

DOI: 10.13376/j.cbls/2020121

文章编号: 1004-0374(2020)10-0993-21

· 特约综述 ·

神经科学和类脑人工智能发展：新进展、新趋势

张学博¹, 阮梅花¹, 袁天蔚¹, 王慧媛¹, 刘 晓¹, 韩 雪², 傅 璐³, 熊 燕¹, 张 旭^{4,5*}

(1 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海生命科学信息中心, 上海 200031; 2 中国神经科学学会, 上海 200031; 3 上海市神经科学学会, 上海 200031; 4 中国科学院上海分院, 中国科学院上海交叉学科研究中心, 上海 200031; 5 张江实验室脑与智能科技研究院, 上海 201210)

摘 要: 神经科学研究有助于深入理解大脑, 加速推动神经系统疾病治疗手段和策略的开发以及相关产业的发展。同时, 神经科学与计算科学、信息科学、人工智能等领域的交叉融合还将推动类脑智能的发展。该文基于中国神经科学学会“神经科学方向预测及技术路线图研究”项目对神经科学和类脑智能国内外发展态势的系统总结, 进一步分析了各国脑计划实施过程中的调整 and 变化; 总结了近几年脑图谱绘制、脑区神经环路解析、脑疾病机理研究等方面的重要成果, 以及相关技术进展; 梳理了国内外神经技术企业的重点研发方向和投融资情况, 并展望了该领域的发展趋势及其潜在影响。

关键词: 神经科学; 脑科学; 类脑智能; 交叉融合

中图分类号: N1; Q42; R338

文献标志码: A

Neuroscience and brain-inspired artificial intelligence: new progress and trends

ZHANG Xue-Bo¹, RUAN Mei-Hua¹, YUAN Tian-Wei¹, WANG Hui-Yuan¹,
LIU Xiao¹, HAN Xue², FU Lu³, XIONG Yan¹, ZHANG Xu^{4,5*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 The Chinese Neuroscience Society, Shanghai 200031, China; 3 The Shanghai Society for Neuroscience, Shanghai 200031, China; 4 Shanghai Institute for Advanced Studies, Chinese Academy of Sciences Shanghai Branch, Shanghai 200031, China; 5 Institute of Brain-Intelligence Science and Technology, Zhangjiang Laboratory, Shanghai 201210, China)

Abstract: Neuroscience contributes to better understanding of the brain and accelerates the development of therapies in neurological disorders and the growth of neurotechnology industry. Brain-inspired intelligence will be promoted by the convergence of neuroscience, brain science and computing science, information science, artificial intelligence and other fields. The program "Prospection of Neuroscience Direction and Research on Technology Road Map" supported by the Chinese Society of Neuroscience systematically summarized the growing trends of neuroscience and brain-inspired intelligence worldwide. Based on the previous findings, we further analyze the implementation situation of brain initiatives in developed countries. The significant research outputs of brain mapping, neural circuits, brain diseases, related technologies are summarized. We also analyze the major research area and the investment and financing situation of domestic and foreign neurotechnology enterprises. In the end, the developing trends and potential impact in neuroscience are summarized.

Key words: neuroscience; brain science; brain-inspired intelligence; convergence

收稿日期: 2020-09-18; 修回日期: 2020-09-25

基金项目: 中国科学院上海分院“神经科学和类脑人工智能发展的新进展新趋势”项目

*通信作者: E-mail: xu.zhang@ion.ac.cn

神经科学是生命科学研究的前沿、热点领域之一。为大力推动神经科学、脑科学的发展,美、欧、日等国家(地区)先后启动“脑计划”,我国也将“脑科学与类脑研究”纳入《“十三五”国家科技创新规划》面向2030年的重点方向,围绕脑认知、脑疾病、类脑计算与脑机智能研究,搭建关键技术平台,推动脑科学与类脑智能发展迈向新阶段。

中国神经科学学会曾组织研究团队,系统梳理了国际神经科学和类脑智能的发展现状,并广泛听取了我国神经科学领域科研人员、医生、工程技术人员和企业家的意见,分析了我国在该领域的需求、基本布局、存在问题和挑战,对我国神经科学与类脑智能的未来发展路径提出了建议。为持续跟踪神经科学及相关领域的发展态势,本文梳理了发达国家及我国在该领域近三年的科技规划、科研成果、技术研发、产业发展状况,为研究人员、科研管理人员、企业研发人员等了解神经科学及类脑智能领域的新进展、新趋势提供参考。

1 神经科学计划升级调整,国际合作协同推进

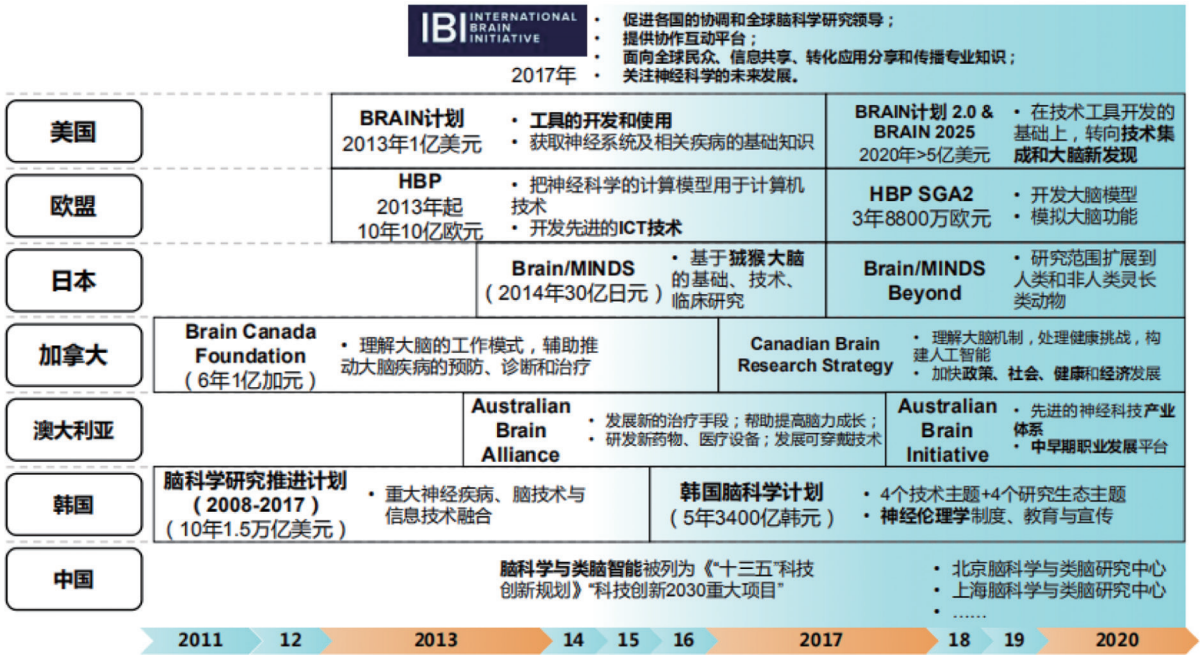
2013年以来,一些发达国家(地区)陆续启动大

规模的脑科学研究计划,包括美国的“通过创新神经技术推动大脑研究计划”(BRAIN计划)、欧盟人脑计划(HBP)、日本Brain/MINDS计划等。通过近年来的推进实施,各国脑科学计划的研究要素不断丰富和完善,研究技术不断改进和优化,设施平台陆续建立,取得一系列突破性成果。各国脑计划的内容各有侧重也有交叉,大致呈现以下特点:以破解人类脑疾病难题和发展类脑计算为重点方向;将神经科学研究数据标准的建立和数据平台的建设作为促进脑科学创新的基础;以开展高强度、大规模、长周期的科技创新协作为组织实施方式;关注伦理问题,强调神经伦理审查在神经科学研究中的重要作用;开展广泛的国际合作,促进知识共享和成果转化^[1-2]。

1.1 神经科学战略规划进入新阶段

随着神经科学研究成果不断涌现,技术不断更新,研究范式变革和效率提升,主要国家也对其脑科学计划进行了调整和升级(图1)。

美国BRAIN计划从2016年起的5年内以技术开发为重点,之后的5年将转向技术集成和大脑新发现。美国国立卫生研究院(NIH)在其《BRAIN 2025: a Scientific Vision》报告^[3]中也强调,BRAIN



BRAIN计划: 美国通过创新神经技术推动大脑研究计划; HBP: 欧盟人脑计划; SGA2: 特殊授权协议2期; Brain/MINDS: 日本大脑计划, 通过革新性技术查明脑功能网络; Brain/MINDS Beyond: 日本战略性国际脑科学研究促进计划; Brain Canada Foundation: 加拿大脑研究基金会; Canadian Brain Research Strategy: 加拿大脑研究战略; Australia Brain Alliance: 澳大利亚大脑研究联盟; Australia Brain Initiative: 澳大利亚脑计划

图1 主要国家脑科学研究计划的调整和变化(例举)

计划的重点是通过工具的开发和使用,研究神经科学的基础知识及其在健康和疾病中的作用。NIH于2019年10月发布《BRAIN计划2.0:从细胞到环路,向治愈迈进》的报告提出,BRAIN计划应采取积极措施以满足5个方面的需求:数据共享、技术传播、人才培养、公众参与、基础研究与疾病模型的联系。同时,BRAIN计划还重点关注脑图谱研究。NIH提出了人脑细胞图谱、小鼠大脑连接组、记忆和“离线大脑”等项目,例如,通过细胞普查网络(BICCN),创建通用的3D小鼠脑细胞综合参考图集,整合各类脑细胞的分子、解剖和生理特性,包括基于健康成年人和非人灵长类动物的脑细胞图谱^[4]。在BRAIN计划中,美国联邦机构不仅发挥了主导作用,还不断吸引非营利组织、研究机构、大学、企业(黑石微系统公司、波士顿科学、通用、葛兰素史克等)积极参与脑科学研究的投资。同时,通过加强不同机构之间的合作和对大规模项目的协调,实现研究结果的动态集合、研究设备的共享、数据资源的高质量交流,有力推动了研究成果和创新技术的转化和应用。

欧盟人脑计划(HBP)强调利用先进的信息和通信技术(information and communication technology, ICT)更好地了解大脑及相关疾病,同时借鉴生物学知识来改进ICT。HBP项目的实施阶段分为加强实施阶段(ramp up phase, 2013—2016年)和“特殊授权协议1-3期”(SGA1-3, 2016—2018年、2018—2020年、2020—2023年)。加强实施阶段结束后,HBP宣布开放6个ICT平台。在SGA1阶段,HBP创建了高质量的大脑数据集工具和方法,例如构建纹状体微环路的脑模拟平台、OSLOM社区检测算法模块、BrainScaleS-2芯片、Jülich超级计算中心、JuBrain图谱集等。SGA2阶段重点关注神经科学的医学信息学研究,对内通过数据建模和物种间的数据比较,解析大脑组织及其功能机制,进而开发大脑模型,支持脑启发计算的进一步发展;对外将加强与其他大脑研究计划和项目的协调。另外,HBP也非常重视平台设施建设,在开放6个ICT平台后^[5],HBP在2020年建成EBRAINS数字大脑研究基础设施,能帮助研究人员收集、分析、共享、整合大脑数据,提供一系列工具和服务;探索和分析不同维度的大脑图谱;对大脑功能进行建模和仿真。HBP是欧盟“未来新兴技术”(FET)旗舰项目(FET-flagship)的一部分,FET在神经科学领域还设立了一些开放项目(FET-open)和前瞻项目(FET-

proactive),重点开发神经成像、刺激、测量、修复,以及神经模拟等技术^[6]。

日本脑计划前期比较关注动物模型研究,重点以猕猴为研究对象,将大脑结构和功能模拟、基因编辑和细胞监测、神经成像、声光刺激等技术应用到猕猴模型中,开展疾病和非疾病动物模型比较^[7]。在对其脑计划(Brain/MINDS)进行中期总结后,日本新启动了Brain/MINDS Beyond计划,从研究猕猴的技术、神经知识、监测方法、疾病模型扩展到在人类大脑环路水平揭示智力、感知觉和社交机制;促进对神经疾病的早期发现和干预;全面分析从健康状态到患病状态的大脑图像;开发基于人工智能的脑科学技术,进行人类和非人灵长类动物神经环路的比较研究,分析脑结构功能区域划分和同源性。

我国政府和相关部门也重视脑科学的研究,“脑科学与类脑研究”已纳入《“十三五”国家科技创新规划》面向2030年的重点方向。北京、上海、浙江、广东、天津、湖北、四川、重庆等省市陆续启动区域脑科学计划,加快脑科学创新中心建设。以北京、上海为代表,北京脑科学与类脑研究中心于2018年成立,北京大学、清华大学等单位共同签署了《北京脑科学与类脑研究中心建设合作框架协议》,围绕国家重大项目研究方向,力争在脑科学与类脑研究领域实现前沿技术突破^[8];同年,上海市启动“脑与类脑智能基础转化应用研究”科技重大专项,建立“上海脑科学与类脑研究中心”。该中心作为张江实验室的重要组成部分,通过建设大科学装置、攻关重点方向、融合交叉创新等研究布局,瞄准生命科学和信息技术的交叉方向——类脑智能研究,实现基础科学突破和核心技术进步,力争成为具有广泛国际影响力的突破型、引领型、平台型、综合型研究基地。

此外,澳大利亚、韩国、加拿大等国家也相继启动脑科学相关计划或项目,例如,澳大利亚为促进脑科学青年研究人员的沟通交流和发展的,建立了“大脑联盟EMCR网络”;韩国和加拿大的“脑计划”更加关注神经伦理学制度化研究和神经伦理学的教育与宣传^[9-10]。

1.2 神经科学国际合作协同推进

为促进各国脑计划协同合作,推动神经科学发展和创新,美国、欧盟、日本、中国、加拿大、澳大利亚、韩国等国家脑计划的主导机构,联合国联盟、科学基金会等机构,于2017年组建了国际脑

科学计划(International Brain Initiative, IBI)组织,其战略目标主要包括4个方面^[11]:第一,促进协调和领导,为科学家开放资源并共享专业知识,最大程度地减少重复工作,推进数据收集和共享标准的建立;识别并协调具有巨大发展潜力、全球影响力的跨学科研究项目;基于基金会与公共部门的互动,促进面向全球计划的战略投资。第二,突破边界,通过历年脑计划研究者会议、世界神经科学大会、全球神经伦理学峰会等平台,支持国家之间的协同互动,促进国际脑计划的参与度;促进跨领域培训,推动发现和创新;提供全球神经科学研究人员互动的平台。第三,分享与传播知识,面向全球公众、患者和利益相关方开展对话,了解公民的利益,展示神经科学和人工智能的机遇和挑战;实施快速的信息传播和全球数据共享的机制;推动研究转化和应用,促进标准化数据的获取,提供产业对接平台,降低产业化的风险。第四,面向未来,赋能未来的神经科学家,提供创新的跨学科培训;为公共和私营利益相关方制定创新灵活的国际研究合作模式;促进大脑健康,培育分享大脑疾病相关数据的文化;使神经伦理学实践成为全球神经科学战略的组成部分。

随着基础设施和工作模式的确立,IBI的工作重点已转向成立核心工作组,制定5年战略计划,明确未来具体的短期目标、实施方法、优先事项等。IBI在2019年召开了几次协调会议,在中国上海的会议设立了数据共享标准、工具技术传播、教育培训工作组;在韩国大邱的会议讨论了IBI的关键主题和愿景。相关专家围绕推动脑科学国际合作,促进脑科学新发现与技术进步,提升人类福祉等发展目标进行讨论;强调建立有利于成果转化与应用的创新合作机制,重视人脑与认知相关的数据隐私及多方数据共享;建立符合科学伦理的监管机制,推动脑科学领域成果的教育推广与普及等。

2 神经科学重大研究成果不断涌现

近几年来,神经科学在脑图谱绘制、神经发育、神经环路解析、学习记忆、语言形成、意识和认知等方向,以及神经发育障碍、神经退行性疾病的发病机理和药物靶点研究等方面都取得了显著进展。

2.1 脑图谱绘制

目前,对大脑如何处理信息、神经细胞怎样编码和传导信息已经有比较深入的理解,但对整个大

脑的复杂网络结构还知之甚少。通过对模式动物和人类大脑进行脑图谱绘制,对阐明脑结构,理解认知能力和脑疾病至关重要^[12]。

2.1.1 模式动物脑图谱

以小鼠为模式动物,建立了脑细胞的分子、解剖和生理注释的3D通用脑细胞图集,构建了小鼠大脑综合神经环路图^[13];更新了第三代艾伦小鼠大脑通用坐标框架(Common Coordinate Framework, CCFv3),可以精确定位单个细胞的位置^[14];对小鼠神经系统中的主要细胞类型、神经递质分类、发育起源、解剖学位置进行了注释^[15];发布了形成脑血管和血脑屏障细胞的详细分子图谱^[16];通过分析成年小鼠大脑9个区域单个细胞中RNA的表达,鉴定出565个细胞群,表征了小鼠大脑组织特征,为发育、脑疾病和进化提供有力参考^[17]。此外,研究分析了小鼠从出生到老年的全脑50亿个兴奋性突触的分子和形态多样性,有助于更好地理解智力、记忆和行为在生命不同阶段的变化过程^[18]。

通过对果蝇脑图谱的研究,揭示了嗅觉神经元的详细基因图谱^[19];绘制大脑神经元表面的所有蛋白质图谱,发现了参与发育的大脑神经连接过程的20种新分子^[20];利用成年果蝇整个生命周期大脑的单细胞转录组图谱,探索了衰老大脑中所有神经细胞的转录状态^[21]。此外,研究人员对自由活动的斑马鱼全脑活动图进行详细记录,实现了对大脑如何控制运动更好的理解^[22]。

2.1.2 人脑细胞结构图谱

绘制人类大脑细胞结构图谱为人脑功能研究奠定了基础。其中,欧盟HBP计划发布了32个新的人类大脑区域细胞结构图^[23],更新了高分辨率的人脑3D模型BigBrain,提供了全脑图和6个皮层的详细表面网格图^[24];HBP还发布了目前最全面的3D人脑细胞结构数字图谱Julich-Brain,将基因表达、神经连接和功能活动等数据相联系,有助于更好地理解大脑功能和脑疾病发生机制^[25]。另外,在人类大脑皮层颞中回鉴定出75种兴奋性和抑制性神经元^[26];通过分析人类胚胎发育期间前额叶皮层中的2 300多个单细胞,发现前额叶主要由6类细胞组成,并将其精确划分为35个独立的细胞亚型,追踪了这些细胞的发育轨迹^[27];通过重建1 000多个神经元并追踪其在大脑中的分支路径,构建了最大的神经元数字集合^[28];对人脑海马体在胚胎发育过程的高精度细胞图谱研究,解析了其发育过程中的关键分子和调控网络^[29]。此外,首次绘制了人类小脑的高分辨率

图谱,发现小脑皮层的表面积几乎是大脑皮层的80%,而猕猴小脑表面积仅为其大脑皮层的1/3,暗示了人类小脑表面积的增加可能在人类特有的行为中具有重要作用^[30]。通过对人类、黑猩猩、倭黑猩猩和猕猴脑样本的大脑区域及细胞核的分析比较,表征了人类和其他灵长类动物的神经细胞基因表达特征,揭示神经元在人脑中进化更快^[31]。

2.2 神经发育研究

神经发育是一个复杂、动态的过程,涉及遗传、生化和生理过程的精细调控^[32],包括神经系统的生长模式,神经元发生、迁移和死亡,突触形成和可塑性,神经环路形成等多个方面^[33]。

2.2.1 神经细胞的生长和发育

发育过程中神经元的精确组装模式决定了神经系统所有功能的正常运行。通过实时追踪斑马鱼胚胎的神经元发育过程,首次实现了同时追踪所有神经元的起源、运动和功能^[34]。神经发育的主要特征是神经细胞的增殖和分化,而研究揭示神经系统进化的基本方式是增加神经元的数量^[35],感觉神经元数量增加可以提高对环境信号的敏感性,导致功能的多样化并获得新的察觉功能,中枢神经元的数量增加可能是认知能力多样化增强的基础^[36]。

神经细胞的发生、迁移和死亡对于神经系统的发育和功能是必不可少的。以往认为成年后没有神经发生现象,但现有研究发现老年人脑的海马组织和阿尔茨海默病患者的大脑中都存在神经发生现象,并且可能与认知维持有关^[37-38]。成年哺乳动物中严重受损的中枢神经系统轴突不能再生,但上调*Lin28a*基因表达可以促进成年小鼠视神经和脊髓损伤后轴突再生^[39]。胚胎发育和出生后的大脑神经干细胞具有不同的位置特征,将决定其神经元发育的方向,在胚胎发育早期,形态发生素(morphogen)为神经干细胞提供位置信息^[40]。神经发育除了神经细胞迅速增殖和分化,还伴随大量的程序性细胞死亡,比例多达50%^[41];有研究发现阻断程序性细胞死亡会发育出新型的神经元,并且具有与现有的神经元不同的作用^[42]。

2.2.2 突触及其可塑性

大脑中突触的数量和突触间连接的强度在整个发育过程,甚至在成年期都会发生变化^[43],长时程增强(long-term potentiation, LTP)是突触可塑性重要的表现形式之一。研究发现两种独立的谷氨酸受体AMPA和KARs在锥体神经元中能够确保LTP正常运行^[44]。此外,星形胶质细胞的形态发生与突触环

路的生长和活动并行发生,皮质星形胶质细胞表达的细胞黏附蛋白通过与神经元的轴突蛋白相互作用来控制其形态发生。由于黏附因子突变与各种神经系统疾病相关,这些发现也指向基于星形胶质细胞的神经病理学机制^[45]。

2.2.3 神经环路和行为

动物的行为和认知能力受复杂的神经系统控制,为理解其中的奥秘,需要识别和探究介导不同功能的神经环路^[46]。近年的研究在视觉识别环路、语音环路产生、摄食的机械反馈控制以及痒觉环路等方面都取得了新进展。

通过记录小鼠在执行视觉识别任务时其42个大脑区域中神经元的活动状态,发现这些神经元在编码视觉、选择及行动信息时具有不同的作用,揭示了在小鼠大脑中编码行为神经元的分布原理^[47]。对褐鼠的研究发现,其利用口面部运动皮层(orofacial motor cortex)来调节声带以快速地开始或停止发声,暗示了人脑中语音环路的产生过程^[48]。已知消化道到大脑的机械感受反馈可以控制过量的饮食摄入,这种脑肠轴信息交流途径通过臂旁核中神经元(PBP^{dnn} neurons),使用上消化道的机械感测信号通路来监测液体和固体的摄入,阐明了机械感觉反馈控制食物摄入的神经机制^[49]。同时,有研究首次揭示了痒觉从脊髓传递到大脑的神经通路^[50],发现大脑中存在一种表达速激肽1(tachykinin 1)的兴奋性神经元,当其被激活时能够引起抓挠行为^[51]。

2.3 脑功能解析

学习新的信息和技能、存储这些知识,以及随着时间的推移对这些记忆进行检索、修改或遗忘,对于高等生物灵活应对不断变化的环境至关重要。近年对脑功能的研究比较关注感知觉、运动以及人体对周围环境的反应^[52],突触可塑性、成人的神经发生、神经调节和睡眠在学习和记忆中的重要作用^[53]及语言习得和意识产生机制等。

2.3.1 感知觉和运动功能

哺乳动物的感知经验可能来自大脑皮层神经环路活动,但尚不清楚为什么有的活动会产生感知觉,而有些则不会^[54]。通过精确唤醒小鼠视觉皮层的特定细胞,发现仅对几个神经元进行电击表现出的大脑活动和反应,与向小鼠展示视觉模型后所作出的反应相同,表明没有视觉输入也可以产生正确的选择性行为^[55-56]。下丘脑神经元负责感知这些需求,并协调相关的全脑神经元活动以进行适当的行为,例如通过刺激小鼠口渴时活跃的神经元,可以

迫使它感到口渴并饮水^[57]；另有研究揭示了控制钠摄入的神经结构，该结构整合了化学感应信号和钠平衡的体内需求^[58]。

艾伦大脑天文台(Allen Brain Observatory, ABO)数据集收集了共243只小鼠的6个视觉区域的近6万个神经元的活动，首次对ABO公开数据进行大规模分析，发现当小鼠看到不同图像、照片和短视频时，大脑最外层视觉皮层只有10%的神经元按照经典模式做出相应的反应，暗示了神经元处理视觉信息的过程可能比预期更复杂^[59]。运动对大脑中枢神经有积极的调节作用，通过对小鼠运动技能的研究，发现运动可以使胆碱能神经元转化为 γ -氨基丁酸(GABA)能神经元，有益于运动技能学习，为运动障碍的临床治疗提供了新方向^[60]。

2.3.2 学习与记忆机制

在学习记忆的形成机制方面，首次从细胞、突触连接、学习行为和神经放电层面系统地揭示了内嗅皮层到海马区存在参与大脑学习的特异性神经通路，确定了海马CA1区的投射亚型神经元在学习和记忆中起到关键作用^[61]。成人大脑海马区的神经发生与认知过程有关，神经发生介导的抑制作用可以减少记忆干扰，并能够在运动状态下进行逆向学习^[62]。对小鼠背侧海马神经元进行化学遗传抑制，会短期削弱小鼠的恐惧记忆恢复，但是只对近期获得的记忆有影响^[63]，这些重要发现为剖析海马环路和学习记忆机制奠定了重要基础^[64]。此外，通过小鼠研究发现肠道菌群可以调节神经元功能，进而消除小鼠的恐惧记忆，表明体内微生物群可能直接影响大脑功能进而影响行为，同时也提供了针对肠道菌群及其代谢产物进行脑疾病治疗的新策略^[65]。

同时，在学习和记忆增强的相关研究中发现了一些新的调节机制。已知GABA能系统(GABAergic system)在学习和记忆中起着重要的负调节作用，GABA能神经元APL介导了这种负反馈作用，另外多巴胺能(DA)神经元也可以与APL神经元形成功能性突触连接，从而通过多巴胺D2受体(DD2R)向后者发出抑制信号，实现高效学习^[66]。对睡眠和记忆的研究发现，大脑进入深度睡眠状态后将以非常缓慢的频率振荡，有助于记忆的巩固持久^[67]。此外，适度的紫外线照射会升高血液中的尿酸浓度，进而通过血脑屏障增加谷氨酸含量，增强学习和记忆能力，也揭示了一种新的神经代谢途径^[68]。

2.3.3 语言习得的神经机制

人类语言信号是通过多种神经活动产生的^[69]，

大脑在发育过程中会优先处理与语言相关的听觉提示，语言学习对时间具有敏感性，运动前皮层在口语中的短语信息处理中具有重要作用^[70]，而对话过程由不同的语音感知环路汇集而成^[71]。

人类语言可以使用语法和语义生成系统从有限的基本元素形成无限的表达语句。通过分析短语的组成方式和语句基础，剖析了形成语法和语义的神经生物学基础^[72]。使用脑磁图(MEG)发现，当听到和阅读英语的形容词加名词的短语组合、名词加名词的组合，大脑表现出不同的激活反应，并且多个大脑区域参与语义的整合加工^[73-74]。对这些最小短语如何影响大脑进行研究，有助于理解复杂句子产生的神经基础^[75]。目前发现的第一个与人类语言形成有关的基因是*FOXP2*^[76]，对50个现代人的*FOXP2*基因组与已灭绝的人种进行对比分析发现，*FOXP2*在现代人身上没有经历特殊的自然选择作用，暗示了人类语言习得的进化历程可能比原先认为的更加复杂^[77]。

2.3.4 意识的神经机制

人类的意识依赖于大脑活动，对神经科学进行深入的研究有助于了解意识的产生机制^[78]。目前对非人灵长类动物和啮齿类动物的研究已经开始阐明神经加工的元认知(metacognition)能力^[79]。一种理论认为，意识感知的元认知信息可能储存于指导观察和判断的视觉皮层或上丘等脑区^[80-81]。自我意识是一种较高的能力，能够通过人类的镜像自我识别(MSR)进行判断，有研究发现恒河猴也可以表现出自发的MSR，提示自我意识可能是更多物种都存在的一种认知能力^[82]。对麻醉状态下的小鼠进行研究发现，麻醉是通过减少大脑皮层的网络微观状态和破坏神经元的整体性发挥作用，因此局部神经元的整体动力学可能与意识的出现有关，首次揭示了大脑产生意识的可能原因^[83]。

此外，睡眠研究发现，睡眠期间没有意识(梦境)体验的人在被唤醒前，其大脑的皮质后侧区域存在很多低频活动，而有意识的人该区域低频活动明显减少，高频活动显著增加，表明该区域是睡眠中意识产生的密切相关区域^[84]，但也有越来越多的研究证据表明意识不仅仅局限于大脑的某一个区域。

2.4 脑疾病探究

脑疾病占全球疾病负担的10.4%^[85]，且患病率逐年增加^[86]。其中，常见的脑疾病包括影响幼年人群的自闭症、影响中青年人群的抑郁症，以及影响老年人的痴呆症。

2.4.1 神经发育障碍

自闭症谱系障碍(ASD)是一种复杂的脑疾病,涉及遗传和环境因素的复杂交互^[87]。尽管自闭症在遗传上存在异质性,但大量的基因研究表明,自闭症患者新皮层的变化集中在相同的基因和通路上,会优先影响上层兴奋性神经元的突触信号传导和小胶质细胞的分子状态,皮质投射神经元间特定基因组的失调与自闭症的临床严重程度有关^[88]。突触形成和突触移除之间的不平衡也会导致发育性精神障碍,而神经胶质细胞在突触形成和修剪中起着重要的作用,星形胶质细胞发育产生的白介素33也是脊髓和丘脑中维持正常的突触数量和神经环路功能发挥所必需的^[89]。

开发ASD治疗方法的根本挑战是病情的遗传异质性,目前已知有100多个基因突变会导致自闭症高风险^[90]。风险基因还可以被细分为涉及特定功能的信号通路,最主要的是涉及突触蛋白、翻译调控和染色质修饰的蛋白。而使用高特异的脑渗透性MAP激酶抑制剂可恢复小鼠催产素信号通路及其社会行为,为ASD治疗提供了新方案^[91]。

2.4.2 精神性疾病

抑郁症是世界范围内的常见疾病,据世界卫生组织(WHO)统计,全球有超过2.64亿人受到抑郁症的影响,每年造成一万亿美元的经济损失^[92]。已有研究证明,抑郁症可能受去甲肾上腺素缺乏^[93]、内分泌失调^[94]、睡眠相关失调^[95]、大脑结构的改变^[96]或遗传突变的影响。抑郁症患者具有较高的皮质醇水平^[97]。相关的病理生理机制包括神经传递改变,以及与慢性应激有关的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴异常、炎症、神经可塑性降低和网络功能障碍^[98]。HPA轴一直是抑郁症研究的重点,HPA轴变化也与认知功能受损有关,其炎症反应和活动亢进与严重的抑郁症发作相关^[99]。目前,谷氨酸受体NMDAR的抑制剂氯胺酮是抗抑郁的有效药物,研究发现外侧缰核(lateral habenula, LHb)的一种特殊的簇状放电是抑郁症发生的充分条件,而氯胺酮药物正是通过有效阻止这一脑区的簇状放电而发挥作用,揭示了抗抑郁症有效药物的作用机理^[100]。

2.4.3 神经退行性疾病

神经退行性疾病会导致认知或运动功能逐步丧失。阿尔茨海默病(AD)、额颞叶性痴呆(FTD)等会发生认知缺陷,亨廷顿舞蹈病(HD)、帕金森病(PD)等会影响运动功能。以往的研究倾向于将不同的神经退行性疾病视为在不同脑区具有不同的病理学和

症状,而目前的研究着眼于这些疾病的病理学共性、差异性和发病机理^[101]。

神经退行性疾病共同的特征和机制之一是胞质或核蛋白的区域聚集和神经炎症,两者均导致神经变性和认知能力下降。从小鼠脑部清除小胶质细胞对脑损伤影响不大,但是通过药理或遗传方法诱导这些细胞进行更新并产生神经保护性小胶质细胞,可显著恢复脑功能,意味着可能通过靶向大脑中的小胶质细胞,实现神经保护和再生,帮助修复和减轻因脑损伤引起的认知缺陷^[102]。小胶质细胞和NLRP3炎性小体的激活在TAU蛋白引起的脑疾病发病机制中具有重要作用,支持阿尔茨海默病的淀粉样蛋白级联反应假说^[103]。另有研究揭开了TAU蛋白在神经元细胞之间来回穿梭的分子机制,为有效控制病理性TAU蛋白的产生提供了新思路和治疗希望^[104]。在出现阿尔茨海默病病理症状之前,成人会有海马神经发生(AHN)受损现象,有研究表明运动可以诱导AHN,提高脑源性神经营养因子(BDNF)的水平,有助于在AD早期阶段缓解神经细胞死亡^[105]。

有研究发现帕金森病不仅与胆碱能和单胺能神经元有关,还与肠神经元和少突胶质细胞遗传相关^[106]。PD早期发作与PINK1激酶和PRKN泛素连接酶的基因突变有关,在遭受肠道感染的PINK1基因突变小鼠中,大脑中的毒性T细胞会攻击健康的神经元,表明帕金森病也可能是一种自身免疫性疾病,在运动症状出现的数年前就开始在肠道内发生^[107]。目前,帕金森病的主要治疗手段仍然是减轻运动症状的药物疗法。新研究尝试使用神经营养因子或者同时结合辅助药物进行治疗;干细胞治疗帕金森病也是科学家想要攻克的目标,例如人类多能干细胞分化产生的多巴胺神经元在内的细胞替代疗法,将来都可能成为治疗帕金森病的前沿疗法^[108]。此外,有研究表明降低RNA结合蛋白PTB(又称polypyrimidine tract binding protein 1, PTBP1)的表达可以将小鼠和人类的星形胶质细胞转变为功能性神经元,这些新的神经元能够进入并重新填充神经环路。研究人员进一步在帕金森病小鼠脑中完成了星形胶质细胞向多巴胺能神经元的转化,重建了黑质纹状体环路,改善了小鼠的运动功能障碍,该项研究为帕金森病和其他神经退行性疾病提供了有前途的治疗策略^[109]。

3 变革性技术日新月异

神经电极与探针、光遗传与声遗传等技术的发展驱动神经科学研究方法的变革;单细胞测序技

术、新型显微成像等技术的广泛应用促进认识脑、保护脑和利用脑的基础与应用研究,推动相关研究成果的转化;而神经科学与计算科学的交叉融合,进一步推动了脑机融合、类脑智能技术的发展。

3.1 单细胞测序技术鉴定神经细胞类型

近年来,单细胞组学技术迅速发展并被广泛应用于神经细胞的鉴定,克服了高尔基银染法和免疫组化法等传统方法存在的鉴定结果易变和易受干扰等问题。

3.1.1 单细胞转录组技术鉴定神经细胞主要类型

单细胞转录组测序(RNA-seq)可以在单细胞或单细胞核中进行RNA测序,识别脑组织中的主要细胞类型,实现细胞分类、新亚型发现、不同细胞特异性标记基因的鉴定。研究人员已运用单细胞RNA-seq鉴定了人、鼠各个脑区和神经干细胞的细胞类型^[110]。新开发的激活细胞群体测序(activated cell population sequencing, Act-seq)技术能够在生理刺激条件下监测多种细胞类型的动态变化,并用其鉴定杏仁核中几类主要细胞的分子特性^[111]。利用微流体设备Fluidigm C1和提高了转录本阅读覆盖率的单细胞测序SMART-seq技术可以鉴定出人类胚胎期新皮层的早期神经上皮细胞中表达的基因,并将这些分子标签与功能相关联。

单核RNA测序技术(snRNA-seq)可用于分析速冻人脑样本,但单核RNA-seq检测面临核RNA含量不如细胞RNA丰富、核RNA包含处于各个加工阶段的内含子前体RNA等挑战。已有研究克服了这些障碍,最终获得与全细胞RNA-seq相似的检测结果。例如,通过改进Drop-seq单细胞转录组测序技术开发的Slide-seq技术,构建小鼠小脑浦肯野细胞的空间基因表达模式,确定了小鼠脑中不同细胞特异性反应随时间变化的过程,并构建了脑外伤模型^[112]。

3.1.2 单细胞表观基因组技术揭示神经细胞差异

单细胞表观基因组分析能揭示细胞的差异以及产生这些差异的潜在调控元件和转录因子,这一技术能够与转录组RNA的分析相互补充。

哺乳动物增强子的表观基因组状态具有很高的动态性。利用转座酶研究染色质可接近性的高通量测序技术(assay for transposase-accessible chromatin sequencing, ATAC-seq),分析增强子的染色质可及性,进而更有效地区分细胞类型。研究人员利用ATAC-seq构建了鼠脑高分辨率表观基因组图谱^[113]。此外,新型单核甲基胞嘧啶测序法(single-nucleus methylcytosine sequencing, snmC-seq)仅使用约

6 000个细胞,就能够直接比较鼠脑和人脑皮质中的细胞组成,并在额叶中识别出16个鼠脑和21个人脑神经元亚群,这些亚群中含有不同的调控元件^[114]。

3.2 神经活动监测技术记录神经元活动信号

为实现高时间分辨率、大范围的神经信号监测,研究人员主要从2个方面进行优化和改进:一是改进植入式电极,通过记录神经元动作电位引起的电流变化来记录神经元电信号;二是开发新型电压敏感探针,通过神经元动作电位引起的分子和纳米荧光信号变化,监测细胞内外电压变化,记录活动信号。

3.2.1 神经电极的改进

为克服传统神经电极中金属电极阵列在长期使用过程中信噪比下降等缺陷,新型电极的开发主要聚焦于导电聚合物、碳基材料(如碳纳米管、石墨烯和氧化石墨烯)、导电水凝胶等电极材料的改进^[115]。例如,在传统电极外层增加混合涂层(碳纳米管及其他聚合物)以提高电性能;向水凝胶中添加导电填料(如金属纳米颗粒、碳纳米管和石墨烯等)形成纳米复合材料,提高导电性和机械顺应性。基于石墨烯纤维的新型深部脑刺激(DBS)电极能够与磁共振成像高度兼容,在帕金森病大鼠模型上实现全脑完整脑激活图谱的扫描^[116];新型可自动贴合不同表面的高密度宽幅柔性神经电极,可在接近人体温度条件下由微管状态转变为具有特定预设曲率的状态,从而有效贴合曲面组织,提升神经电极的信号记录和刺激效率^[117]。

3.2.2 新型电压敏感探针的开发

传统电压敏感探针灵敏度低、无法在活体内进行长时间的监测,为此,研究人员开发出遗传编码电压指示探针(GEVI),它不仅可以记录大规模的电位变化,还可以记录来自神经细胞任何部位的小规模、亚阈值信号变化。目前已开发出的20多种探针,可追踪培养皿里和动物活体中的单个神经元的动作电位^[118]。

通过优化基于绿色荧光蛋白的遗传编码钙离子指示剂(GECI)产生的传感器可改善单个动作电位的检测以及神经突触和神经纤维成像,并结合双光子或宽场成像来跟踪更大数量的神经元^[119]。

此外,研究人员还开发了基于G蛋白偶联受体的基因编码乙酰胆碱探针(GACh2.0)^[120]、基因编码多巴胺探针(GRABDA)^[121]和基因编码去甲肾上腺素探针^[122],分别检测体内乙酰胆碱、多巴胺和去甲肾上腺素动态变化,这些新型探针具有高灵敏度、高

特异性,优化了信噪比和光稳定性。

3.3 光遗传与声遗传技术操纵神经环路功能

通过光遗传学和声遗传学等技术调控并操纵神经环路,修复受损组织或实现特定功能,对于认识脑和保护脑意义重大。

3.3.1 光遗传技术

光遗传技术具有高时空分辨率的特点,可对神经元进行非侵入式的精准定位和刺激操作,改变了神经科学的研究模式。近年来,研究人员不断改进光遗传技术所需的光敏蛋白,提高调控效率,例如通过改造视紫红质,细胞膜中视紫红质拓扑翻转(topological inversion of rhodopsins),使其变成一种强效且快速的抑制剂^[123];发现对光线极为敏感的新蛋白质,通过对神经元进行基因编辑使其产生该蛋白质,在小鼠和恒河猴上实现微创光遗传操作^[124]。

目前,已开发出近20种基于光遗传的光学刺激器,可分成多通道和单通道两种。多通道光神经刺激器制造工艺复杂,发展较慢,而单通道制造简单、易用和成本低,正成为主流应用方法^[125]。

3.3.2 声遗传技术

声遗传技术是利用超声波来控制神经元活动的方法。该技术穿透能力强,可深入大脑组织、无创且安全,其原理与光遗传技术类似,只是将光遗传的光敏蛋白转换为对超声波敏感的蛋白。研究人员正在寻找更多的超声敏感蛋白^[126],已研制出体积小、重量轻的头戴式超声刺激装置,可以戴在清醒动物的头部,并组合其他附件,实现超声神经调控与电生理、给药、光刺激和钙成像等多模态神经调控与评估,可用于癫痫、抑郁症、帕金森病、药物成瘾以及睡眠功能障碍等疾病领域^[127];采用低频聚焦超声开展的刺激大鼠离体视网膜的研究,发现低频聚焦超声能够有效诱发视网膜神经节细胞产生不同反应,比较了不同超声强度下视网膜神经节细胞的时间响应特性^[128]。目前声遗传学还处于发展初期,未来有望用于非侵入性的创伤后应激障碍、运动障碍、慢性疼痛等疾病治疗^[129]。

3.4 新型显微成像技术多尺度解析大脑结构和神经活动

双光子显微镜、超高分辨率光学显微镜、光片显微镜等新型显微成像技术迅速发展,并与信息技术交叉融合,突破了传统技术在空间和时间分辨率的极限,对大脑的观测也进入到覆盖突触到全脑、跨越多尺度的“联结组学”时代。

3.4.1 双光子显微镜实现活体长时程多尺度观察

双光子显微成像技术是结合了激光扫描共聚焦技术和双光子激发技术的新型光学成像技术,因其能以单细胞,甚至单突触的分辨率观察大脑皮层大量神经元的活动而获得广泛应用。研究人员开发出一种微型佩戴式双光子荧光显微镜,采用双轴对称高速微机电系统转镜扫描技术,拥有多区域随机扫描和每秒1万线的线扫描能力,实现在动物自然行为条件下对神经突触、神经元、神经网络、多脑区等多尺度、多层次动态信息处理的长时程观察^[130]。此外,结合电压敏感型染料,双光子显微镜可在大块负载的组织中实现高分辨率电压成像,以研究平均膜电压振荡和感觉反应^[131]。

3.4.2 超高分辨率光学显微镜实现高精度三维成像

超分辨率显微镜避开了光学分辨率的“经典”衍射极限,同时保留了光学显微镜在样品保存、成像灵活性和目标特异性的优势,可实现亚细胞组织的细节可视化^[132]。通过评估发光纳米粒子在超分辨率成像和单分子跟踪技术的使用效果,利用这些纳米粒子的亮度、稳定性和独特的光学开关特性的超分辨率,成功测量了脑疾病相关遗传风险因素引起的神经细胞内转运变化^[133];开发的3D单分子超高分辨率显微镜,具有3D点扩散功能的倾斜光片显微镜(TILT3D),结合倾斜光片照明策略和长轴范围点扩散功能(PSF),可在厚细胞层中实现单分子、3D超定位以及3D超分辨率成像,可用作活细胞的单分子跟踪工具^[134]。

3.4.3 光片显微镜实现活体多脑区成像

光片显微镜能够捕获自由活动的哺乳动物大脑的完整光片图像,其并行检测具有光漂白和信噪比优势,成像速度比点扫描更快^[135]。而光片荧光显微镜使对活体内中枢神经系统发育的成像成为可能,它能以亚细胞分辨率获取哺乳动物大脑的完整形态图像,改进后的光片荧光显微镜还可以进行深入的脑内成像。斯坦福大学研究人员开发的近红外II光片显微镜可在不进行手术的情况下对活的脑组织实现2 mm左右的深度成像^[136]。

3.4.4 组合技术实现自动化全脑成像

将传统的劳动密集型切片、染色、固定和手动成像程序转变为程序标准化的显微仪器和解剖程序,实现高度自动化的全脑成像,同时保持传统神经解剖学研究所需要的质量和水平是近年来成像技术研发的重点之一。继2007年开发第一台鼠脑全脑成像自动显微镜后^[110],研究人员又基于Nipkow旋

转盘的共聚焦显微镜和振动切片技术的组合,开发出块面串行显微断层成像(block-face serial microscopy tomography, FAST)技术,并利用FAST实现鼠脑和非人灵长类动物细胞、亚细胞水平的全脑成像^[137];开发了显微光学切片断层成像(MOST)和荧光显微光学切片断层成像(fMOST)整机仪器,可对大体积生物组织进行细胞水平的三维成像,实现全自动大脑神经网络的三维重现,绘制全脑介观联接图谱^[138]。

3.5 脑机融合提高类脑智能水平

神经科学与计算机科学/人工智能进一步交叉融合:一方面,计算机科学/人工智能借鉴大脑处理信息的机制和神经编码的本质,构建新的神经网络模型,形成神经计算、类脑芯片、类脑智能机器人等类脑智能技术与产品^[139];另一方面,神经科学利用新的计算系统/机器来修复或增强大脑功能,形成脑机接口技术。

在神经计算方面,通过模拟海马体CA3区域的记忆存储和提取过程,探讨记忆提取的理论模型和神经计算机制;模拟网格细胞(grid cells)的神经编码机制,构建位置和速度联合编码的网格细胞神经网络模型,利用神经动力学机制整合感知和运动输入,能大规模、稳定地编码空间位置,表现出较好的稳健性,克服了深度学习神经网络难解释、难理解的局限性^[140]。例如,谷歌DeepMind团队利用监督学习的方式生成类似网格细胞的位置编码,并将其用于导航;2017年将AlphaGo升级到AlphaGo Zero,以100:0战胜围棋冠军;2019年又发布大师级的“星际争霸II”,汇集多智能体强化学习^[141],开发了多巴胺强化学习的分布式代码,为分布式强化学习的神经实现提供了有力证据^[142]。MIT McGovern脑研究院的脑与认知科学研究部设计了一个浅层人工神经网络 CORnet-S,其结构可以直接对应到生物大脑视觉系统的4个脑区,并且带有循环信号连接。经过大量的神经和行为测试结果表明,CORnet-S是目前模仿灵长类生物大脑腹侧神经流的视觉信号处理机制的最佳模型^[143]。罗格斯州立大学的研究人员提出理解在神经认知的连接性中发挥作用的网络编码模型,该模型利用连接性通过神经活动流过程(neural activity flow processes)指定信息传输,利用已有的神经数据成功预测了认知的形成^[144]。康奈尔大学、清华大学、Facebook FAIR 实验室合作开发的密集连接卷积网络DenseNet,在保证人工神经网络中层与层之间最大程度信息传输的前提下,直接将所有层连接起来,并将输出的特征

图传递给之后的所有层,该成果获得2018年世界人工智能大会“卓越人工智能引领者”(Super AI Leader, SAIL)奖中的先锋奖^[145]。卡内基梅隆大学开发的Tetrad因果关系自动发现智能平台,目前已基本囊括各种已被证明有效的因果发现算法,获得2020年世界人工智能大会SAIL奖^[146]。

在类脑芯片开发方面,欧盟HBP开发了SpiNNaker和BrainScaleS两个神经形态计算机,并设计出下一代类脑芯片原型。多核SpiNNaker机器将100万个先进精简指令微处理器(Advanced RISC machine, ARM)与基于分组的网络相连接,借鉴神经元动作电位原理进行了优化;BrainScaleS物理模型机在20个硅片上实现了400万个神经元和10亿个突触的模拟^[147]。斯坦福大学的Neurogrid实时模拟100万个神经元的数十亿个突触连接,可与超级计算机相媲美,而消耗的能量却仅为传统的1/10 0000(功率仅为5瓦)^[148]。马萨诸塞州立大学阿姆斯特分校的研究人员利用蛋白质纳米线作为生物导线,制造神经拟态忆阻器,能像大脑突触一样,在神经拟态的电压水平运行^[149]。DeepMind和哈佛大学的研究人员利用经过训练的神经网络构建了基于AI的虚拟小鼠,该鼠能执行跑、跳、觅食、击球等多项复杂任务^[150]。清华大学类脑计算研究中心研发的新型人工智能芯片“天机芯(Tianjic)”,是世界首款异构融合类脑芯片^[151],目前已更新到第三代;清华大学微电子所、未来芯片技术高精尖创新中心成功研发出一款基于多阵列的忆阻器存算一体系统,集成了8个包含2 048亿忆阻器的阵列,在运行卷积神经网络算法时,其能效比目前最先进的图形处理器芯片高100倍^[152],该成果获得2020世界人工智能大会SAIL奖。浙江大学开发了脉冲神经网络类脑芯片“达尔文2”,以及针对该芯片的工具链、微操作系统^[153-154]。

在类脑智能机器人开发方面,欧盟HBP开发的机器人能够考虑环境的相互作用,模拟大脑和理解行为,在闭环实验中模拟完整的动作-感知-认知环路^[155]。韩国、日本、英国和美国的研究人员组成的国际研究团队提出模仿人类学习与认知的机器人强化学习模型,旨在提高机器人在充满噪音和不可预测的真实环境中的学习、决策与适应能力^[156-157]。

近年来,脑机接口技术研发成果涌现。美国加州大学旧金山分校的研究人员利用人工智能算法将脑电信号翻译成句,准确率达到97%,远超2019年Facebook开发的同类产品^[158-159];卡内基梅隆大学的

研究人员提出并验证使用脑电图(EEG)的无创框架,实现对机器人设备进行连续随机目标跟踪的神经控制,可以用人的意念控制机器臂连续、快速运动^[160];麻省理工学院的研究人员创建的人工神经网络在实验室成功实现对猴子大脑皮层的神经活动的控制^[161];杜克大学、西北大学和纽约大学的科研团队利用不到1微米厚的二氧化硅电极层,组成1 008个电极传感器的“神经矩阵”,形成柔性神经接口,植入到大脑皮层上,实现机器与人脑长期、直接的交互,设备可在动物体内有效留存好几年^[162]。中国科学院上海微系统与信息技术研究所和复旦大学附属华山医院合作开发出基于天然蚕丝蛋白的新型颅骨固定系统(包括蚕丝蛋白骨钉和连接片),并在为期12个月的临床前犬类动物试验中显示出良好的颅骨固定和再连接作用,与磁共振成像兼容良好,对大剂量放射治疗耐受,在神经外科临床实践中有广泛的应用前景^[163]。

4 神经技术产业蓬勃发展

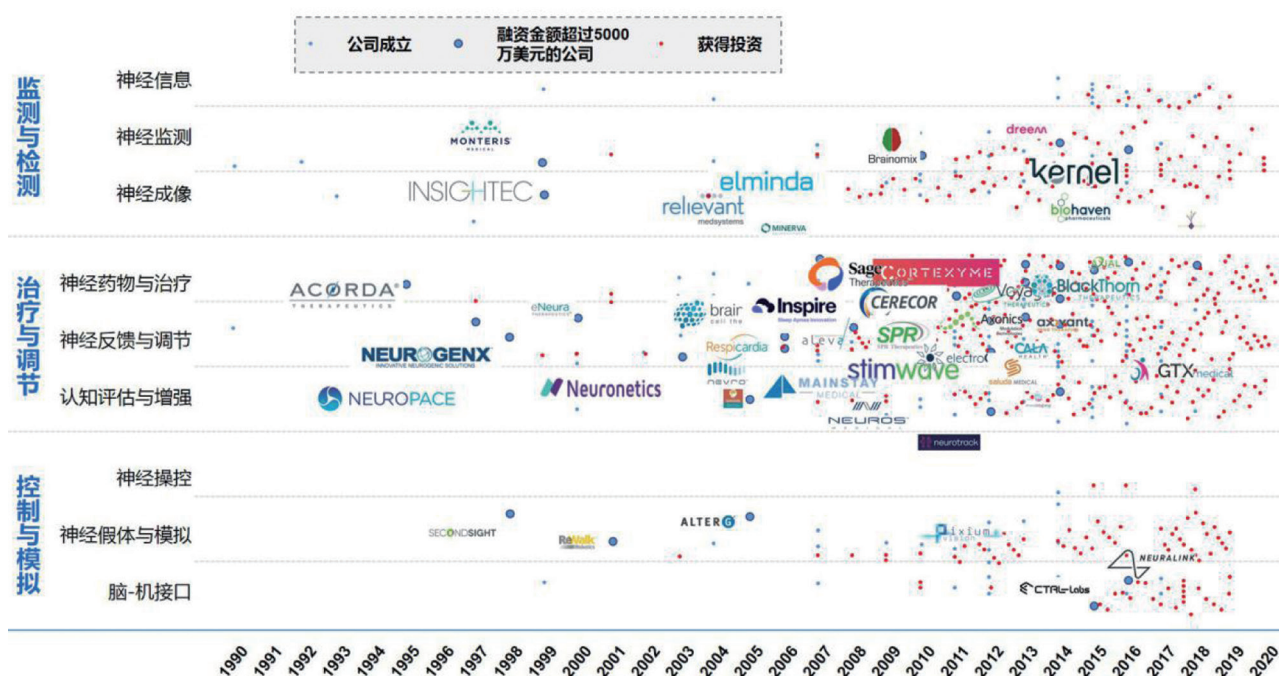
神经科学与物理学、工程学、材料和人工智能等学科和技术的深度交叉融合,为相关技术和产品的研发带来了更多机遇,也促进了神经技术产业的发展。总体来看,神经技术产业大致有三个重点发

展方向:监测与检测(神经监测与成像等)、治疗与调节(神经精神类疾病药物研发、神经调节、神经反馈、认知评估与增强等)、控制与模拟(神经操控、神经假体与模拟、脑机接口、类脑计算等)。

近年来,神经技术产业各研发方向的初创企业涌现^[164],并获得资本的青睐,尤其是2010年之后,初创企业数量快速增长,投融资活动更加频繁。其中,融资活动主要集中在神经监测与成像、神经药物与治疗以及神经反馈与调节三大领域,可能与这些技术领域的发展时间及成熟度有关。例如,成立于1999年的美国公司Monteris Medical主要开发用于大脑疾病手术的辅助产品,该公司开发的NeuroBlate®系统可帮助外科医生消融脑肿瘤以及常规方法难以接近的病变组织。2009—2017年,该公司每年都能获得投资,融资金额超过1.2亿美元。此外,2013年以后,随着各国脑计划的开展,神经假体与模拟、脑机接口等新技术发展迅速,相关初创企业密集出现,投融资活动也日益活跃(图2)。

4.1 监测与检测

目前,常见的监测和检测设备大多基于磁共振成像(MRI)、正电子发射断层成像(PET)、电脑断层扫描(CT)、脑电图(EEG)和脑磁图(MEG)等。随着成像技术的改进和人工智能的应用,预计到2024



图中例举了神经技术领域代表性初创企业的创立时间、获得融资时间及其主要研发方向。初创企业信息及其投融资数据来自初创公司及投资机构的企业服务数据库Crunchbase和神经技术行业分析公司Neurotech Analytics。

图2 神经技术领域初创企业发展概况(例举)

年,全球医学影像的市场价值将达461.8亿美元^[165]。越来越多的初创企业进入到该领域,其产品用途也更加广泛。例如,以色列InSightec公司研发的Exablate Neuro系统配备了SIGNA Premier磁共振成像扫描仪,可向大脑发送聚焦超声波,可用于帕金森病、特发性震颤和神经性疼痛的治疗,于2019年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准和欧洲CE认证^[166]。英国Brainomix公司开发的软件e-ASPECTS,利用人工智能提供快速标准化的中风患者CT扫描评估,为医生提供临床支持。该公司在2018年与法国Olea Medical公司合作推出电子中风套件,整合了人工智能算法、专有贝叶斯后处理方法和大数据,支持平扫CT、CT血管造影(CTA)和CT/MR肺灌注扫描评估^[167]。

我国在成像领域的代表企业上海联影医疗科技有限公司,其产品线覆盖全线高端医疗影像设备。2018年10月,该公司发布首台“时空一体”超清TOF PET/MR,实现了内源性/外源性脑代谢快速同步动态成像,充分融合多模态脑代谢影响信息,为临床脑疾病研究提供重要分子水平在体靶点。2019年5月,公司又推出世界上首台全景动态扫描PET-CT“探索者”,拥有超高性能梯度系统,搭载光梭成像技术、光梭引擎,具有194 cm超大轴向视野,能在一个床位上快速完成人体全身扫描,并应用人工智能技术,实现超高速、超高清成像和超高灵敏度、超低辐射剂量,其独一无二的4D全身动态成像技术可以清晰看到药物注射后在全身转移、分布、代谢的全过程^[168]。2020年9月,联影与张江实验室脑与智能科技研究院联合发布了“中国人脑图谱研究科创平台”,为科学绘制脑图谱以及建设中国人脑图谱图像大数据库提供关键技术支撑并奠定平台基础。成立于2017年的初创公司中科搏锐,在2018年10月获得千万元A轮前融资^[169],其主要产品是基于近红外光谱技术自主研发的脑血氧监测设备,包括可穿戴无线脑血氧头带和无创脑血氧监护仪。

4.2 治疗与调节

人工智能、大数据等技术的应用,有望加快医药企业在神经精神类疾病药物方面的研发进程。例如,美国SAGE Therapeutics公司与日本Shionogi公司达成战略合作,在亚洲地区共同研发和推广其治疗重度抑郁症(MDD)和产后抑郁症(PPD)新药SAGE-217,合作金额达5.75亿美元,尽管该药于2019年开展的III期临床试验遇到挫折,目前正在调整策略^[170]。美国BlackThorn Therapeutics公司利用其技术平台PathFinder™,基于云计算技术,通过收

集、整合和分析多模态数据,识别出错的大脑环路并发现生物标记物,其在研候选药物BTRX-335140是一种治疗情绪障碍的Kappa阿片受体拮抗剂,已于2020年1月进入II期临床试验^[171]。另外,中国海洋大学、中国科学院上海药物研究所与上海绿谷制药有限公司合作研发的原创新药甘露特钠胶囊(商品名“九期一”),可用于治疗轻度至中度阿尔茨海默病,改善患者认知功能,于2019年11月在我国获批上市。2020年8月,“九期一”开启国际III期临床试验。

神经调节和神经反馈设备有助于疾病诊断、治疗。由于副作用相对较小,且随着便携式设备的引入,相关产业发展迅速。据统计,全球神经调节和神经反馈设备的市场到2024年和2026年分别将达到151亿美元^[172]和6 600万美元^[173],同时也产生了一批从事神经调节与神经反馈的初创企业。例如,美国Axonics Modulation Technologies公司开发的Axonics®系统是一种可充电的微创骶神经调节(SNM)系统,可为目标骶神经提供轻微电脉冲,恢复与大脑之间的正常通讯,从而减轻膀胱过度活动症、大便失禁、尿潴留等症状,该公司在美国和欧洲开展了多中心临床试验^[174],以评估Axonics®治疗多尿路功能障碍的安全性和有效性,并获得美国FDA器械豁免研究(IDE)批准。诞生于哈佛大学创新实验室的孵化器BrainCo公司则从教育领域切入,其开发的非侵入式头环赋思(Focus)可通过实时检测学生的专注力,进行神经反馈训练,提升学生的学习效率^[175]。

创立于2008年的北京品驰医疗设备有限公司,从事脑起搏器、迷走神经刺激器、脊髓刺激器、骶神经刺激器等系列化神经调控产品研发、生产和销售,可为帕金森病、癫痫、疼痛、尿失禁等功能神经疾病患者提供治疗手段^[176]。同时,该公司还是“神经调控技术国家工程实验室”的组成单位,与清华大学以及众多临床医院紧密合作,其脑起搏器产品打破了国际垄断。

认知评估与增强的相关产品和设备可以帮助人们改善大脑和认知发展、促进社交认知并提高相关职业能力的实践,包括冥想、视频游戏、智能药物、营养补品、脑部刺激、运动、音乐、认知训练等,不仅应用于疾病的诊断治疗,也可以帮助健康人群提高相关身体机能。例如,美国Mindstrong公司致力于使用人工智能和移动技术帮助诊断人类神经精神障碍,其产品类似于记录心理健康状况的远程医疗服务平台,可以提供更精准的治疗方案,并

降低服务成本。该公司自2017年6月获得A轮融资以来,一年半内融资金额达6000万美元,入选CB Insights人工智能100榜单^[177]。另一家美国公司Halo Neuroscience,其首款产品Halo Sport主要作用是影响大脑中关于运动和健身学习的区域,可以作为专业运动员的训练辅助器材,提升训练效果,目前已经上市销售。研究显示,使用Halo Sport设备后可以将骑行能力提高17%^[178]。

4.3 控制与模拟

脑机接口应用前景广泛,其相关产品不仅在残疾人康复、老年人护理等医疗领域具有显著优势,并且在教育、军事、娱乐、智能家居等方面也具有广阔的应用前景。2019年,全球脑机接口市场规模为12亿美元,预计2020—2027年将以15.5%的复合年增长率(CAGR)增长^[179]。美国Neuralink公司利用人工智能,研发植入人类大脑皮层的脑机接口技术(侵入式),以提高人类的智能水平^[180]。2020年8月,Neuralink公司发布了最新设备LINK V0.9,支持单个设备配备1 024个通道并支持远程数据传输,可植入脑部并读取脑部活动信息。美国另一家初创企业CTRL-Lab主要为AR/VR和机器人研发神经界面,其开发的“Ctrl-kit”套件配备可穿戴肌电图(EMG)设备,如同一个智能腕带。该公司于2019年9月以10亿美元的价格被Facebook收购,重点开展虚拟现实相关应用的研发。

上海念通智能公司开发的脑电帽,可以从大脑表皮采集和保存用户的脑电波信号^[181];另一类手功能康复设备eConHand,可辅助中风患者进行手功能康复训练,已进入临床测试。西安臻泰智能公司研发的脑控下肢康复机器人,可以提供辅助交互及康复治疗,包括辅助行走、康复训练等,以及检测人体精神状态及神经性疾病^[182]。常州博睿康公司于2019年8月获得超过6 000万人民币的A轮融资,其主要产品包括无线脑电采集系统、无线经颅直流电刺激系统、高性能神经信号采集系统、高频数字脑电图机、脑电和事件相关电位系统、数字脑电图机等^[183]。

通过计算建模,类脑智能借鉴大脑神经运行机制和认知行为机制,利用软硬件协同实现机器智能。类脑智能、神经芯片硬件等在2018年被Gartner公司列为未来5大新兴技术之一。根据Yole Développement公司2019年调查结果显示,神经形态计算(Neuromorphic Computing)市场将从2024年的6 900万美元上升到2034年的213亿美元^[184],涉及该领域的企业既包括英特尔、IBM、高通等科技巨头,也

有Brainchip、aiCTX、Vicarious、General Vision等初创公司。英特尔在2017年展示了其首款自主学习神经元芯片Loihi,通过环境中的各种反馈信息,进行自主学习、下达指令,并于2020年3月成功开发出Pohoiki Springs,是目前最新、功能最强大的神经形态研究系统,可提供1亿个神经元的计算能力^[185]。IBM早在2014年就发布业内首款类脑芯片TrueNorth,随后推出过一款名为IBM Debater的辩论系统,使用人工智能技术读取大量文档,并曾与人类进行公开辩论,该系统获得2020年世界人工智能大会SAIL奖。高通公司开发的“认知计算平台”Zeroth,可以融入到Snapdragon处理器,提升系统的认知计算性能,并实际应用于手机和平板电脑等设备,支持语音识别、图像识别、场景实时标注等^[186]。谷歌研发的基于神经网络训练的处理器TPU,主要用于深度学习和AI运算,其2020年7月发布的第四代TPU芯片的细节显示,其平均性能是两年前的上一代产品的2.7倍^[187]。澳大利亚的初创企业BrainChip主要研发基于事件驱动运算的神经拟态芯片,其最新的神经拟态芯片Akida包括120万个神经元和100亿个突触,结合脉冲神经网络(SNN)能直接在芯片上实时学习,且所需数据远少于传统深度神经网络;瑞士的初创企业aiCTX在2019年4月推出全球首款纯基于事件驱动运算的视觉AI处理器DyapCNN,单芯片集成超过100万个神经元、400万可编程参数,适合实现大规模SNN。

中科寒武纪科技股份有限公司从事用于各类智能云服务器、智能终端、智能机器人的核心处理器芯片的研发。寒武纪在2016年注册成立时即推出“寒武纪1A”处理器,成为世界首款终端人工智能专用处理器,在性能和功耗上明显优于当时的其他计算硬件,在计算机视觉、语音识别、自然语言处理等机器学习任务上能实现性能最优化。2017年,寒武纪推出两款全新的人工智能处理器——“寒武纪1H8”,能耗更低,面积更小,可广泛应用于自动驾驶、监测相机等视觉应用;而终端智能处理器Cambricon-1M/1H等可广泛应用于各类智能终端,包括智能手机、智能摄像头、机器人、自动驾驶设备等^[188]。2018年,寒武纪又推出MLU100及其学习处理器芯片,为云端推理提供了强大的运算能力支撑。2020年7月,寒武纪在科创板上市,其开发的智能芯片已广泛应用于智能手机、嵌入式设备和各数据中心。此外,国内在智能机器人专业化应用方面表现突出。例如,中科新松公司开发的Duco mind,

将视觉、力觉等感知觉传感器与机器人技术和人工智能技术相融合,带来更加易用、可扩展的自动化应用,并且能够实现批量化、个性化定制^[189]。科大讯飞在语音识别和声学模拟相关产品研发方面处于国际领先水平,其“科大讯飞新一代语音翻译关键技术及系统”获2019年SAIL应用奖。2020年8月,科大讯飞提出的A.I.数据质量国际标准项目《人工智能-分析和机器学习的数据质量-第4部分:数据质量过程框架》顺利通过ISO/IEC国际标准化组织立项,该标准将由科大讯飞专家作为项目负责人与全球各国专家共同制定,这也是中国首个牵头制定的ISO/IEC人工智能国际标准项目^[190]。

5 未来发展趋势与展望

21世纪最具挑战性的前沿科学问题之一就是理解大脑的结构和功能,揭示认知、思维、意识和语言的神经基础,解析脑功能神经基础对脑疾病诊断、治疗和新疗法开发的重要意义。单细胞测序、光遗传、脑成像等监测、操控、模拟技术的不断创新,推动神经科学研究新进展不断涌现,进一步加深对大脑的理解,进而回答以下重要问题^[191-192]:数十亿人的大脑的各个组成部分如何协同工作并产生和控制各种行为;人类大脑因何与众不同;脑疾病发作之前,神经系统是否发生分子和细胞变化以及发生哪些变化;如何利用对疾病的生物学理解来开发针对多种复杂的神经系统疾病的疗法;如何进行早期干预以预防疾病发生和发展;等等。

5.1 理解脑的高级复杂功能,探索大脑活动的规律与本质

大脑内细胞、分子水平的神经元活动基本过程研究是探索脑的奥秘中永恒的主题。通过对神经细胞进行全面系统的普查,绘制多尺度(从突触到脑区到整个大脑)、高分辨率的脑图谱;通过大规模监控神经活动,实现活动大脑的动态监控,记录大脑所有区域长期完整的神经元动态活动,阐明各类神经递质的存储、释放、调控等一系列精细过程,将有利于深入了解神经信号传导过程及功能发挥机制;同时,对神经环路如何指导行为和功能的研究将为基于神经环路的干预措施、中枢神经系统的操纵、神经精神疾病的治疗提供思路。

目前,新兴技术已经能够很好地理解若干物种的大脑系统,开始破译神经元群和远程脑区共同驱动和调节行为的原理,并且在全脑中记录和改变相关行为^[184]。此外,模型分析和人工智能可与这些新

兴技术相结合,将多个感官信号输入整合并转化为行为输出,如动作、思想、决策等。但是,全脑的活动分析研究刚开始,要实现阐明脑功能原理的目标,必须在厘清基本脑认知功能(感知觉、学习和记忆、情绪和情感、抉择等)的基础上,进一步认识脑的高级功能(如语言、智力、思维、意识等)。未来,新技术和工具的开发与应用有助于破解困扰人们的重大问题,不仅可以揭示大脑高级功能的物质基础(大脑神经细胞的活动),也可以明确决定这些活动的本质。这是神经科学面临的重大挑战,也是探索其奥秘的一个漫长过程。

5.2 神经技术与信息技术的交叉融合推动类脑人工智能发展

受脑工作机制启发,类脑智能成为近年来神经科学、人工智能领域研究的热点。面向下一代智能信息技术,需要通过不同学科、不同领域之间的交叉,尤其是信息技术与神经技术的深度融合,才有望突破机器智能发展的瓶颈,开发出具有通用认知能力和自主学习能力的智能机器。

未来将通过开展类脑计算和脑式信息处理网络的新型芯片及计算系统研究、神经网络突触连接机制启发的神经拟态芯片设计与类脑系统研究,实现大规模、高精度的神经网络启发的下一代人工智能算法^[193],开发类神经元处理器、存储器和类脑计算机,以及类脑智能体和新型智能机器人,使脑启发类脑智能系统真正实现在信息处理机制上类脑、在认知行为上类人,并最终超越人类智能水平^[194]。

5.3 神经科学前沿与会聚技术的突破促进技术转化与产业应用

神经科学前沿研究与会聚技术不断取得的进展和突破有望持续改善人类健康,推动经济和社会发展。Yole Développement于2018年发布的报告预测,神经技术相关市场2023年的市值将达74亿美元,2035年可达384亿美元^[195]。

神经技术是未来医疗应用中最有前景的创新技术之一,医疗应用将是神经技术产品开发和产业快速增长的主要驱动力。神经技术将有望用于评估疾病进展、加速药物研发、快速筛选生物标志物、改善疾病治疗和预后等^[157]。未来的神经疾病治疗将是针对某些机制的新型药物与治疗可塑性丧失、神经发生丧失和神经炎症的调节疗法等组合产品。例如,人脑的高分辨率成像将有助于对神经环路功能的新理解,为神经调节干预铺平道路;利用人工智能开发的生物标志物平台,结合神经接口与深层智

能系统,可直接从神经数据中“学习”生物标志物,并在新的靶点上测试神经调节疗法,加速疾病新疗法开发,为基于人工智能的新一代神经医学打开大门。

未来20年,神经科学及相关技术成果的应用范围还将大幅扩展,与脑科学有关的科技进步将在人类健康、认知、国家安全等多个领域产生深远影响,对社会生产生活带来深刻的影响^[196]。

5.4 关注神经科学伦理问题,加强伦理规范与应用准则研究

近年来,神经科学领域的潜在伦理、法律和社会问题已经引起国际社会广泛关注,尤其是脑机接口技术的伦理问题^[197]。多个国家在其国家脑计划中专门设立神经伦理相关的研究部门和研究项目,加强对神经伦理研究的支持,解决脑科学与神经技术发展引发的社会伦理争议及挑战。美国脑计划专门设立神经伦理工作组(Neuroethics Working Group, NEWG),就如何解决神经科学研究中的伦理问题提供专家意见和建议;日本脑计划设有神经伦理学小组为其计划实施提供伦理学支持;欧盟脑计划设立“伦理与社会子项目”,通过提高政策制定者和公众的参与促进负责任的研究与创新,呼吁科学家们重视研究中涉及的社会、哲学和伦理问题^[198]。

未来,各国及相关国际组织将更加关注脑与神经科学研究与应用的伦理问题,一方面,将对神经科学、类脑人工智能研究及应用涉及的伦理与社会问题进行审慎的考察和分析,加强神经伦理学的研究,推动神经伦理规范的制定和国家治理;另一方面,通过开展跨学科、跨领域的公开对话,促进公共机构、医疗部门、媒体、商业组织和公众之间的沟通,正确引导公众舆论,建立公众信任。

[参 考 文 献]

- [1] 韩雪,阮梅花,王慧媛,等.神经科学和类脑人工智能发展:机遇与挑战.生命科学,2016,28:1295-306
- [2] 阮梅花,袁天蔚,王慧媛,等.神经科学和类脑人工智能发展:未来路径与中国布局——基于业界百位专家调研访谈.生命科学,2017,29:97-113
- [3] National Institutes of Health. BRAIN 2025 a scientific vision[EB/OL]. (2014-06-05)[2020-07-27]. https://braininitiative.nih.gov/sites/default/files/pdfs/brain2025_508c.pdf
- [4] National Institute of Mental Health. NIH BRAIN Initiative launches cell census[EB/OL]. (2017-10-23)[2020-07-27]. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-brain-initiative-launches-cell-census>
- [5] European Union. How the digital revolution is transforming EU-funded brain research[EB/OL]. [2020-07-27]. <https://cordis.europa.eu/article/id/401587-cordis-results-pack-on-the-brain>
- [6] National Agency for Research and Development. FET Open and Proactive projects and Neuroscience[EB/OL]. [2020-07-27]. <https://www.h2020.md/en/fet-open-and-proactive-projects-and-neuroscience>
- [7] BRAIN/MINDS. List of Research[EB/OL]. [2020-07-27]. <https://brainminds.jp/en/list-of-research>
- [8] Cyranoski D. Beijing launches pioneering neuroscience centre. Nature, 2018, 556: 157-8
- [9] Jeong SJ, Lee IY, Jun BO, et al. Korea brain initiative: emerging issues and institutionalization of neuroethics. Neuron, 2019, 101: 390-3
- [10] Illes J, Weiss S, Bains J, et al. A neuroethics backbone for the evolving Canadian brain research strategy. Neuron, 2019, 101: 370-4
- [11] International Brain Initiative. International brain initiative: an innovative framework for coordinated global brain research efforts. Neuron, 2020, 105: 212-6
- [12] Hodge RD, Bakken TE, Miller JA, et al. Conserved cell types with divergent features in human versus mouse cortex. Nature, 2019, 573: 61-8
- [13] BRAIN Initiative. Cell Census Network (BICCN)[EB/OL]. [2020-07-27]. <https://braininitiative.nih.gov/brain-programs/cell-census-network-biccn>
- [14] Wang QX, Ding SL, Li Y, et al. The allen mouse brain common coordinate framework: a 3D reference atlas. Cell, 2020, 181: 936-53
- [15] Zeisel A, Hochgerner H, Lönnerberg P, et al. Molecular architecture of the mouse nervous system. Cell, 2018, 174: 999-1014
- [16] Vanlandewijck M, He LQ, Mäe MA, et al. A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature. Nature, 2018, 554: 475-80
- [17] Saunders A, Macosko EZ, Wysoker A, et al. Molecular diversity and specializations among the cells of the adult mouse brain. Cell, 2018, 174: 1015-30
- [18] Cizeron M, Qiu Z, Koniaris B, et al. A brainwide atlas of synapses across the mouse life span. Science, 2020, 369: 270-5
- [19] Li HJ, Horns F, Wu B, et al. Classifying *Drosophila* olfactory projection neuron subtypes by single-cell RNA sequencing. Cell, 2017, 171: 1206-20
- [20] Li JF, Han S, Li HJ, et al. Cell-surface proteomic profiling in the fly brain uncovers wiring regulators. Cell, 2020, 180: 373-86
- [21] Davie K, Janssens J, Koldere D, et al. A single-cell transcriptome atlas of the aging *Drosophila* brain. Cell, 2018, 174: 982-98
- [22] Severi KE, Portugues R, Marques JC, et al. Neural control and modulation of swimming speed in the larval zebrafish. Neuron, 2014, 83: 692-707
- [23] Probabilistic cytoarchitectonic maps for 32 new human brain areas released[EB/OL]. [2019-06-01]. <https://www.humanbrainproject.eu/en/follow-hbp/news/probabilistic->

- cytoarchitectonic-maps-for-32-new-human-brain-areas-released/
- [24] New Cytoarchitectonic maps in BigBrain[EB/OL]. [2019-6-3]. <https://www.humanbrainproject.eu/en/follow-hbp/news/new-cytoarchitectonic-maps-in-bigbrain>
- [25] Amunts K, Mohlberg H, Bludau S, et al. Julich-Brain: a 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. *Science*, 2020, 369: 988-92
- [26] Hodge RD, Bakken TE, Miller JA, et al. Conserved cell types with divergent features in human versus mouse cortex. *Nature*, 2019, 573: 61-8
- [27] Zhong SJ, Zhang S, Fan XY, et al. A single-cell RNA-seq survey of the developmental landscape of the human prefrontal cortex. *Nature*, 2018, 555: 524-8
- [28] Winnubst J, ErhanBas, Ferreira TA, et al. Reconstruction of 1,000 projection neurons reveals new cell types and organization of long-range connectivity in the mouse brain. *Cell*, 2019, 179: 268-81
- [29] Zhong S, Ding W, Sun L, et al. Decoding the development of the human hippocampus. *Nature*, 2020, 577: 531-6
- [30] Sereno M, Diedrichsen, Tachrount M, et al. The human cerebellum has almost 80% of the surface area of the neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 19538-43
- [31] Khrameeva E, Kurochkin I, Han DD, et al. Single-cell-resolution transcriptome map of human, chimpanzee, bonobo, and macaque brains. *Genome Res*, 2020, 30: 776-89
- [32] Budday S, Steinmann P, Kuhl E. Physical biology of human brain development. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 257
- [33] Sanes DH, Rhd TA, Harris WA, et al. Development of the nervous system [M]. 4th Edition. USA: Elsevier Inc., 2019
- [34] Wan YN, Wei ZQ, Looger LL, et al. Single-cell reconstruction of emerging population activity in an entire developing circuit. *Cell*, 2019, 179: 355-72
- [35] Herculano-Houzel S, Catania K, Manger PR, et al. Mammalian brains are made of these: a dataset of the numbers and densities of neuronal and nonneuronal cells in the brain of glires, primates, scandentia, eulipotyphlans, afrotherians and artiodactyls, and their relationship with body mass. *Brain Behav Evol*, 2015, 86: 145-63
- [36] Fang WQ, Yuste R. Overproduction of neurons is correlated with enhanced cortical ensembles and increased perceptual discrimination. *Cell Rep*, 2017, 21: 381-92
- [37] Tobin MK, Musaraca K, Disouky A, et al. Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients. *Cell Stem Cell*, 2019, 24: 974-82
- [38] Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2019, 25: 554-60
- [39] Nathan FM, Ohtake Y, Wang S, et al. Upregulating Lin28a promotes axon regeneration in adult mice with optic nerve and spinal cord injury. *Mol Ther*, 2020, 28: 1902-17
- [40] Delgado RN, Mansky B, Ahanger SH, et al. Maintenance of neural stem cell positional identity by mixed-lineage leukemia 1. *Science*, 2020, 368: 48-53
- [41] Dekkers M, Nikolettou V, Barde YA. Death of developing neurons: new insights and implications for connectivity. *J Cell Biol*, 2013, 203: 385-93
- [42] Prieto-Godino LL, Silbering AF, Khallaf MA, et al. Functional integration of "undead" neurons in the olfactory system. *Sci Adv*, 2020, 6: 7238
- [43] Glasgow SD, McPhedrain R, Madranges JF, et al. Approaches and limitations in the investigation of synaptic transmission and plasticity. *Front Synaptic Neurosci*, 2019, 11: 20
- [44] Sheng N, Bembien MA, Díaz-Alonso J, et al. LTP requires postsynaptic PDZ-domain interactions with glutamate receptor/auxiliary protein complexes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 3948-53
- [45] Stogsdill JA, Ramirez J, Liu D, et al. Astrocytic neurotrophins control astrocyte morphogenesis and synaptogenesis. *Nature*, 2017, 551: 192-7
- [46] Guo C, Pan YF, Gong ZF. Recent advances in the genetic dissection of neural circuits in *Drosophila*. *Neurosci Bull*, 2019, 35: 1058-72
- [47] Steinmetz NA, Zatzka-Haas P, Carandini M, et al. Distributed coding of choice, action and engagement across the mouse brain. *Nature*, 2019, 576: 266-73
- [48] Okobi DE, Banerjee A, Matheson A, et al. Motor cortical control of vocal interaction in neotropical singing mice. *Science*, 2019, 363: 983-8
- [49] Kim DY, Heo G, Kim M, et al. A neural circuit mechanism for mechanosensory feedback control of ingestion. *Nature*, 2020, 580: 376-80
- [50] Mu D, Deng J, Liu KF, et al. A central neural circuit for itch sensation. *Science*, 2017, 357: 695-9
- [51] Zheng RG, Wen ZC, Ming ZL, et al. Tac1-expressing neurons in the periaqueductal gray facilitate the itch-scratching cycle via descending regulation. *Neuron*, 2019, 101: 45-59
- [52] Gallivan JP, Chapman CS, Wolpert DM, et al. Decision-making in sensorimotor control. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19: 519-34
- [53] Focus on learning and memory. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1535
- [54] Vugt BV, Dagnino B, Vartak D, et al. The threshold for conscious report: signal loss and response bias in visual and frontal cortex. *Science*, 2018, 360: 537-42
- [55] Marshel JH, Kim YS, Machado TA, et al. Cortical layer-specific critical dynamics triggering perception. *Science*, 2019, 365: 5202
- [56] Carrillo-Reid L, Han S, Yang W, et al. Controlling visually guided behavior by holographic recalling of cortical ensembles. *Cell*, 2019, 178: 447-57
- [57] Allen WE, Chen MZ, Pichamoorthy N, et al. Thirst regulates motivated behavior through modulation of brainwide neural population dynamics. *Science*, 2019, 364: 3932
- [58] Lee SJ, Augustine V, Zhao Y, et al. Chemosensory modulation of neural circuits for sodium appetite. *Nature*,

- 2019, 568: 93-7
- [59] Vries S, Lecoq JA, Buice MA, et al. A large-scale standardized physiological survey reveals functional organization of the mouse visual cortex. *Nat Neurosci*, 2020, 23: 138-51
- [60] Li HQ, Spitzer NC. Exercise enhances motor skill learning by neurotransmitter switching in the adult midbrain. *Nat Commun*, 2020, 11: 2195
- [61] Yan J, Jin SQ, Lin XX, et al. CA1-projecting subiculum neurons facilitate object-place learning. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1857-70
- [62] Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility -- linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 335-46
- [63] Gao A, Xia F, Guskjolen AJ, et al. Elevation of hippocampal neurogenesis induces a temporally graded pattern of forgetting of contextual fear memories. *J Neurosci*, 2018, 38: 3190-8
- [64] Li YD, Xu JM, Liu YF, et al. A distinct entorhinal cortex to hippocampal CA1 direct circuit for olfactory associative learning. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 559-70
- [65] Chu C, Murdock MH, Jing D, et al. The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. *Nature*, 2019, 574: 543-8
- [66] Zhou MM, Chen NN, Tian JS, et al. Suppression of GABAergic neurons through D2-like receptor secures efficient conditioning in *Drosophila* aversive olfactory learning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 116: 5118-25
- [67] Hauer BE, Pagliardini S, Dickson CT. The reuniens nucleus of the thalamus has an essential role in coordinating slow-wave activity between neocortex and hippocampus. *eNeuro*, 2019, 6: ENEURO.0365-19
- [68] Zhu HY, Wang N, Yao L, et al. Moderate UV exposure enhances learning and memory by promoting a novel glutamate biosynthetic pathway in the brain. *Cell*, 2018, 173: 1716-27
- [69] Iverson P, Wagner A, Rosen S. Effects of language experience on pre-categorical perception: distinguishing general from specialized processes in speech perception. *J Acoust Soc Am*, 2016, 139: 1799
- [70] Keitel A, Gross J, Kayser C. Perceptually relevant speech tracking in auditory and motor cortex reflects distinct linguistic features. *PLoS Biol*, 2018, 16: e2004473
- [71] Jasmin K, Gotts SJ, Xu Y, et al. Overt social interaction and resting state in young adult males with autism: core and contextual neural features. *Brain*, 2019, 142: 808-22
- [72] Pyllkanen L. The neural basis of combinatory syntax and semantics. *Science*, 2019, 366: 62-6
- [73] Bemis DK, Pyllkanen L. Simple composition: a magnetoencephalography investigation into the comprehension of minimal linguistic phrases. *J Neurosci*, 2011, 31: 2801-14
- [74] Bemis DK, Pyllkanen L. Flexible composition: MEG evidence for the deployment of basic combinatorial linguistic mechanisms in response to task demands. *PLoS One*, 2013, 8: e73949
- [75] Flick G, Pyllkanen L. Isolating syntax in natural language: MEG evidence for an early contribution of left posterior temporal cortex. *Cortex*, 2020, 127: 42-57
- [76] Enard W, Przeworski M, Fisher SE, et al. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature*, 2002, 418: 869-72
- [77] Atkinson EJ, Audesse AJ, Palacios JA, et al. No evidence for recent selection at FOXP2 among diverse human populations. *Cell*, 2018, 174: 1424-35
- [78] The Neuroscience of Consciousness (Stanford Encyclopedia of Philosophy), 2018[EB/OL]. <https://plato.stanford.edu/entries/consciousness-neuroscience/>
- [79] Pouget A, Drugowitsch J, Kepecs A, et al. Confidence and certainty: distinct probabilistic quantities for different goals. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 366-74
- [80] Fetsch CR, Kiani R, Newsome WT, et al. Effects of cortical microstimulation on confidence in a perceptual decision. *Neuron*, 2014, 83: 797-804
- [81] Odegaard B, Grimaldi P, Cho SH, et al. Superior colliculus neuronal ensemble activity signals optimal rather than subjective confidence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E1588-97
- [82] Chang LT, Zhang SK, Poo MM, et al. Spontaneous expression of mirror self-recognition in monkeys after learning precise visual-proprioceptive association for mirror images. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 3258-63
- [83] Wenzel M, Han S, Smith EH, et al. Reduced repertoire of cortical microstates and neuronal ensembles in medically induced loss of consciousness. *Cell Syst*, 2019, 8: 467-74
- [84] Siclari F, Baird B, Perogamvros L, et al. The neural correlates of dreaming. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 872-8
- [85] Whiteford HA, Ferrari A J, Degenhardt L, et al. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*, 2015, 10: e0116820
- [86] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, 386: 743-800
- [87] Kim YS, Leventhal BL. Genetic epidemiology and insights into interactive genetic and environmental effects in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 2015, 77: 66-74
- [88] Velmeshev D, Schirmer L, Jung D, et al. Single-cell genomics identifies cell type-specific molecular changes in autism. *Science*, 2019, 364: 685-9
- [89] Vainchtein ID, Chin G, Cho FS, et al. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development. *Science*, 2018, 359: 1269-73
- [90] Torre-Ubieta DL, Won H, Stein JL, et al. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med*, 2016, 22: 345-61
- [91] Hörnberg H, Pérez-Garci E, Schreiner D, et al. Rescue of oxytocin response and social behaviour in a mouse model

- of autism. *Nature*, 2020, 584: 252-6
- [92] Bernaras E, Jaureguizar J, Garaigordobil M. Child and adolescent depression: a review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments. *Front Psychol*, 2019, 10: 543
- [93] Narbona J. Depressive phenomenology at the outset of neuropaediatric diseases. *Rev Neurol*, 2014, 58: 71-5
- [94] Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996, 35: 1427-39
- [95] Sivertsen B, Harvey A, Lundrevold AJ, et al. Sleep problems and depression in adolescence: results from a large population-based study of Norwegian adolescents aged 16-18 years. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 23: 681-9
- [96] Whittle S, Lichter R, Dennison M, et al. Structural brain development and depression onset during adolescence: a prospective longitudinal study. *Am J Psychiatry*, 2014, 171: 564-71
- [97] Herane-Vives A, Fischer S, de Angel V, et al. Elevated fingernail cortisol levels in major depressive episodes. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 88: 17-23
- [98] Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: an integrative view. *Asian J Psychiatr*, 2017, 27: 101-11
- [99] Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27: 554-9
- [100] Yang Y, Cui YH, Sang KN, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, 2018, 554: 317-22
- [101] Focus on neurodegenerative disease. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 1293
- [102] Willis EF, Kelli PA, Nguyen QH, et al. Repopulating microglia promote brain repair in an IL-6-dependent manner. *Cell*, 2020, 180: 833-46
- [103] Ising C, Venegas C, Zhang SS, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. *Nature*, 2019, 575: 669-73
- [104] Rauch JN, Luna G, Guzman E, et al. LRP1 is a master regulator of tau uptake and spread. *Nature*, 2020, 580: 381-5
- [105] Choi SH, Bylykbashi E, Chatila ZK, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science*, 2018, 361: eaan8821
- [106] Bryois J, Skene NJ, Hansen TF, et al. Genetic identification of cell types underlying brain complex traits yields insights into the etiology of Parkinson's disease. *Nat Genetics*, 2020, 52: 482-93
- [107] Matheoud D, Cannon T, Voisin A, et al. Intestinal infection triggers Parkinson's disease-like symptoms in *Pink1*^{-/-} mice. *Nature*, 2019, 571: 565-9
- [108] Parmar M, Grealish S, Henchcliffe C. The future of stem cell therapies for Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21: 103-15
- [109] Qian H, Kang XJ, Hu J, et al. Reversing a model of Parkinson's disease with *in situ* converted nigral neurons. *Nature*, 2020, 582: 550-6
- [110] Ecker JR, Geschwind DH, Kriegstein AR, et al. The BRAIN initiative cell census consortium: lessons learned toward generating a comprehensive brain cell atlas. *Neuron*, 2017, 96: 542-57
- [111] Wu YE, Pan L, Zuo YN, et al. Detecting activated cell populations using single-cell RNA-Seq. *Neuron*, 2017, 96: 313-29
- [112] Rodriques SG, Stickels RR, Goeva A, et al. Slide-seq: a scalable technology for measuring genome-wide expression at high spatial resolution. *Science*, 2019, 36: 1463-7
- [113] Gray LT, Yao ZZ, Nguyen NT, et al. Layer-specific chromatin accessibility landscapes reveal regulatory networks in adult mouse visual cortex. *Elife*, 2017, 6: e21883
- [114] Luo CY, Keown CL, Kurihara L, et al. Single-cell methylomes identify neuronal subtypes and regulatory elements in mammalian cortex. *Science*, 2017, 357: 600-4
- [115] Yang JC, Mun JW, Kwon SY, et al. Electronic skin: recent progress and future prospects for skin-attachable devices for health monitoring, robotics, and prosthetics. *Adv Mater*, 2019, 31: e1904765
- [116] Zhao SY, Li G, Tong CJ, et al. Full activation pattern mapping by simultaneous deep brain stimulation and fMRI with graphene fiber electrodes. *Nat Commun*, 2020, 11: 1788
- [117] Wang J, Zhao QO, Wang YL, et al. Self-unfolding flexible microelectrode arrays based on shape memory polymers. *Adv Mater Technol*, 2019, 4: 1900566
- [118] Guglielmi G. A new way to capture the brain's electrical symphony. *Nature*, 2018, 561: 300-2
- [119] Dana H, Sun Y, Mohar B, et al. High-performance calcium sensors for imaging activity in neuronal populations and microcompartments. *Nat Methods*, 2019, 16: 649-57
- [120] Jing M, Zhang P, Wang GF, et al. A genetically encoded fluorescent acetylcholine indicator for *in vitro* and *in vivo* studies. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 726-37
- [121] Sun FM, Zeng JZ, Jing M, et al. A genetically encoded fluorescent sensor enables rapid and specific detection of dopamine in flies, fish, and mice. *Cell*, 2018, 174: 481-96.e19
- [122] Feng J, Zhang CM, Lischinsky JE, et al. A genetically encoded fluorescent sensor for rapid and specific *in vivo* detection of norepinephrine. *Neuron*, 2019, 102: 745-61
- [123] Brown J, Behnam R, Coddington L, et al. Expanding the optogenetics toolkit by topological inversion of rhodopsins. *Cell*, 2018, 175: 1131-40
- [124] Gong X, Mendoza-Halliday D, Ting JT, et al. An ultra-sensitive step-function opsin for minimally invasive optogenetic stimulation in mice and macaques. *Neuron*, 2020, 107: 1-14
- [125] Yang WY, Khan W, Wu JJ, et al. Single-channel opto-neurostimulators: a review. *J Micromech Microeng*, 2019, 29: 043001
- [126] The Salk Institute for Biological Studies. Salk sonogenetics [EB/OL]. [201908-20]. <https://sonogenetics.salk.edu/>

- [127] Li GF, Qiu WB, Zhang ZQ, et al. Noninvasive ultrasonic neuromodulation in freely moving mice. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66: 217-24
- [128] Jiang QJ, Li GF, Zhao HX, et al. Temporal neuromodulation of retinal ganglion cells by low-frequency focused ultrasound stimulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2018, 26: 969-76
- [129] The new field of sonogenetics uses sound waves to control the behavior of brain cells [EB/OL]. [2019-08-12]. <https://medicalxpress.com/news/2019-08-field-sonogenetics-behavior-brain-cells.html>, <https://sonogenetics.salk.edu/>
- [130] Zong WJ, Wu RL, Li ML, et al. Fast high-resolution miniature two-photon microscopy for brain imaging in freely behaving mice. *Nat Methods*, 2017, 14: 713-9
- [131] Kuhn B, Roome CJ. Primer to voltage imaging with ANNINE dyes and two-photon microscopy. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 321
- [132] Schermelleh L, Ferrand A, Huser T, et al. Super-resolution microscopy demystified. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 72-84
- [133] Jin DY, Xi P, Wang BM, et al. Nanoparticles for super-resolution microscopy and single-molecule tracking. *Nat Methods*, 2018, 15: 415-23
- [134] Gustavsson AK, Petrov PN, Lee MY, et al. 3D single-molecule super-resolution microscopy with a tilted light sheet. *Nat Commun*, 2018, 9: 123
- [135] Hillman EMC, Voleti V, Li WZ, et al. Light-sheet microscopy in neuroscience. *Annu Rev Neurosci*, 2019, 42: 295-313
- [136] Wang FF, Wan H, Ma ZR, et al. Light-sheet microscopy in the near-infrared II window. *Nat Methods*, 2019, 16: 545-52
- [137] Seiriki K, Kasai A, Hashimoto T, et al. High-speed and scalable whole-brain imaging in rodents and primates. *Neuron*, 2017, 94: 1085-100.e6.
- [138] JIOHS主编. 骆清铭团队自主研制的显微光学切片断层成像整机亮相70周年大型成就展[EB/OL]. [2019-09-26]. <http://wnlo.hust.edu.cn/info/1252/6369.htm>
- [139] Computational and Systems Neuroscience (Cosyne) 2019[EB/OL]. [2019-03-22]. http://www.cosyne.org/c/index.php?title=Cosyne_19
- [140] Hunt DL, Linaro D, Si B, et al. A novel pyramidal cell type promotes sharp-wave synchronization in the hippocampus. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 985-95
- [141] Vinyals O, Babuschkin I, Czarnecki WM, et al. Grandmaster level in StarCraft II using multi-agent reinforcement learning. *Nature*, 2019, 575: 350-4
- [142] Dabney W, Kurth-Nelson Z, Uchida N, et al. A distributional code for value in dopamine-based reinforcement learning. *Nature*, 2020, 577: 671-5
- [143] Kubilius J, Schrimpf M, Kar K, et al. Brain-like object recognition with high-performing shallow recurrent ANNs[C]. Vancouver, Canada: 33rd Conference on neural information processing systems(NeurIPS 2019). <https://papers.nips.cc/paper/9441-brain-like-object-recognition-with-high-performing-shallow-recurrent-anns.pdf>
- [144] Ito T, Hearne L, Mill R, et al. Discovering the computational relevance of brain network organization. *Trends Cogn Sci*, 2020, 24: 25-38
- [145] 2018世界人工智能创新大赛最高荣誉SAIL奖揭晓! [EB/OL]. [2018-09-17]. <https://www.jfdaily.com/news/detail?id=105816>
- [146] Carnegie Mellon University. Philosophy's Tetrad Project Awarded International AI Honor[EB/OL]. <https://www.cmu.edu/news/stories/archives/2020/august/tetrad-project-earns-international-ai-honors.html>
- [147] European Union. Human Brain Project Neuromorphic Computing[EB/OL]. [2019-03-22]. <https://www.human-brainproject.eu/en/silicon-brains/>
- [148] Stanford University. Neurogrid. [EB/OL]. [2020-04-20]. <https://web.stanford.edu/group/brainsinsilicon/neurogrid.html>
- [149] Fu TD, Liu XM, Gao HY, et al. Bioinspired bio-voltage memristors. *Nat Commun*, 2020, 11: 1861
- [150] Merel J, Aldarondo D, Marshall J, et al. Deep neuroethology of a virtual rodent. Conference paper at ICLR 2020[EB/OL]. [2019-09-26]. <https://openreview.net/forum?id=SyxrR4KPS>, https://openreview.net/attachment?id=SyxrR4KPS&name=original_pdf
- [151] Pei J, Deng L, Song S, et al. Towards artificial general intelligence with hybrid Tianjic chip architecture. *Nature*, 2019, 572: 106-11
- [152] Yao P, Wu HQ, Gao B, et al. Fully hardware-implemented memristor convolutional neural network. *Nature*, 2020, 577: 641-51
- [153] Ma D, Shen JC, Gu ZH, et al. Darwin: a neuromorphic hardware co-processor based on spiking neural networks. *J Syst Architect*, 2017, 77: 43-51
- [154] 浙江大学. 浙江大学牵头研发完成的类脑芯片“达尔文2”在杭州发布[EB/OL]. [2019-08-31]. <http://www.innovation2030.zju.edu.cn/2019/0831/c21944a1610312/page.htm>
- [155] Amunts K, Knoll AC, Lippert T, et al. The Human Brain Project—synergy between neuroscience, computing, informatics, and brain-inspired technologies. *PLoS Biol*, 2019, 17: e3000344
- [156] Lee JH, Seymour B, Leibo JZ, et al. Toward high-performance, memory-efficient, and fast reinforcement learning -- lessons from decision neuroscience. *Sci Robotics*, 2019, 4: eaav2975
- [157] Lee SW, Seymour B. Decision-making in brains and robots -- the case for an interdisciplinary approach. *Curr Opin Behav Sci*, 2019, 26: 137-45
- [158] Makin JG, Moses DA, Chang EF. Machine translation of cortical activity to text with an encoder-decoder framework. *Nat Neurosci*, 2020, 23: 575-82
- [159] Moses DA, Leonard MK, Makin JG, et al. Real-time decoding of question-and-answer speech dialogue using human cortical activity. *Nat Commun*, 2019, 10: 3096
- [160] Edelman BJ, Meng J, Suma D, et al. Noninvasive neuroimaging enhances continuous neural tracking for robotic device control. *Sci Robotics*, 2019, 4: eaav6844
- [161] Bashivan P, Kar K, DiCarlo JJ, et al. Neural population control via deep image synthesis. *Science*, 2019, 364: eaav9436

- [162] Chiang CH, Won SM, Orsborn AL, et al. Development of a neural interface for high-definition, long-term recording in rodents and nonhuman primates. *Sci Transl Med*, 2020, 12: eaay4682
- [163] Liu KY, Shi ZF, Zhang SQ, et al. A silk cranial fixation system for neurosurgery. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7: 1701359
- [164] Neurotech Analytics. Global NeuroTech Industry Landscape Overview 2020 [EB/OL]. [2020-2-12]. <http://neurotech.dka.global/>
- [165] Infinium Global Research. Medical Imaging Market: Global Industry Analysis, Trends, Market Size and Forecasts up to 2024[EB/OL]. [2018-05]. <https://www.infiniumglobalresearch.com/healthcare-medical-devices/global-medical-imaging-market>
- [166] GE SIGNA PREMIER[EB/OL]. [2019-07-10]. <https://www.insightec.com/whats-new/press-releases/2019/insightec-receives-fda-approval-and-ce-mark-for-exablate-neuro-with-ge-signa-premier-mr-system>
- [167] Brainomix and Olea Medical join forces to revolutionise stroke imaging with the e-STROKE SUITE[EB/OL]. [2018-05-17]. <https://brainomix.com/news/54>
- [168] 联影. 联影携全线产品亮相CMEF, 举办2019新品发布会[EB/OL]. [2019-05-14]. <https://www.united-imaging.com/cn/news/2018/%E8%81%94%E5%BD%B1%E6%90%BA%E5%85%A8%E7%BA%BF%E4%BA%A7%E5%93%81%E4%BA%AE%E7%9B%B8%ce%ef-%E4%B8%BE%E5%8A%9E2019%E6%96%B0%E5%93%81%E5%8F%91%E5%B8%83%E4%BC%9A/>
- [169] 武汉枢密脑科学技术有限公司[EB/OL]. [2020-05-20]. http://www.brainvta.com/index.php?option=com_content&view=article&id=32&Itemid=265
- [170] Sage rethinks SAGE-217 program after phase 3 failure[EB/OL]. [2020-02-27]. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/sage-rethinks-sage-217-program-after-phase-3-failure>
- [171] BlackThorn Therapeutics Advances Phase 2 Clinical Development for Selective KOR Antagonist, BTRX-140, in Neuropsychiatric Disorders[EB/OL]. [2020-01-23]. <https://www.blackthornrx.com/publications/blackthorn-therapeutics-advances-phase-2-clinical-development-for-selective-kor-antagonist-btrx-140-in-neuropsychiatric-disorders/>
- [172] Neurotech Reports. The Market for Neurotechnology: 2020-2024[EB/OL]. [2020-01]. <https://www.neurotechreports.com/pages/execsum.html>
- [173] QYR Research. Global Neurofeedback Market Size, Status and Forecast 2020-2026[EB/OL]. [2020-01-01]. <https://www.qyresearch.com/index/detail/1421288/global-neurofeedback-market-size-status-and-forecast->
- [174] McCrery R, Lane F, Benson K, et al. Treatment of urinary urgency incontinence using a rechargeable snm system: 6-month results of the ARTISAN-SNM Study. *J Urol*. 2020, 203: 185-92
- [175] BrainCo. [EB/OL]. [2020-01-01]. <https://www.brainco.tech/>
- [176] 北京品驰医疗设备有限公司[EB/OL]. [2020-01-01] <http://www.pinsmedical.com/>
- [177] AI 100: The Artificial Intelligence Startups Redefining Industries[EB/OL]. [2020-03-03]. <https://www.cbinsights.com/research/artificial-intelligence-top-startups/>
- [178] Huang LY, Deng YQ, Zheng XY, et al. Transcranial direct current stimulation with halo sport enhances repeated sprint cycling and cognitive performance. *Front Physiol*, 2019, 10: 118
- [179] Grand View Research. Brain Computer Interface Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product (Invasive, Partially Invasive, Non-invasive), By Application (Healthcare, Communication & Control), By End Use, And Segment Forecasts, 2020-2027[EB/OL]. [2020-02]. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/brain-computer-interfaces-market>
- [180] Hanson TL, Diaz-Botia CA, Kharazia V, et al. The “sewing machine” for minimally invasive neural recording. *BioRxiv*, 2019, doi: <https://doi.org/10.1101/578542>
- [181] 上海念通智能科技有限公司[EB/OL]. [2020-02]. <http://econtek.cn/>
- [182] 西安臻泰智能科技有限公司[EB/OL]. [2020-02]. <http://www.zhentecbci.com/>
- [183] 博睿康(常州)科技有限公司[EB/OL]. [2020-02]. <http://www.neuracle.cn/about/>
- [184] Yole Développement. Neuromorphic Sensing and Computing 2019. Market and Technology Report 2019[EB/OL]. [2019-10-1]. http://www.yole.fr/Neuromorphic_Sensing_Computing_IndustryOverview.aspx#.XyKe5ogza6I
- [185] Intel Scales Neuromorphic Research System to 100 Million Neurons[EB/OL]. [2020-03-18]. <https://newsroom.intel.com/news/intel-scales-neuromorphic-research-system-100-million-neurons/#gs.7lauud>
- [186] As far as the AI can see: what we still need to build human-level intelligence[EB/OL]. [2020-05-13]. <https://www.qualcomm.com/news/onq/2020/05/13/far-ai-can-see-what-we-still-need-build-human-level-intelligence>
- [187] Google claims its new tpus are 2.7 times faster than the previous generation [EB/OL]. [2020-07-29]. <https://venturebeat.com/2020/07/29/google-claims-its-new-tpus-are-2-7-times-faster-than-the-previous-generation/>
- [188] 寒武纪1H/1M (Cambricon1H/1M)[EB/OL]. [2020-03-01]. <http://www.cambricon.com/index.php?m=content&c=index&a=lists&catid=8>
- [189] 中科新松 [EB/OL]. [2020-07-17]. <http://www.siasun-in.com/index/news/newsinfo/cid/68.html>
- [190] 科大讯飞 [EB/OL]. [2020-08]. <https://www.iflytek.com/news/2076>
- [191] Moore T, Chestek C, Polley D, et al. Visions for the future of neuroscience. *Neuron*, 2018, 98: 464-5
- [192] Altimus CM, Marlin BJ, Charalambakis NE, et al. The next 50 years of neuroscience. *J Neurosci*, 2020, 40: 101-6
- [193] 余山. 从脑网络到人工智能——类脑计算的机遇与挑战. *科技导报*, 2016, 34: 75-7
- [194] 曾毅, 刘成林, 谭铁牛. 类脑智能研究的回顾与展望. *计算机学报*, 2016, 39: 212-22
- [195] Yole Développement. Neuroethologies and brain computer

- interface: market and technology analysis. 2018[EB/OL]. <https://www.i-micronews.com/products/neurotechnologies-and-brain-computer-interface/>
- [196] The National Academies of Sciences Engineering Medicine. Emerging Cognitive Neuroscience and Related Technologies[EB/OL]. 2008. <https://www.nap.edu/catalog/12177/emerging-cognitive-neuroscience-and-related-technologies>
- [197] Drew L. The ethics of brain-computer interfaces (Nature Outlook: The Brain). *Nature*, 2019, 571: S19-21
- [198] 李萍萍, 马涛, 满长鑫, 等. 脑科学伦理问题和治理探析. *中国医学伦理学*, 2019, 32: 1580-5