving 1.6 cm backscattering range with 2 mm × 2 mm on-chip antenna. *2022 IEEE Symposium on VLSI Technology and Circuits (VLSI Technology and Circuits)*. Honolulu, HI, USA. IEEE, 2022: 164—165.
- [46] 赵国光. 癫痫脑网络外科精准治疗的探索. *中华医学杂志*, 2021, 101(41): 3361—3364.
- [47] Zeng FG. Celebrating the one millionth cochlear implant. *JASA Express Letters*, 2022, 2(7): 077201.
- [48] Jiang YW, Zhang ZT, Wang YX, et al. Topological supramolecular network enabled high-conductivity, stretchable organic bioelectronics. *Science*, 2022, 375(6587): 1411—1417.
- [49] Zhou W, Jiang YW, Xu Q, et al. Soft and stretchable organic bioelectronics for continuous intraoperative neurophysiological monitoring during microsurgery. *Nature Biomedical Engineering*, 2023, 7: 1270—1281.

## Recent Progress on Multimodal Technologies for Neural Modulation and Sensing

Quansheng Du<sup>1</sup> Hui Dai<sup>1</sup> Yanan Sui<sup>2</sup> Xing Sheng<sup>3\*</sup>

1. *Department of Interdisciplinary Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*

2. *School of Aerospace Engineering, National Engineering Research Center of Neuromodulation, Tsinghua University, Beijing 100084*

3. *Department of Electronic Engineering, IDG/McGovern Institute for Brain Research, Tsinghua University, Beijing 100084*

**Abstract** Brain science is widely recognized as the last scientific frontier. The quest of advanced techniques to precisely modulate and interrogate the nervous system has become an interdisciplinary and emerging topic. Based on the special workshop on “Multimodal Technologies for Neural Modulation and Sensing”, this prospective article reviews and highlights the recent progress on this field. Details involve discussions on the fundamental interactions between physical/chemical signals and neural activities, materials, devices and systems for neural interfaces, neuroimaging methods, neural signal encoding and decoding approaches, as well as clinical applications. We summarize the article by elucidating future research directions, and their opportunities and challenges associated with interdisciplinary collaborations.

**Keywords** brain machine interfaces; multimodal; neural modulation; neural sensing; interdisciplinary sciences

(责任编辑 陈磊 张强)

\* Corresponding Author, Email: xingsheng@tsinghua.edu.cn