

上肢机器人辅助任务导向训练对脑卒中患者神经可塑性影响

李鑫¹ 谢晖² 黄文浩¹ 窦祖林*¹

1. 中山大学附属第三医院
2. 国家康复辅具研究中心

摘要：虽然机器人辅助任务导向上肢（UL）运动训练已被证明对卒中后 UL 功能康复有效，但它并没有比传统疗法更能改善 UL 运动功能。由于缺乏神经学指标评价，难以及时确定机器人治疗参数和临床疗效。本研究旨在探讨机器人辅助任务导向运动训练对不同程度功能障碍患者的神经可塑性变化，并提取神经学评价指标，为机器人提供额外的参数信息。**方法：**共招募 33 例脑卒中后偏瘫运动障碍成年患者作为研究对象，通过徒手肌肉测试将患者分为肌力 0-1 级（重度组，n=10）、2-3 级（中度组，n=14），4 级以上（轻度组，n=9）。通过功能性近红外光谱（fNIRS）测量双侧前额叶皮层、背外侧前额叶皮层（DLPFC）、额上回皮层（SFC）、前运动皮层（PMC）、初级运动皮层（M1）、初级体感皮层（S1）和枕叶皮层中静息和运动训练状态下的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白振荡的组织浓度，计算小波振幅（WA）和小波相位相干性（WPCO）来描述 0.01-0.08Hz 频率的皮层变化。**结果：**与静息状态相比，在 UL 运动训练期间，轻度组同侧 SFC 和中度组双侧 SFC 的皮质激活显著增加。与轻度组的静息状态相比，对侧 DLPFC 和同侧 SFC、双侧 SFC、对侧、S1 和同侧 M1 之间运动训练的 WPCO 值显著降低。**结论：**机器人辅助任务导向 UL 运动训练可以改变 SFC 的神经可塑性，有助于患者控制运动和持续学习运动规律。fNIRS 可以为机器人提供多种实时灵敏的神经评价指标，有利于在运动训练过程中制定更合理有效的个性化处方。

关键词：机器人辅助任务导向运动训练；功能性近红外光谱；神经可塑性；大脑激活；功能连接；脑卒中

1 研究背景

卒中可能导致脑细胞死亡，从而导致大脑皮质功能区控制的能力丧失，这是导致患者长期残疾的主要原因^[1]。大多数卒中急性期患者都有上肢（UL）功能障碍，只有

10-18%的卒中患者在卒中后6个月后获得完全上肢功能恢复^[2]。在其余患者中，UL运动缺陷持续存在，对他们的身体和社交活动产生负面影响^[3]。因此，患者卒中后UL运动功能康复是重要的需求，并且还应用所有可用的新技术来改善患者的UL功能。

机器人辅助的任务导向UL运动训练已被证明对卒中后UL功能康复有效^[4]。之前的fMRI神经成像已经证明，将上肢功能训练整合到任务中可以比普通治疗引起更广泛的大脑激活，例如视觉空间、视觉和感觉区域，以及初级听觉皮层^[5]。然而，包括《柳叶刀》^[6]在内的几项研究^[7]表明，机器人辅助训练对UL运动功能的改善程度不明确，缺乏明确的治疗剂量研究，例如治疗持续时间和强度、疗程频率和可能导致的副作用等。鉴于卒中后患者所需的最佳治疗计划尚不明确，因此根据每个特定患者的个体化机器人康复计划、使用有效的客观评估验证其有效性显得至关重要。

任务导向的UL运动训练可以始终以重复的方式多次执行单个运动，并且机器人可以通过这些客观的物理参数（例如肌肉力量、肌肉张力和关节运动范围）来评估UL功能^[8]，而不是神经指标。然而，了解UL训练期间的神经可塑性变化对于卒中患者的康复至关重要，这将直接影响机器人辅助任务导向UL运动训练的参数选择和临床效果^[9]^[10]。功能性近红外光谱（fNIRS）作为最近发展起来的神经影像学技术，具有毫秒级时间分辨率、2-3cm空间分辨率、便携、运动干扰小等独特优势^[11-13]，适用于非侵入性评估，以确定皮层下和皮质卒中患者在UL运动训练期间神经可塑性的变化。将神经影像信息与机器学习算法相结合，可以使机器人从神经数据中识别和预测未来的康复方向，有利于提高机器人辅助UL康复的准确性和有效性。

神经可塑性是指大脑响应来自环境或身体器官的外部或内部刺激而发生功能和结构变化的能力，也可以理解为响应每个神经生物学过程的强制性适应^[14, 15]。长时程增强（LTP）是神经可塑性的过程，可分为早期LTP和晚期LTP。早期的LTP产生了神经可塑性变化的快速和短暂的改变，并且不断过渡到晚期LTP，产生更慢和更持久的可塑性^[16]。借助神经影像技术，可以通过实时检测特定任务来评估早期神经可塑性过程，而晚期神经可塑性过程需要通过长期随访研究中的静息态来获得。在这项研究中，我们假设具有不同程度功能障碍的患者在UL康复训练期间会有多种脑网络重组模式。因此，目前的研究旨在：（1）探讨机器人辅助任务导向训练在康复过程中对不同程度功能障碍患者神经可塑性的具体变化，以及（2）提取神经学评估指标，这些指标可用于通过机器学习识别，从而为机器人提供物理参数以外的额外神经参数信息。



2 资料和方法

2.1 一般资料

本次研究通过中山大学附属第三医院住院患者中共招募 33 名 (n=33) 右利手的脑卒中后偏瘫运动障碍成年患者作为研究对象, 患者的临床基线特征在表 1 中。

表 1 基本情况

性别 (人数)		平均年龄 (岁)	卒中类型 (人数)		损伤侧 (人数)		平均病程 (月)	肌力等级 (人数)		
男	女		脑梗死	脑出血	左	右		0-1	2-3	4-5
24	9	57.57	23	10	16	17	1.88	10	14	9

纳入标准: (1) 第一次卒中, 通过头颅 CT 或 MRI 确认。(2) 发病时间在 1 周至 6 个月之间。(3) 存在轻度、中度或重度运动功能障碍。(4) 无明显认知和语言功能障碍 (MMSE>21 分) 的患者。如果参与者有以下情况, 则他们将被排除在研究之外: (1) 既往有卒中、创伤性脑损伤或脑肿瘤病史。(2) 并发严重的心、肺、肝、肾功能不全或其他严重躯体疾病。(3) 既往癫痫病史及癫痫家族史。(4) 植入体内的金属, 如心脏起搏器、颅骨内的金属等。(5) 有新的梗塞病灶或继发性出血加重者。(6) 颈椎严重病变者, 包括严重的颈椎管狭窄、颈椎不稳。该试验已由中山大学附属第三医院伦理委员会批准, 在中国临床试验登记号下注册, 注册号 ChiCTR2100054527。

2.2 方法

所有患者均接受机器人辅助任务导向的 UL 运动训练 (ArmGuider, 上海卓道医疗科技有限公司, 中国), 机器人根据患者的徒手肌肉测试 (MMT) 结果自动调整阻力或辅助参数。具体来说, 0-1 级肌力对应被动运动 (重度组, n=10), 2-3 级对应辅助运动 (中度组, n=14), 4 级以上对应包括阻力运动在内的活动 (轻度组, n = 9)。患者的远端手固定在机械臂上, 训练方向包括水平肩内收和外展、肘屈曲和伸展。每个卒中患者每天接受 20 分钟、每周 5 天的机器人辅助任务导向 UL 训练。近红外采集由专业治疗师在无声治疗室进行。在采集之前, 所有参与者都需要静坐 5-10 分钟, 以消除由他们的活动引起的现有血液动力学反应。由于 fNIRS 信号至少应包括五个低频周



期 (0.01Hz) 以确保相位相关分析的有效性, 因此要求患者完成 10 分钟的静息状态和 10 分钟的运动状态坐姿训练状态。在静息状态下, 要求患者放松大脑, 避免随意动作和言语。在运动训练状态下, 患者坐在训练台前, 双手和前臂固定在机器人的活动臂上。然后, 设置偏瘫 UL 的最大运动范围。患者被要求完成一项动态任务, 即通过机器人的可移动手臂在屏幕上捕捉蝴蝶, 实验设置如图 1 所示。

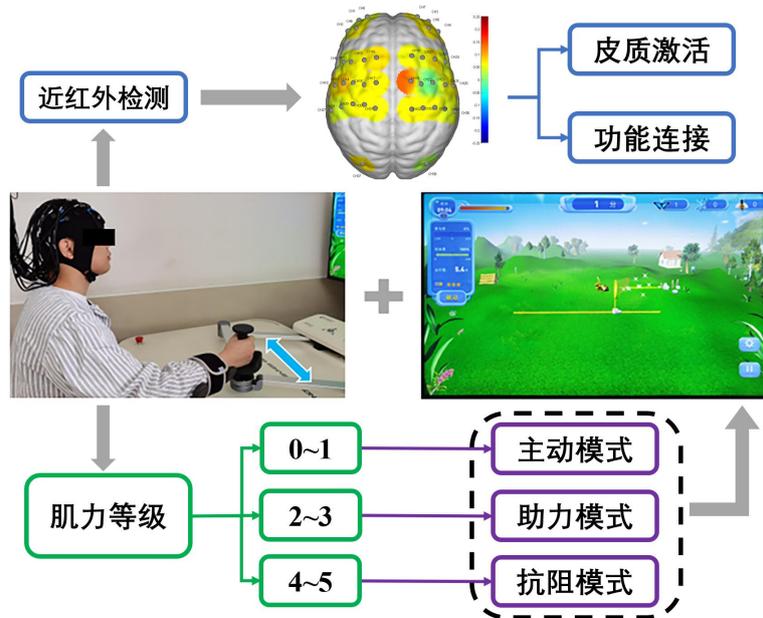


图 1 实验方案

2.3 功能性近红外光谱测量

在 fNIRS 测量中使用波长为 740 和 850nm^[17] 的连续波多通道组织氧合监测器 (NirSmart, 丹阳慧创医疗设备有限公司, 中国)。仪器的每个传感器由一个发光二极管和一个距离为 30mm 的检测器光极组成, 采样率为 10Hz。利用仪器的校准功能和相应的模板, 根据不同的头部尺寸, 确定通道以准确对应 10/10 电极位置。总共 38 个测量通道, 包括 18 个光源探头和 16 个检测器探头, 对称地放置在同侧和对侧前额叶皮层 (IPFC/CPFC)、同侧和对侧背外侧前额叶皮层 (IDL PFC/CDLPFC)、同侧和对侧前额叶皮层 (IDL PFC/CDLPFC) 区域。同侧和对侧额上回皮层 (ISFC/CSFC)、同侧和对侧前运动皮层 (IPMC/CPMC)、同侧和对侧初级运动皮层 (IM1/CM1)、同侧和对侧初级体感皮层 (IS1/CS1)、同侧和对侧枕叶 cortex (IOC/COC), 如图 2 所示。

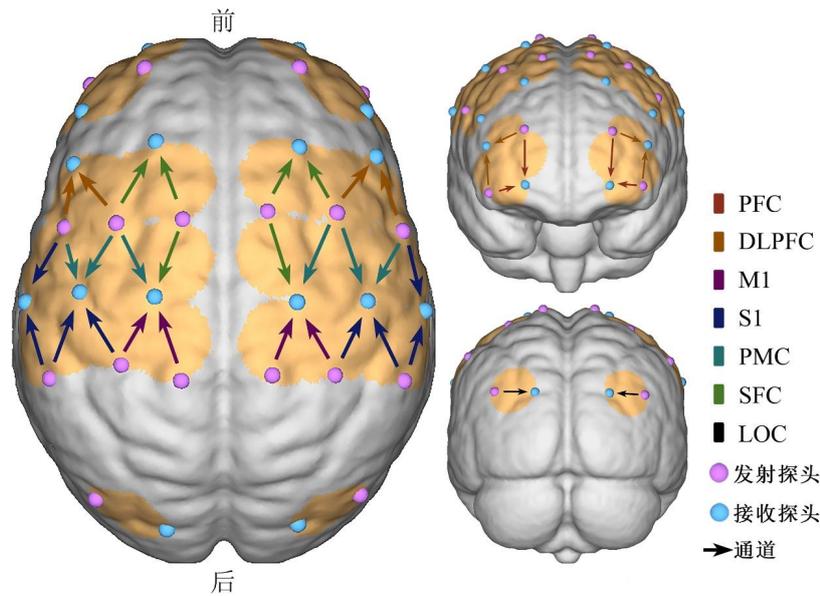


图2 fNIRS的示意图，配置18个源探头、16个检测探头和38个测量通道

2.4 数据预处理

fNIRS数据的预处理方法在我们之前的研究中已经阐述^[18-20]。fNIRS记录的吸光度信号首先在0.0095-2Hz下进行带通滤波，以减少不相关的噪声分量和低频基线漂移。然后对每个通道的 δ 氧合血红蛋白(O_2Hb)和脱氧血红蛋白(HHb)信号进行主成分分析(PCA)和独立成分分析(ICA)，以识别和消除可能与噪声和伪影相关的成分，包括心脏脉动、呼吸信号和血压变化^[21, 22]。根据相关时间进程应具有显著的0.01-0.08Hz频谱的标准，可以在视觉上识别并保留感兴趣的成分，表明大脑中的功能性血流动力学反应。最后采用移动平均滤波去除信号中明显的异常点，移动平均滤波的时间窗为3s。伪影部分通过三次样条插值被移除。

2.5 小波变换和振幅

连续小波变换可以将时间序列从时域投影到频域，使我们能够通过调整小波窗的长度，在时间上连续推导出频率内容。小波变换区分的特定频率区间具有不同的生理来源，0.01-0.08Hz表示自发性脑血氧信号中的神经活动血流动力学反应。将小波变换的结果在时域上取平均，得到每个 δO_2Hb 和HHb信号在每个时间和频率的小波幅度(WA)，反映了原始信号在某一频率下的波动幅度。 δO_2Hb 和HHb信号的WA代表了在不同条件下局部脑血流随大脑皮层活动的变化。功能性充血或神经血管耦合可以通过激活局部神经元来增加局部脑血流量，以匹配任务状态下局部脑细胞的血液和营养



需求^[23]。因此，WA的特点是脑皮层的强度或激活。

2.6 小波相位相干

使用小波相位相干（WPCO）计算功能连通性，这是一种使用信号的相位信息来评估两个信号之间相关性的方法。WPCO值介于0和1之间，该值在时间序列的连续过程中以一致的程度定量表示两个信号的瞬时相位，以识别可能的连通性^[24]。高WPCO值表明两个皮质区域之间存在一致性，否则表明两个现有增量信号之间的关系较弱^[25]。

为了识别显著的相干性，应用振幅自适应傅里叶变换方法来执行WPCO测试。总共50个具有与原始信号相同的均值、方差和自相关函数但没有任何相位相关的替代信号生产的。通过计算替代信号来验证原始信号的相位相干水平。当原始信号的WPCO值高于替代信号平均值的两个标准偏差时，频率间隔中的连通性被认为是显著的^[26]。

2.7 统计分析

使用Kolmogorov-Smirnov检验和Levene检验分析数据，以确保满足分析参数所需的正态性和方差齐性假设。单向方差分析用于评估组内比较中区域WA和WPCO值的显著差异，包括重度、中度和轻度组的静息状态与UL运动训练状态，调整后p值阈值设置为 $p < 0.0167$ ($0.05/3$)。

3 结果

3.1 大脑激活的差异

与静息状态相比，轻度（a）、中度（b）和重度（c）组的机器人辅助任务导向UL训练的WA变化如图3所示。我们发现所有的WA值三组中的区域表现出不同程度的变化。具体而言，ISFC的WA值（ $F=9.092$, $p=0.011$ ）显示与静息状态相比，轻度组在运动训练中显著增加。在中度组中，该区域的激活通常高于其他组，并且在ISFC（ $F=5.938$, $p=0.023$ ）和CSFC（ $F=5.425$, $p=0.029$ ）中观察到WA显著增加。然而，尽管重度组的运动训练可以引起大范围的激活增加，但与静息状态相比没有显著变化。

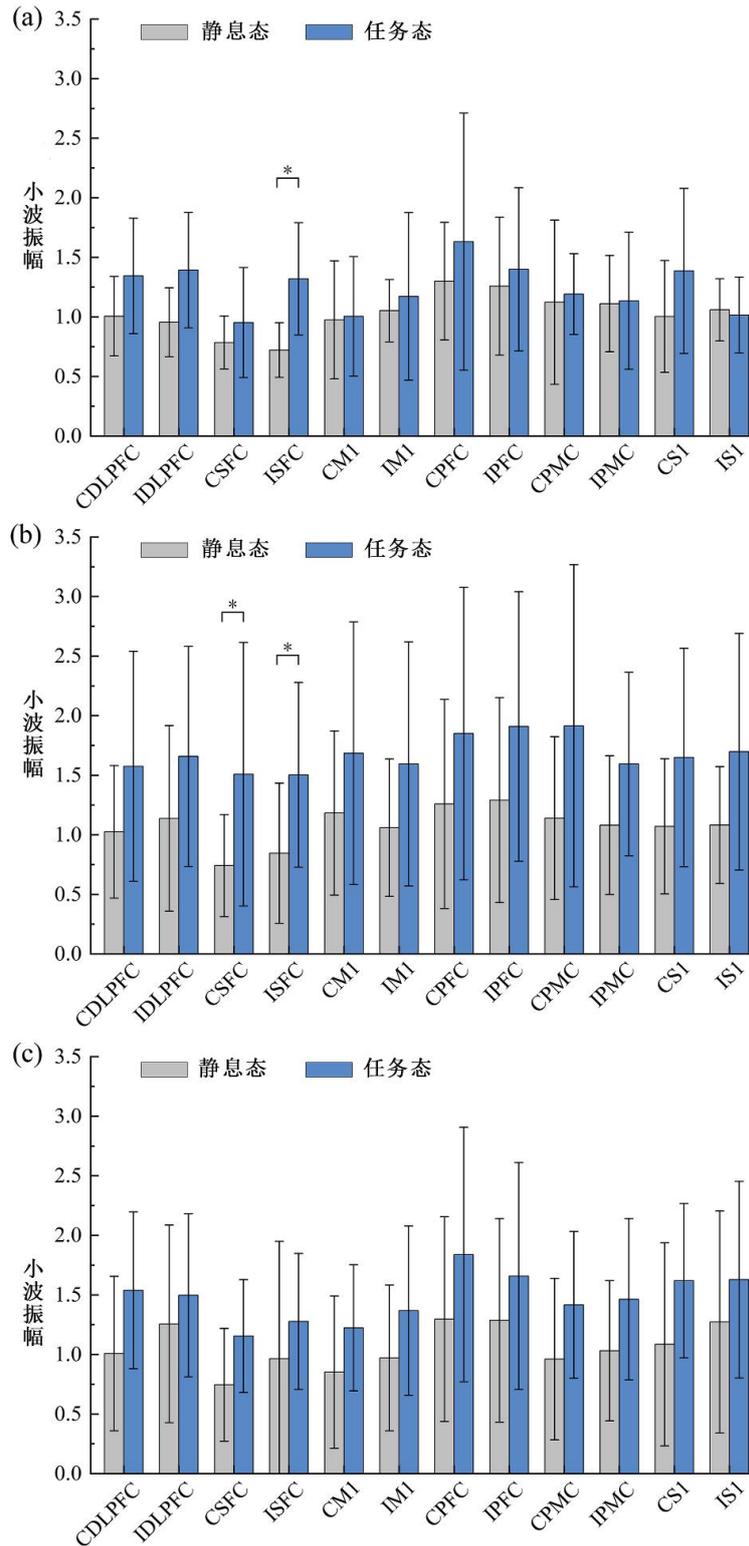


图3 轻度(a)、中度(b)和重度(c)组中静息状态和训练状态之间WA值的比较结果 (* $p < 0.05$)

3.2 大脑网络连接的差异

我们检查了与三组静息状态相比,运动训练中WPC0值的变化。在轻度和中度组中发现



与UL运动训练相关的WPCO值存在显著差异，并且显著变化显示在视觉连接图中，如图4A所示。具体而言，功能连接结果显示CDLPFC和ISFC ($F=9.572, p=0.009$)、CSFC和ISFC ($F=13.694, p=0.003$)以及CS1和IM1 ($F=6.167$)之间运动训练的WPCO值 ($p=0.029$)显著低于静止状态，如图4B所示，和在重度组中，静息训练和运动训练之间的WPCO值没有显著差异。

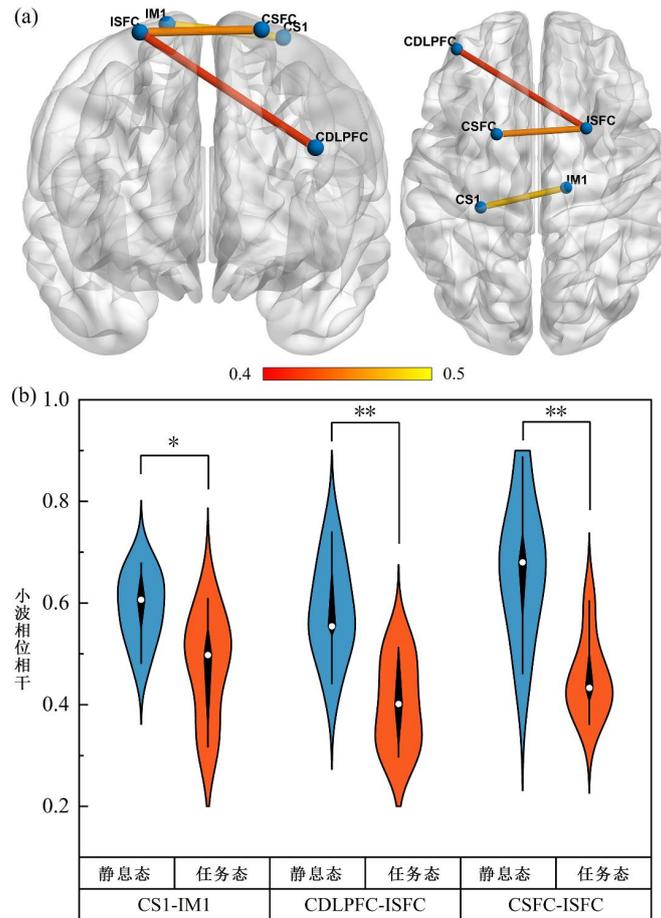


图4 功能连接视觉图 (A)，连接线表示两个区域之间的重要WPCO值，线条颜色表示连接强度，颜色越亮代表强度越高。与静止状态 (B) 相比，运动训练中WPCO值发生显著变化的结果 (* $p<0.05$; ** $p<0.01$)

4 讨论

本研究主要观察脑卒中后不同程度上肢运动功能障碍患者在机器人辅助任务导向下肢上肢运动训练过程中神经可塑性的变化。主要发现是机器人辅助的任务导向UL运动训练可以显著增加轻度和中度患者SFC的神经激活反应。此外，与ISFC相关的脑功

能网络在轻度运动功能障碍患者中发生了显著变化。然而，没有证据表明机器人辅助的任务导向 UL 运动训练可以显著改变卒中后严重运动功能障碍患者的神经可塑性。

先前的研究表明，临床疗效的提高与大脑激活之间存在关联。最近的一项 META 分析发现，更好的运动表现与同侧半球更大程度激活的可能性相关^[27]。详细而言，在卒中康复期间接受运动训练的患者中，运动相关区域和注意力区域的大脑激活增加与 UL 功能恢复相关的发现具有临床意义。我们认为，机器人辅助的面向任务的 UL 运动训练有可能增加具有部分运动能力的患者的注意力和特定于任务的运动功能。这一过程包括涉及运动学习和注意力的大脑区域^[27]，例如 SFC，这与我们的发现和依赖于学习的可塑性一致。

越来越多的证据表明，位于 SFC 中部和后部的辅助运动区对于卒中后前 6 个月的 UL 恢复很重要^[28, 29]。目前的研究结果支持卒中恢复可能与辅助运动和注意力区域的募集有关的理论^[30, 31]。同侧通路具有使用对侧半球控制双手的能力，对侧半球可能占有皮质脊髓投射的 10-20%^[32]。因此，增强的对侧半球激活可能成功地补偿卒中后患者的运动控制能力。尽管机器人辅助的任务导向性 UL 运动训练可能会影响不同程度运动功能障碍的患者的大脑区域，神经激活变化的幅度似乎取决于运动训练的强度。

这项研究的主要特色之一是评估半球激活平衡。脑区激活强度的不同决定了大脑资源的分布。在这项研究中，轻度患者运动训练显示同侧半球 SFC 的功能占主导地位，这可能是 UL 功能康复的重要标志，尽管 PFC 和 DLPFC 不被视为主要运动区域，但 IPFC 和 IDLPFC 的激活可能有利于加强对运动性能所需的认知负荷的管理^[33]。神经影像学研究表明，偏瘫患者对运动规律性的掌握取决于 CDLPFC 区域的激活程度^[34]。机器人辅助的任务导向训练可以迫使严重受影响的患者投入额外的有意识的注意力来继续学习并遵循提示，这被认为是他们洞察自己行为并重新获得反应策略以实现最佳状态的有效方式任务表现。

此外，我们发现随着功能障碍的严重程度增加，引起神经可塑性显著差异的变化正在减少。因此，在 UL 功能康复过程中，根据患者肌力的变化，及时减少辅助甚至增加阻力，从单纯依靠外界辅助过渡到更具挑战性的 UL 运动训练，似乎目前常使用的策略。虽然被动运动在早期康复阶段通常被用来降低肌肉张力和增加主动运动范围^[35]，但更重要的是强调脑卒中患者康复后神经可塑性的变化，这决定了神经系统改变其结构和功能以适应内外环境变化的能力。一项任务中涉及的神经元数量和神经网络强度

与已完成的练习强度和数量直接相关^[36, 37]。因此，机器人辅助的面向任务的 UL 训练应该具有驱动中枢神经系统结构和功能变化的强度。

5 总结

总之，本研究使用 fNIRS 检查具有不同程度运动功能障碍的患者皮质重组的具体变化。我们的研究表明，机器人辅助的任务导向 UL 运动训练可以改变轻度和中度运动功能障碍患者 SFC 的神经可塑性。在训练过程中，轻度运动功能障碍患者的大脑网络连接发生了改变，这可以提高患者控制运动的能力。此外，还需随着康复训练的进行，适时不断减少外界辅助，在患者可承受范围内增加训练强度。这些发现表明，fNIRS 可以为 UL 训练提供多种实时敏感的神经评估指标，这将有利于机器人根据获得的物理参数并结合神经参数智能地制定准确有效的个性化运动训练处方。

6 局限性

首先，本研究未使用短通道采集近红外数据。尽管我们目前采用结合 PCA 和 ICA 的有效预处理方法来分离头皮血压、皮肤血液干扰和非诱发血流动力学成分，并从血流动力学反应中去除不必要的信号来源^[38, 39]，短通道应作为未来研究的标准化步骤。其次，没有皮质和皮质下卒中的分类。皮层脑卒中的病变部位主要包括额叶、顶叶和颞叶，皮层下脑卒中主要包括放射冠和基底节。不同病变的患者可能对 UL 康复具有不同的敏感性，进一步分析不同病变部位对运动训练过程中神经可塑性的影响具有重要意义。第三，这项研究确实不关注长期 UL 训练的神经可塑性的影响。未来，需要招募更多的参与者并进行随访，以比较基于神经影像运动评估指标的机器人辅助任务导向 UL 运动训练的临床效果的不同变化。

参考文献

- [1] Morone Stefano Iosa, Marco. Robot-assisted therapy for arm recovery for stroke patients: state of the art and clinical implication[J]. Expert review of medical devices, 2020, 17(1a6).
- [2] Aprile Irene, Germanotta Marco, Cruciani Arianna, Loreti Simona, Carrozza Maria Chiara. Upper Limb Robotic Rehabilitation After Stroke: A Multicenter, Randomized Clinical Trial[J]. Journal of neurologic physical therapy: JNPT, 2020, 44(1): 3-14.

- [3] Waddell Kimberly J, Birkenmeier Rebecca L, Bland Marghuretta D, Lang Catherine E. An exploratory analysis of the self-reported goals of individuals with chronic upper-extremity paresis following stroke[J]. *Disability & Rehabilitation*, 2015, 38(9): 853.
- [4] Rensink Marijke, Schuurmans Marieke, Lindeman Eline, Hafsteinsdóttir Thóra. Task-oriented training in rehabilitation after stroke: systematic review[J]. *Journal of Advanced Nursing*, 2010, 65(4): 737-754.
- [5] Wu Qiong, Yue Zan, Ge Yunxiang, Ma Di, Wang Jing. Brain Functional Networks Study of Subacute Stroke Patients With Upper Limb Dysfunction After Comprehensive Rehabilitation Including BCI Training[J]. *Frontiers in Neurology*, 2020, 10.
- [6] Rodgers Helen, Bosomworth Helen, Krebs Hermano I, Wijck Frederike Van, Shaw Lisa. Robot assisted training for the upper limb after stroke (RATULS): a multicentre randomised controlled trial[J]. *The Lancet*, 2019, 394(10192).
- [7] Mehrholz Jan, Pohl Marcus, Platz Thomas, Kugler Joachim, Elsner Bernhard. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015.
- [8] Duret Christophe, Grosmaire Anne Galle, Krebs Hermano Igo. Robot-Assisted Therapy in Upper Extremity Hemiparesis: Overview of an Evidence-Based Approach[J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 412-.
- [9] Cramer Steven C., Sur Mriganka, Dobkin Bruce H., O'brien Charles, Sanger Terence D. Harnessing neuroplasticity for clinical applications[J]. *Brain*, 2012, 135(4): e216-e216.
- [10] Pekna M. Pekny, M. Nilsson, M. Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation[J]. *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation*, 2012, 43(10).
- [11] Kato, H. Near-infrared spectroscopic topography as a tool to monitor motor reorganization after hemiparetic stroke: a comparison with functional MRI[J]. *Stroke*, 2002, 33(8): 2032-2036.
- [12] Liu Ning, Cui Xu, Bryant Daniel M., Glover Gary H., Reiss Allan L. Inferring deep-brain activity from cortical activity using functional near-infrared spectroscopy[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(3): 1074-1089.
- [13] Chao-Chen Lo, Pei-Yi Lin, Yu Hoe Zheng, Chen Jia-Jin J. Near Infrared Spectroscopy Study of Cortical Excitability During Electrical Stimulation-Assisted Cycling for Neurorehabilitation of Stroke Patients[J]. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 2018, PP: 1-1.
- [14] Pascualleone A, Amedi A, Fregni F, Merabet L. B. The plastic human brain cortex[J]. *Ann Rev Neurosci*, 2005, 28(28): 377.
- [15] Patrice Voss, Thomas Maryse E., Miguel Cisneros Franco J., étienne De Villers-Sidani. Dynamic Brains and the Changing Rules of Neuroplasticity: Implications for Learning and Recovery[J]. *Frontiers in Psychology*, 2017, 8: 1657.
- [16] Bandeira Igor D., Lins-Silva Daniel H., Barouh Judah L., Faria-Guimares Daniela, Lucena Rita. Neuroplasticity and non-invasive brain stimulation in the developing brain[J]. *Progress in Brain Research*, 2021.
- [17] Nieuwhof F., Reelick M. F., Maidan I., Mirelman A., Hausdorff J. M., Olde Rikkert M. G., Bloem B. R., Muthalib M., Claassen J. A. Measuring prefrontal cortical activity during dual task walking in patients with Parkinson's disease: feasibility of using a new portable fNIRS device[J]. *Pilot Feasibility Stud*, 2016, 2: 59.
- [18] Qitao, Tan, Ming, Zhang, Yi, Wang, Manyu, Zhang, Yan, Wang. Frequency-specific functional connectivity revealed by wavelet-based coherence analysis in elderly subjects with cerebral infarction using NIRS method[J]. *Medical Physics*, 2015.

- [19] Wang, Bitian, Zengyong, Wei, Liu, Zhian, Gongcheng, Liwei. Functional connectivity analysis using fNIRS in healthy subjects during prolonged simulated driving[J]. *Neuroscience Letters: An International Multidisciplinary Journal Devoted to the Rapid Publication of Basic Research in the Brain Sciences*, 2017, 640: 21-28.
- [20] Xie Hui, Zhang Ming, Huo Congcong, Xu Gongcheng, Li Zengyong, Fan Yubo. Tai Chi Chuan exercise related change in brain function as assessed by functional near-infrared spectroscopy[J]. *Scientific Reports*.
- [21] Zhang Han, Zhang Yu Jin, Lu Chun Ming, Ma Shuang Ye, Zang Yu Feng, Zhu Chao Zhe. Functional connectivity as revealed by independent component analysis of resting-state fNIRS measurements[J]. *Neuroimage*, 2010, 51(3): 1150-1161.
- [22] Santosa Hendrik, Hong Melissa Jiyoun, Kim Sung Phil, Hong Keum Shik. Noise reduction in functional near-infrared spectroscopy signals by independent component analysis[J]. *Review of Scientific Instruments*, 2013, 84(7): 411-1600.
- [23] Willie Christopher K., Tzeng Yu-Chieh, Fisher Joseph A., Ainslie Philip N. Integrative regulation of human brain blood flow[J]. *The Journal of Physiology*, 2014, 592(5): 841-859.
- [24] Alan Bernjak Aneta Stefanovska , Peter V. E. McClintock ,P. Jane Owen-Lynch ,Peter B. M. Clarkson. Coherence between fluctuations in blood flow and oxygen saturation[J]. *Fluctuation & Noise Letters*, 2012, 11(1).
- [25] Han Qingyu, Li Zengyong, Gao Yuanjin, Li Wenhao, Xin Qing, Tan Qitao, Zhang Manyu, Zhang Yixun. Phase synchronization analysis of prefrontal tissue oxyhemoglobin oscillations in elderly subjects with cerebral infarction[J]. *Medical Physics*, 2014, 41(10): 102702.
- [26] Tachtsidis Ilias, Elwell Clare E, Leung Terence S, Lee Chuen Wai, Delpy David T. Investigation of cerebral haemodynamics by near-infrared spectroscopy in young healthy volunteers reveals posture-dependent spontaneous oscillations[J]. *Physiological Measurement*, 2004, 25(2): 437-445.
- [27] Hubbard Isobel J, Carey Leeanne M, Budd Timothy W, Levi Christopher, Parsons Mark W. A Randomized Controlled Trial of the Effect of Early Upper-Limb Training on Stroke Recovery and Brain Activation[J]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2014, 29(8).
- [28] Kokotilo K. J., Eng J. J., Mckeown M. J., Boyd L. A. Greater activation of secondary motor areas is related to less arm use after stroke[J]. *Neurorehabilitation & Neural Repair*, 2010, 24(1): 78.
- [29] Carey L. M., Abbott D. F., Harvey M. R., Puce A., Seitz R. J., Donnan G. A. Relationship Between Touch Impairment and Brain Activation After Lesions of Subcortical and Cortical Somatosensory Regions[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2011, 25(5): 443-457.
- [30] Barch Deanna M., Braver Todd S., Sabb Fred W., Noll Douglas C. Anterior Cingulate and the Monitoring of Response Conflict: Evidence from an fMRI Study of Overt Verb Generation[J]. *Cognitive Neuroscience Journal of*, 2000, 12(2): 298-309.
- [31] Buma F. E, Lindeman E, Ramsey N. F, Kwakkel G. Functional Neuroimaging Studies of Early Upper Limb Recovery After Stroke: A Systematic Review of the Literature[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24(7): 589-608.
- [32] Axel, Riecker, Klaus, Gröschel, Hermann, Ackermann, Sonja, Schnaudigel, Jan, Kassubek. The role of the unaffected hemisphere in motor recovery after stroke[J]. *Human brain mapping*, 2010.
- [33] Buckner R. L., Andrews-Hanna J. R., Schacter D. L. The brain's default network: Anatomy, function and relevance to disease[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008, 1124(1): 1-38.
- [34] Calautti Cinzia, Jones P. Simon, Guincestre Jean Yves, Naccarato Marcello, Sharma Nikhil, Day Diana J., Carpenter T. Adrian, Warburton Elizabeth A., Baron Jean Claude. The neural substrates of impaired finger tapping regularity after stroke[J]. *Neuroimage*, 2010, 50(1): 1-6.



- [35] Pan Li Zheng, Song Ai Guo, Xu Guo Zheng. Robot-Assisted Upper-Limb Fuzzy Adaptive Passive Movement Training and Clinical Experiment[J]. Applied Mechanics & Materials, 2011, 130-134: 227-231.
- [36] Koes Bart W, Van Tulder Maurits W, Ostelo Raymond, Kim Burton A, Waddell Gordon. Clinical guidelines for the management of low back pain in primary care: an international comparison[J]. Spine, 2001, 26(22): 2504.
- [37] Lindberg P?Vel, Schmitz Christina, Forssberg Hans, Engardt Margareta, Borg J?Rgen. Effects of passive-active movement training on upper limb motor function and cortical activation in chronic patients with stroke: A pilot study[J]. Journal of Rehabilitation Medicine Official Journal of the Uems European Board of Physical & Rehabilitation Medicine, 2004, 36(3): 117.
- [38] Scholkmann Felix, Kleiser Stefan, Metz Andreas Jaakko, Zimmermann Raphael, Wolf Martin. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology[J]. Neuroimage, 2014, 85(Pt 1): 6-27.
- [39] Pfeifer Mischa D., Felix Scholkmann, Rob Labruyère. Signal Processing in Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS): Methodological Differences Lead to Different Statistical Results[J]. Frontiers in human neuroscience, 2017, 11: 641-.