

上肢機器人輔助任務導向訓練對腦卒中患者神經可塑性影響

李鑫¹ 謝暉² 黃文浩¹ 竇祖林*¹

1. 中山大學附屬第三醫院
2. 國家康復輔具研究中心

摘要：雖然機器人輔助任務導向上肢（UL）運動訓練已被證明對卒中後 UL 功能康復有效，但它並沒有比傳統療法更能改善 UL 運動功能。由於缺乏神經學指標評價，難以及時確定機器人治療參數和臨床療效。本研究旨在探討機器人輔助任務導向運動訓練對不同程度功能障礙患者的神經可塑性變化，並提取神經學評價指標，為機器人提供額外的參數資訊。**方法：**共招募 33 例腦卒中後偏癱運動障礙成年患者作為研究對象，通過徒手肌肉測試將患者分為肌力 0-1 級（重度組，n=10）、2-3 級（中度組，n=14），4 級以上（輕度組，n=9）。通過功能性近紅外光譜（fNIRS）測量雙側前額葉皮層、背外側前額葉皮層（DLPFC）、額上回皮層（SFC）、前運動皮層（PMC）、初級運動皮層（M1）、初級體感皮層（S1）和枕葉皮層中靜息和運動訓練狀態下的氧合血紅蛋白和去氧血紅蛋白振盪的組織濃度，計算小波振幅（WA）和小波相位相干性（WPCO）來描述 0.01-0.08Hz 頻率的皮層變化。**結果：**與靜息狀態相比，在 UL 運動訓練期間，輕度組同側 SFC 和中度組雙側 SFC 的皮質啟動顯著增加。與輕度組的靜息狀態相比，對側 DLPFC 和同側 SFC、雙側 SFC、對側、S1 和同側 M1 之間運動訓練的 WPCO 值顯著降低。**結論：**機器人輔助任務導向 UL 運動訓練可以改變 SFC 的神經可塑性，有助於患者控制運動和持續學習運動規律。fNIRS 可以為機器人提供多種即時靈敏的神經評價指標，有利於在運動訓練過程中制定更合理有效的個性化處方。

關鍵字： 機器人輔助任務導向運動訓練； 功能性近紅外光譜； 神經可塑性； 大腦啟動； 功能連接； 腦卒中

1 研究背景

卒中可能導致腦細胞死亡，從而導致大腦皮質功能區控制的能力喪失，這是導致患者長期殘疾的主要原因^[1]。大多數卒中急性期患者都有上肢（UL）功能障礙，只有

10%–18%的卒中患者在卒中後 6 個月後獲得完全上肢功能恢復^[2]。在其餘患者中，UL 運動缺陷持續存在，對他們的身體和社交活動產生負面影響^[3]。因此，患者卒中後 UL 運動功能康復是重要的需求，並且還應利用所有可用的新技術來改善患者的 UL 功能。

機器人輔助的任務導向 UL 運動訓練已被證明對卒中後 UL 功能康復有效^[4]。之前的 fMRI 神經成像已經證明，將上肢功能訓練整合到任務中可以比普通治療引起更廣泛的大腦啟動，例如視覺空間、視覺和感覺區域，以及初級聽覺皮層^[5]。然而，包括《柳葉刀》^[6]在內的幾項研究^[7]表明，機器人輔助訓練對 UL 運動功能的改善程度不明確，缺乏明確的治療劑量研究，例如治療持續時間和強度、療程頻率和可能導致的副作用等。鑒於卒中後患者所需的最佳治療計畫尚不明確，因此根據每個特定患者的個體化機器人康復計畫、使用有效的客觀評估驗證其有效性顯得至關重要。

任務導向的 UL 運動訓練可以始終以重複的方式多次執行單個運動，並且機器人可以通過這些客觀的物理參數（例如肌肉力量、肌肉張力和關節運動範圍）來評估 UL 功能^[8]，而不是神經指標。然而，瞭解 UL 訓練期間的神經可塑性變化對於卒中患者的康復至關重要，這將直接影響機器人輔助任務導向 UL 運動訓練的參數選擇和臨床效果^[9, 10]。功能性近紅外光譜（fNIRS）作為最近發展起來的神經影像學技術，具有毫秒級時間解析度、2–3cm 空間解析度、便攜、運動干擾小等獨特優勢^[11–13]，適用於非侵入性評估，以確定皮層下和皮質卒中患者在 UL 運動訓練期間神經可塑性的變化。將神經影像資訊與機器學習演算法相結合，可以使機器人從神經數據中識別和預測未來的康復方向，有利於提高機器人輔助 UL 康復的準確性和有效性。

神經可塑性是指大腦回應來自環境或身體器官的外部或內部刺激而發生功能和結構變化的能力，也可以理解為回應每個神經生物學過程的強制性適應^[14, 15]。長時程增強（LTP）是神經可塑性的過程，可分為早期 LTP 和晚期 LTP。早期的 LTP 產生了神經可塑性變化的快速和短暫的改變，並且不斷過渡到晚期 LTP，產生更慢和更持久的可塑性^[16]。借助神經影像技術，可以通過即時檢測特定任務來評估早期神經可塑性過程，而晚期神經可塑性過程需要通過長期隨訪研究中的靜息態來獲得。在這項研究中，我們假設具有不同程度功能障礙的患者在 UL 康復訓練期間會有多種腦網路重組模式。因此，目前的研究旨在：（1）探討機器人輔助任務導向訓練在康復過程中對不同程度功能障礙患者神經可塑性的具體變化，以及（2）提取神經學評估指標，這些指標可用於通過機器學習識別，從而為機器人提供物理參數以外的額外神經參數資訊。



2 資料和方法

2.1 一般資料

本次研究通過中山大學附屬第三醫院住院患者中共招募 33 名 (n=33) 右利手的腦卒中後偏癱運動障礙成年患者作為研究對象，患者的臨床基線特徵在表 1 中。

表 1 基本情況

性別 (人數)		平均年齡 (歲)	卒中類型 (人數)		損傷側 (人數)		平均病程 (月)	肌力等級 (人數)		
男	女		腦梗死	腦出血	左	右		0-1	2-3	4-5
24	9	57.57	23	10	16	17	1.88	10	14	9

納入標準：(1) 第一次卒中，通過頭顱 CT 或 MRI 確認。(2) 發病時間在 1 周至 6 個月之間。(3) 存在輕度、中度或重度運動功能障礙。(4) 無明顯認知和語言功能障礙 (MMSE>21 分) 的患者。如果參與者有以下情況，則他們將被排除在研究之外：(1) 既往有卒中、創傷性腦損傷或腦腫瘤病史。(2) 併發嚴重的心、肺、肝、腎功能不全或其他嚴重軀體疾病。(3) 既往癲癇史及癲癇家族史。(4) 植入體內的金屬，如心臟起搏器、顱骨內的金屬等。(5) 有新的梗塞病灶或繼發性出血加重者。(6) 頸椎嚴重病變者，包括嚴重的頸椎管狹窄、頸椎不穩。該試驗已由中山大學附屬第三醫院倫理委員會批准，在中國臨床試驗登記號下註冊，註冊號 ChiCTR2100054527。

2.2 方法

所有患者均接受機器人輔助任務導向的 UL 運動訓練 (ArmGuider, 上海卓道醫療科技有限公司, 中國), 機器人根據患者的徒手肌肉測試 (MMT) 結果自動調整阻力或輔助參數。具體來說, 0-1 級肌力對應被動運動 (重度組, n=10), 2-3 級對應輔助運動 (中度組, n=14), 4 級以上對應包括阻力運動在內的活動 (輕度組, n = 9)。患者的遠端手固定在機械臂上, 訓練方向包括水準肩內收和外展、肘屈曲和伸展。每個卒中患者每天接受 20 分鐘、每週 5 天的機器人輔助任務導向 UL 訓練。近紅外採集由專業治療師在無聲治療室進行。在採集之前, 所有參與者都需要靜坐 5-10 分鐘, 以消除由他們的活動引起的現有血液動力學反應。由於 fNIRS 信號至少應包括五個低頻週



期 (0.01Hz) 以確保相位相關分析的有效性，因此要求患者完成 10 分鐘的靜息狀態和 10 分鐘的運動狀態坐姿訓練狀態。在靜息狀態下，要求患者放鬆大腦，避免隨意動作和言語。在運動訓練狀態下，患者坐在訓練臺前，雙手和前臂固定在機器人的活動臂上。然後，設置偏癱 UL 的最大運動範圍。患者被要求完成一項動態任務，即通過機器人的可移動手臂在螢幕上捕捉蝴蝶，實驗設置如圖 1 所示。

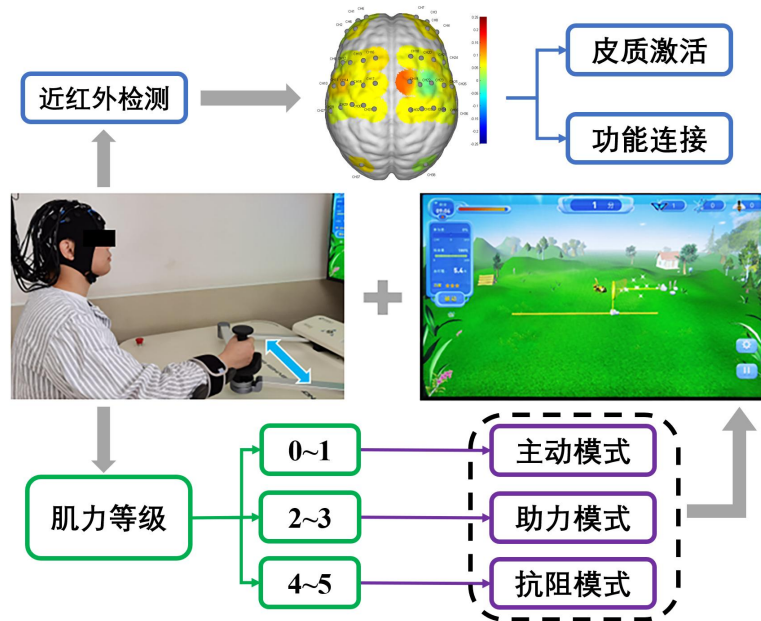


圖 1 實驗方案

2.3 功能性近紅外光譜測量

在 fNIRS 測量中使用波長為 740 和 850nm^[17] 的連續波多通道組織氧合監測器 (NirSmart, 丹陽慧創醫療設備有限公司, 中國)。儀器的每個感測器由一個發光二極體和一個距離為 30mm 的檢測器光極組成, 採樣率為 10Hz。利用儀器的校準功能和相應的範本, 根據不同的頭部尺寸, 確定通道以準確對應 10/10 電極位置。總共 38 個測量通道, 包括 18 個光源探頭和 16 個檢測器探頭, 對稱地放置在同側和對側前額葉皮層 (IPFC/CPFC)、同側和對側背外側前額葉皮層 (IDLPC/CDLPC)、同側和對側前額葉皮層 (IDLPC/CDLPC) 區域。同側和對側額上回皮層 (ISFC/CSFC)、同側和對側前運動皮層 (IPMC/CPMC)、同側和對側初級運動皮層 (IM1/CM1)、同側和對側初級體感皮層 (IS1/CS1)、同側和對側枕葉 cortex (IOC/COC), 如圖 2 所示。

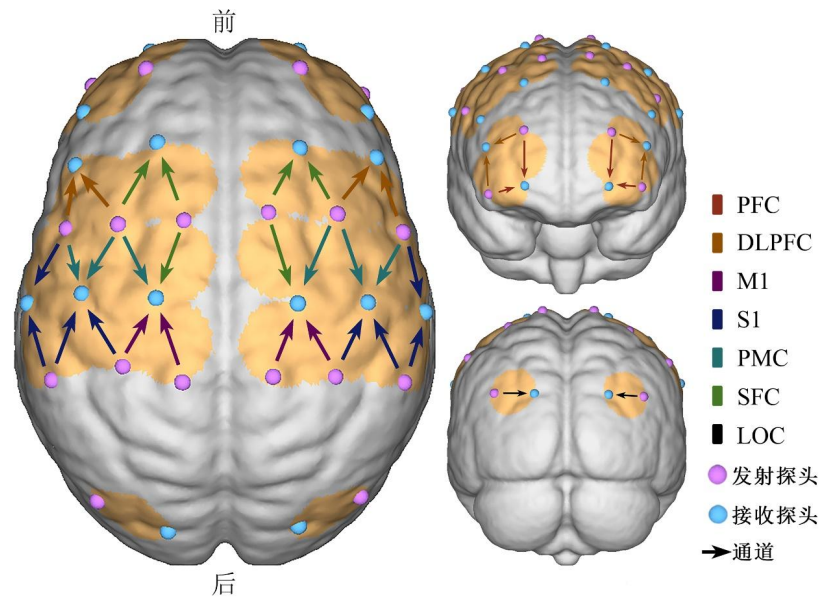


圖 2 fNIRS 的示意圖，配置 18 個源探頭、16 個檢測探頭和 38 個測量通道

2.4 數據預處理

fNIRS 數據的預處理方法在我們之前的研究中已經闡述^[18-20]。fNIRS 記錄的吸光度信號首先在 0.0095-2Hz 下進行帶通濾波，以減少不相關的雜訊分量和低頻基線漂移。然後對每個通道的 δ 氧合血紅蛋白 (O_2Hb) 和去氧血紅蛋白 (HHb) 信號進行主成分分析 (PCA) 和獨立成分分析 (ICA)，以識別和消除可能與雜訊和偽影相關的成分，包括心臟脈動、呼吸信號和血壓變化^[21, 22]。根據相關時間進程應具有顯著的 0.01-0.08Hz 頻譜的標準，可以在視覺上識別並保留感興趣的成分，表明大腦中的功能性血流動力學反應。最後採用移動平均濾波去除信號中明顯的異常點，移動平均濾波的時間窗為 3s。偽影部分通過三次樣條插值被移除。

2.5 小波變換和振幅

連續小波變換可以將時間序列從時域投影到頻域，使我們能夠通過調整小波窗的長度，在時間上連續推導出頻率內容。小波變換區分的特定頻率區間具有不同的生理來源，0.01-0.08Hz 表示自發性腦血氧信號中的神經活動血流動力學反應。將小波變換的結果在時域上取平均，得到每個 δO_2Hb 和 HHb 信號在每個時間和頻率的小波幅度 (WA)，反映了原始信號在某一頻率下的波動幅度。 δO_2Hb 和 HHb 信號的 WA 代表了在不同條件下局部腦血流隨大腦皮層活動的變化。功能性充血或神經血管耦合可以通過啟動局部神經元來增加局部腦血流量，以匹配任務狀態下局部腦細胞的血液和營養



需求^[23]。因此，WA 的特點是大腦皮層的強度或啟動。

2.6 小波相位相干

使用小波相位相干 (WPCO) 計算功能連通性，這是一種使用信號的相位資訊來評估兩個信號之間相關性的方法。WPCO 值介於 0 和 1 之間，該值在時間序列的連續過程中以一致的程度定量表示兩個信號的暫態相位，以識別可能的連通性^[24]。高 WPCO 值表明兩個皮質區域之間存在一致性，否則表明兩個現有增量信號之間的關係較弱^[25]。

為了識別顯著的相干性，應用振幅自適應傅裏葉變換方法來執行 WPCO 測試。總共 50 個具有與原始信號相同的均值、方差和自相關函數但沒有任何相位相關的替代信號生產的。通過計算替代信號來驗證原始信號的相位相干水準。當原始信號的 WPCO 值高於替代信號平均值的兩個標準偏差時，頻率間隔中的連通性被認為是顯著的^[26]。

2.7 統計分析

使用 Kolmogorov-Smirnov 檢驗和 Levene 檢驗分析數據，以確保滿足分析參數所需的正態性和方差齊性假設。單向方差分析用於評估組內比較中區域 WA 和 WPCO 值地顯著差異，包括重度、中度和輕度組的靜息狀態與 UL 運動訓練狀態，調整後 p 值閾值設置為 $p < 0.0167$ ($0.05/3$)。

3 結果

3.1 大腦啟動的差異

與靜息狀態相比，輕度 (a)、中度 (b) 和重度 (c) 組的機器人輔助任務導向 UL 訓練的 WA 變化如圖 3 所示。我們發現所有的 WA 值三組中的區域表現出不同程度的變化。具體而言，ISFC 的 WA 值 ($F=9.092$, $p=0.011$) 顯示與靜息狀態相比，輕度組在運動訓練中顯著增加。在中度組中，該區域的啟動通常高於其他組，並且在 ISFC ($F=5.938$, $p=0.023$) 和 CSFC ($F=5.425$, $p = 0.029$) 中觀察到 WA 顯著增加。然而，儘管重度組的運動訓練可以引起大範圍的啟動增加，但與靜息狀態相比沒有顯著變化。

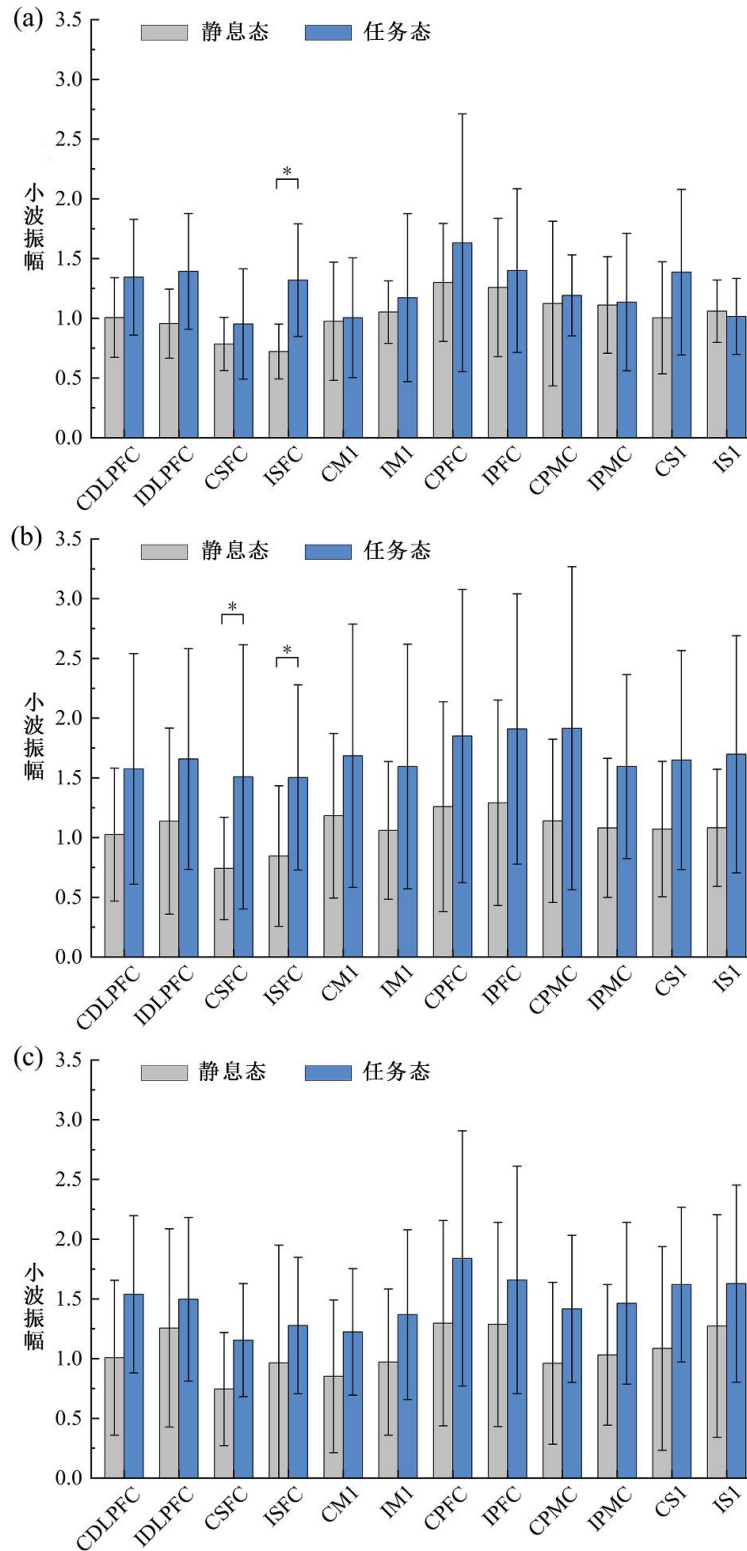


圖 3 輕度 (a)、中度 (b) 和重度 (c) 組中靜息狀態和訓練狀態之間 WA 值的比較結果 (* $p < 0.05$)

3.2 大腦網路連接的差異

我們檢查了與三組靜息狀態相比，運動訓練中 WPCO 值的變化。在輕度和中度組中發現



與 UL 運動訓練相關的 WPCO 值存在顯著差異，並且顯著變化顯示在視覺連接圖中，如圖 4A 所示。具體而言，功能連接結果顯示 CDLPFC 和 ISFC ($F=9.572, p=0.009$)、CSFC 和 ISFC ($F=13.694, p=0.003$) 以及 CS1 和 IM1 ($F=6.167$) 之間運動訓練的 WPCO 值 ($p=0.029$) 顯得低於靜止狀態，如圖 4B 所示，和在重度組中，靜息訓練和運動訓練之間的 WPCO 值沒有顯著差異。

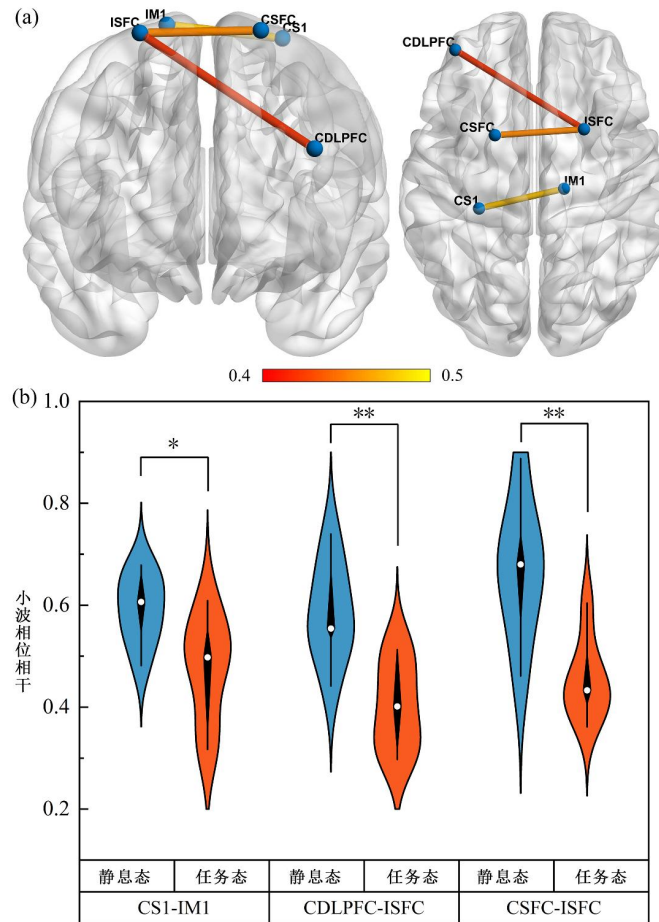


圖 4 功能連接視覺圖 (A)，連接線表示兩個區域之間的重要 WPCO 值，線條顏色表示連接強度，顏色越亮代表強度越高。與靜息狀態 (B) 相比，運動訓練中 WPCO 值發生顯著變化的結果 (* $p<0.05$; ** $p<0.01$)

4 討論

本研究主要觀察腦卒中後不同程度上肢運動功能障礙患者在機器人輔助任務導向下肢上肢運動訓練過程中神經可塑性的變化。主要發現是機器人輔助的任務導向 UL 運動訓練可以顯著增加輕度和中度患者 SFC 的神經啟動反應。此外，與 ISFC 相關的腦功

能網路在輕度運動功能障礙患者中發生了顯著變化。然而，沒有證據表明機器人輔助的任務導向 UL 運動訓練可以顯著改變卒中後嚴重運動功能障礙患者的神經可塑性。

先前的研究表明，臨床療效的提高與大腦啟動之間存在關聯。最近的一項 META 分析發現，更好的運動表現與同側半球更大程度啟動的可能性相關^[27]。詳細而言，在卒中康復期間接受運動訓練的患者中，運動相關區域和注意力區域的大腦啟動增加與 UL 功能恢復相關的發現具有臨床意義。我們認為，機器人輔助的面向任務的 UL 運動訓練有可能增加具有部分運動能力的患者的注意力和特定於任務的運動功能。這一過程包括涉及運動學習和注意力的大腦區域^[27]，例如 SFC，這與我們的發現和依賴於學習的可塑性一致。

越來越多的證據表明，位於 SFC 中部和後部的輔助運動區對於卒中後前 6 個月的 UL 恢復很重要^[28, 29]。目前的研究結果支持卒中恢復可能與輔助運動和注意力區域的募集有關的理論^[30, 31]。同側通路具有使用對側半球控制雙手的能力，對側半球可能占有皮質脊髓投射的 10-20%^[32]。因此，增強的對側半球啟動可能成功地補償卒中後患者的運動控制能力。儘管機器人輔助的任務導向性 UL 運動訓練可能會影響不同程度運動功能障礙的患者的大腦區域，神經啟動變化的幅度似乎取決於運動訓練的強度。

這項研究的主要特色之一是評估半球啟動平衡。腦區啟動強度的不同決定了大腦資源的分佈。在這項研究中，輕度患者運動訓練顯示同側半球 SFC 的功能占主導地位，這可能是 UL 功能康復的重要標誌，儘管 PFC 和 DLPFC 不被視為主要運動區域，但 IPFC 和 IDLPFC 的啟動可能有利於加強對運動性能所需的認知負荷的管理^[33]。神經影像學研究表明，偏癱患者對運動規律性的掌握取決於 CDLPFC 區域的啟動程度^[34]。機器人輔助的任務導向訓練可以迫使嚴重受影響的患者投入額外的有意識的注意力來繼續學習並遵循提示，這被認為是他們洞察自己行為並重新獲得反應策略以實現最佳狀態的有效方式任務表現。

此外，我們發現隨著功能障礙的嚴重程度增加，引起神經可塑性顯著差異的變化正在減少。因此，在 UL 功能康復過程中，根據患者肌力的變化，及時減少輔助甚至增加阻力，從單純依靠外界輔助過渡到更具挑戰性的 UL 運動訓練，似乎目前常使用的策略。雖然被動運動在早期康復階段通常被用來降低肌肉張力和增加主動運動範圍^[35]，但更重要的是強調腦卒中患者康復後神經可塑性的變化，這決定了神經系統改變其結構和功能以適應內外環境變化的能力。一項任務中涉及的神經元數量和神經網路強度



與已完成的練習強度和數量直接相關^[36, 37]。因此，機器人輔助的面向任務的 UL 訓練應該具有驅動中樞神經系統結構和功能變化的強度。

5 總結

總之，本研究使用 fNIRS 檢查具有不同程度運動功能障礙的患者皮質重組的具體變化。我們的研究結果表明，機器人輔助的任務導向 UL 運動訓練可以改變輕度和中度運動功能障礙患者 SFC 的神經可塑性。在訓練過程中，輕度運動功能障礙患者的大腦網路連接發生了改變，這可以提高患者控制運動的能力。此外，還需隨著康復訓練的進行，適時不斷減少外界輔助，在患者可承受範圍內增加訓練強度。這些發現表明，fNIRS 可以為 UL 訓練提供多種即時敏感的神經評估指標，這將有利於機器人根據獲得的物理參數並結合神經參數智能地制定準確有效的個性化運動訓練處方。

6 局限性

首先，本研究未使用短通道採集近紅外數據。儘管我們目前採用結合 PCA 和 ICA 的有效預處理方法來分離頭皮血壓、皮膚血液干擾和非誘發血流動力學成分，並從血流動力學反應中去除不必要的信號來源^[38, 39]，短通道應作為未來研究的標準化步驟。其次，沒有皮質和皮質下卒中的分類。皮層腦卒中的病變部位主要包括額葉、頂葉和顳葉，皮層下腦卒中主要包括放射冠和基底節。不同病變的患者可能對 UL 康復具有不同的敏感性，進一步分析不同病變部位對運動訓練過程中神經可塑性的影響具有重要意義。第三，這項研究確實不關注長期 UL 訓練的神經可塑性的影響。未來，需要招募更多的參與者並進行隨訪，以比較基於神經影像運動評估指標的機器人輔助任務導向 UL 運動訓練的臨床效果的不同變化。

參考文獻

- [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-.