

# 功能性近红外光谱成像技术在脑卒中运动功能障碍康复中的应用进展

戴磊<sup>1,2</sup> 陈健尔<sup>1,2,3</sup> 张婉莹<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>浙江中医药大学第三临床医学院, 杭州 310053; <sup>2</sup>浙江中医药大学附属第三医院, 杭州 310009; <sup>3</sup>浙江康复医疗中心, 杭州 310052

通信作者: 陈健尔, Email: cje28@foxmail.com

**【摘要】** 功能性近红外光谱成像技术(fNIRS)是一种非侵入性脑成像技术,可用于评估脑卒中运动功能障碍患者的皮质激活情况和功能连接水平等。观察不同神经康复治疗方法对脑卒中运动功能障碍患者大脑皮质激活的影响,可以为评定神经功能损伤程度和神经可塑性变化提供依据,有利于个体化、精准化康复。

**【关键词】** 功能性近红外光谱成像技术; 脑卒中; 运动障碍; 康复

**基金项目:**浙江省重点科技研发计划项目(2021C03050);杭州市科技发展计划项目(2020ZDSJ0881)

**Funding:** Key Scientific and Technological Research and Development Program of Zhejiang Province (2021C03050); Science and Technology Development Plan Project of Hangzhou(2020ZDSJ0881)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.05.017

脑卒中是一种急性脑血管疾病,在中国的发病率较高<sup>[1]</sup>。多数患者在脑卒中后会出现运动功能障碍,包括上肢功能损害、步行能力下降、平衡功能减退等,给其家庭和社会带来了较重负担<sup>[2]</sup>。传统的约束诱导运动疗法、作业疗法,以及近年来出现的康复机器人训练、脑机接口、无创脑刺激等,对卒中患者康复均有积极意义<sup>[3-4]</sup>。

在探讨脑卒中患者的神经可塑性变化和大脑神经机制方面,功能性近红外光谱成像技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)具有成本较低、安全无创、可以长时间监测等优势。fNIRS是在神经血管耦合理论上发展而来的一种光学神经成像技术,可以测量神经元激活后脑组织氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白和总血红蛋白的浓度变化,从而间接地评估大脑功能和神经可塑性变化<sup>[5]</sup>。与正电子发射断层扫描相比,fNIRS易重复测量,受运动伪影影响小<sup>[6]</sup>;与功能性核磁共振成像相比,fNIRS不受姿势限制,可在直立条件和任务状态下观测大脑皮质的激活情况<sup>[7]</sup>;与脑电图相比,fNIRS更容易操作,受运动和肌肉伪影的影响较小<sup>[8]</sup>。此外,fNIRS设备的精进和信号处理能力的提高也在一定程度上促进了这项技术的广泛使用,如增加观测通道、扩大皮质覆盖范围<sup>[9]</sup>、更新的算法<sup>[10]</sup>和分析技术<sup>[11]</sup>等。基于图像放置探头的方法提高了fNIRS重复研究的可行性<sup>[12]</sup>。本文就fNIRS在脑卒中运动功能障碍康复中的应用作一综述,分析目前存在的问题,并对今后的研究方向提出建议。

## fNIRS在脑卒中运动功能障碍评估中的应用

### 一、评估上肢与手部功能

上肢运动功能障碍是脑卒中后的主要功能障碍之一,康复进程慢,难度大,神经机制复杂,目前仍是研究的重点领域。fNIRS可以通过监测脑卒中患者的大脑血流动力学变化,获取

皮质激活信息,以此评估大脑活动对康复治疗的反应<sup>[13]</sup>。

脑卒中后皮质激活增加,可能与功能恢复之间存在正向关系。有研究报道,患者在伸手与抓握任务中,损伤半球的感觉运动皮质有较多激活,其机制可能与较好的抓握能力有关<sup>[14]</sup>。Saita等<sup>[15]</sup>使用机器人联合肉毒毒素注射治疗慢性期脑卒中患者,利用fNIRS发现2周后患者患侧半球的皮质活动增加,4个月的随访发现患者双侧半球的皮质活动均增加,提示该疗法可能会诱导神经可塑性。

采用fNIRS探讨大脑半球间激活对运动功能的影响尚需进一步研究。通过测量氧合血红蛋白计算偏侧化指数<sup>[16]</sup>,有利于理解脑卒中后的大脑半球受累模式,根据偏侧化指数可以判断激活的是损伤同侧半球还是对侧半球。Kinoshita等<sup>[16]</sup>研究表明,接受3个月的跨学科康复治疗的中重度皮质下损伤脑卒中患者,偏侧化指数下降,大脑激活向健侧半球转移。而Delorme等<sup>[17]</sup>在观察接受常规治疗脑卒中患者的皮质激活情况后,发现治疗2个月后患者的偏侧化指数增加,患肢运动时皮质激活从健侧半球向患侧半球渐进转变。上述两项研究的不同结果,可能是由于康复干预手段不同,前者强调健肢的代偿应用,后者则主要关注患肢的功能改善;且所选患者的大脑损害部位和基线功能水平可能不完全相同;利用fNIRS研究的运动范式也不同,前者执行肘部间歇性等长收缩运动,后者关注手指屈伸下的激活情况;此外,这些研究的样本量均较小。今后可以进一步探究不同功能水平患者的患侧上肢功能改善与皮质重组之间的关系,以便提供更加个性化的康复手段。

### 二、评估下肢步态与平衡功能

约半数患者在脑卒中后1年内多次发生跌倒<sup>[18]</sup>,较大程度上增加了二次住院率。既往因技术限制,仅能探究想象行走状态下的大脑活动,对平稳步态所涉及的潜在神经机理理

解不够深入。fNIRS 因便携、受运动伪影影响小,成为了测量真实步行状态下脑血流变化的理想方法,在简单任务步行期间使用 fNIRS 测量皮质活动还可识别个体有无跌倒风险<sup>[19]</sup>。

Herold 等<sup>[20]</sup>利用 fNIRS 发现辅助运动区是脑卒中后平衡功能恢复的关键区域,尤其是在控制中外侧方向上的摇摆状态中发挥着重要作用。此外,前额叶皮质在平衡功能控制中也非常重要<sup>[21]</sup>。一项采用 fNIRS 的研究发现,与青年人不同,老年人在较难任务下的前额叶皮质激活受到限制,提示可能与补偿年龄相关的神经资源不足有关<sup>[22]</sup>。双任务行走是指在行走过程中同时完成运动或认知任务,患者实现姿势调节需要认知和运动功能的相互作用,在双任务下患者沿着曲线行走时的前额叶皮质激活增加<sup>[23]</sup>。Chatterjee 等<sup>[24]</sup>观察了单纯步行、连续减 7 个数字和两者同时进行这 3 种任务下慢性期脑卒中患者的前额叶募集情况,结果发现移动能力较差的患者在步行中的前额叶募集程度较高,认知功能较差的患者在双任务行走期间前额叶募集程度较低。从上述研究中可以看出,解读结果时需要考虑个体差异和任务的影响。此外,有研究报道跌倒恐惧会影响行走表现,有跌倒恐惧的老年人在双任务行走期间前额叶皮质激活增加,行走效率较低<sup>[25]</sup>。

fNIRS 仅能观察到大脑皮质激活,无法观测到小脑、丘脑等深部核团的变化,因此将 fNIRS 与其它成像手段结合,可能会对更全面剖析步行神经机制有所助益。Ross 等<sup>[26]</sup>采用 fNIRS 测量氧合血红蛋白水平,用磁共振成像测量皮质厚度,以研究健康老年人双任务行走状态下的皮质激活情况,结果发现皮质较薄的老年人氧合血红蛋白水平增加,前额叶皮质被过度激活。

### 三、评估大脑皮质功能网络连接

有研究表明,大脑功能缺陷可以涉及到远程连接的脑网络区域<sup>[27]</sup>。采用 fNIRS 观察大脑功能网络连接情况,有助于个性化治疗的实施。Zheng 等<sup>[28]</sup>研究发现,适当增加任务难度可以提高患者的注意力,当难度水平过高时,患者表现出较低的激活和连接模式。还有学者发现,患者执行视觉反馈下的握力任务时,左右前额叶皮质间的功能连接在 75% 最大自主收缩水平时增强<sup>[29]</sup>。不同的运动模式也会影响功能连接,当手指主动运动时,辅助运动区对初级体感皮质和初级运动皮质的影响较大,而在被动运动中,对初级体感皮质的影响较强<sup>[30]</sup>。

多数严重的脑卒中患者顺利执行任务的困难较大,在此情况下,采用 fNIRS 观察大脑的静息态功能连接情况不失为一种好办法。视觉运动错觉是指在身体静止状态下,通过观看个体运动的视频,从而产生自己在运动的错觉。有研究利用 fNIRS 观察发现,患者在运动错觉条件下,额顶网络区域的静息态功能连接增加,因此视觉运动错觉训练可以作为脑卒中后运动功能障碍康复的手段之一<sup>[31]</sup>。Arun 等<sup>[32]</sup>利用 fNIRS 观察脑卒中患者上肢功能恢复过程中的静息态功能连接情况,发现损伤半球运动皮质的连接改善,半球间的连接加强,提示功能连接重组。但目前利用 fNIRS 研究大脑深层区域静息态功能连接的技术有限,未来还需大规模的研究增加可比性,以更好地理解脑卒中患者的运动康复过程。总之,在观察大脑的静息态功能连接方面,fNIRS 具有较高的重测信度和效度,可行性高。

### 四、评估皮质-运动系统的变化

目前,采用 fNIRS 结合肌电图分析皮质-运动系统变化的研究较少,且脑卒中后皮质间、皮质-肌肉和肌肉间网络的信息传递机制尚未阐明。Jian 等<sup>[33]</sup>对健康人和脑卒中患者执行肘部任务期间的肌电图和 fNIRS 信号进行了记录,结果发现与健康人相比,脑卒中患者的皮质-肌肉连接强度较低,皮质间连接增加。增加任务维度可以减少拮抗肌的激活,增加前额叶皮质和初级运动皮质的激活<sup>[34]</sup>,皮质间、皮质-肌肉和肌肉间的连接也得到了加强<sup>[33]</sup>,分析认为任务维度增加促进了皮质和运动系统间的信息传递,有利于改善肌肉协调性。Caliandro 等<sup>[35]</sup>使用 fNIRS 和表面肌电图观察机器人辅助步行期间脑卒中患者皮质和肌肉的激活情况,发现机器人辅助行走时,患者健侧肢体肌肉较低的激活水平与前额叶皮质较高的激活有关,提示在步行训练中有必要适当关注患者的健侧肢体。

### fNIRS 在具体治疗中的应用

#### 一、康复机器人辅助训练

多项研究证实了上肢机器人康复训练的有效性<sup>[36-37]</sup>,但对于机器人的使用尚缺乏标准的运动范式。fNIRS 可以在复杂任务下评估大脑激活模式,以更好地理解神经控制的关键因素,有助于康复策略的改进。Zheng 等<sup>[38]</sup>研究了末端上肢康复机器人在主动和被动模式下的不同训练速度对皮质激活的影响,发现运动速度较慢时,主动训练较被动训练能更好地促进与认知和运动控制相关的皮质激活。Shi 等<sup>[39]</sup>通过 fNIRS 观察发现,利用上肢康复训练系统执行非阻力运动画圈任务时患者的皮质激活较为明显;相比于非阻力运动,阻力运动时辅助运动区和运动前区的激活程度更高。因此选择主动、抗阻训练或在机器人引导下做画圈运动可能会对功能恢复更有积极意义。

在下肢训练过程中, Kim 等<sup>[40]</sup>采用 fNIRS 发现在机器人辅助下步行,比跑步机或常规步行能激活更多与运动控制相关的网络;机器人辅助步行还可促进感觉反馈,从而增加步态变异性和运动感觉区的大脑活动<sup>[41]</sup>。利用下肢机器人在不同运动模式下进行地面行走时的大脑激活程度也存在差异, Peters 等<sup>[42]</sup>发现利用外骨骼机器人被动行走期间的顶叶皮质处于活跃状态。而顶叶皮质对于整合运动和视觉信息至关重要<sup>[43]</sup>,提示外骨骼机器人辅助下的被动步态练习可能具有增强神经可塑性的潜力。此外,步行速度也会影响治疗效果,较快的步行速度可以激活更多的运动网络<sup>[40]</sup>。

需要注意的是, fNIRS 在任务态测量过程中容易出现假阳性和假阴性结果<sup>[44]</sup>。规范的实验设计、适当的信号处理方法等对结果的可靠性非常重要。

#### 二、脑机接口和神经反馈疗法

严重或完全瘫痪的患者,初期并不能从主动运动疗法中受益,只能接受被动运动疗法,而利用脑机接口技术是帮助患者进行康复治疗的有效方法之一<sup>[45]</sup>。Asgher 等<sup>[46]</sup>研究报道,偏瘫患者在脑机接口系统协助下,在基于 fNIRS 获取的两种脑力负荷信号控制下,机器人外骨骼手可以进行抓握任务。Jin 等<sup>[47]</sup>发现利用 fNIRS 可以对步行的运动意图进行分类。将 fNIRS 与脑机接口技术结合,可通过患者的运动意图控制辅助步行的设备,提高行走能力<sup>[48]</sup>。

脑机接口还可以与听觉或视觉反馈系统相结合,将大脑活动可视化,以便受试者学习特定的行为或调节与大脑功能相关的神经活动,这也称为神经反馈<sup>[49]</sup>。有研究发现,基于 fNIRS,在脑卒中患者前额叶皮质的神经反馈下进行运动想象训练可以增加手部运动的灵活性<sup>[50]</sup>。Matarasso 等<sup>[51]</sup>研究发现,将基于 fNIRS 的神经反馈应用于慢性期脑卒中患者,可以提高其腕部运动表现。将基于 fNIRS 的神经反馈应用于运动想象过程中,可以改善脑卒中患者的步态和平衡功能<sup>[52]</sup>。这些研究表明,fNIRS 介导下的脑机接口结合神经反馈对于改善脑卒中患者的上下肢运动功能障碍具有积极意义。

### 三、其它康复治疗方法

为更好地促进患者功能恢复,涌现出一些新的治疗技术,采用 fNIRS 评估疗效可以为验证部分方法的有效性提供可靠依据。Wei 等<sup>[53]</sup>提出了一种“提醒移动”的治疗方法,该方法是将一种能产生振动的手表系在患手,以此提醒患者在日常生活中使用患侧手臂。采用 fNIRS 评估发现,该疗法可以提高慢性期脑卒中患者初级运动皮质和背外侧前额叶皮质的活性<sup>[54]</sup>。通过 fNIRS 还发现新型机器人镜像疗法能在运动皮质诱导出更多、更对称的神经激活<sup>[55]</sup>。有学者发现,对脑卒中患者进行单侧上肢训练比双侧上肢训练更能促进双侧运动半球的相互作用和平衡,有助于患侧半球的大脑重组<sup>[56]</sup>。Clark 等<sup>[57]</sup>分别评估了准确适应性步行和稳态步行干预前后前额叶皮质活动的变化,前者强调跨步准确性和行走适应性,后者强调跨步对称性和稳定性,结果表明准确适应性步行干预后,前额叶皮质激活减少的程度比稳态步行干预的程度略大。

此外,利用 fNIRS 在经颅直流电刺激期间连续监测血红蛋白,可以控制刺激持续的时间,以免治疗过量<sup>[58]</sup>;利用 fNIRS 还可以实时监测重复经颅磁刺激期间神经调节的生理变化<sup>[59]</sup>。利用 fNIRS 测量皮质激活情况,还有助于理解重复经颅磁刺激下的皮质兴奋性变化和大脑连接方式<sup>[60]</sup>。由于对皮质氧合变化具有高度敏感性,fNIRS 引导下的重复经颅磁刺激疗效优于传统的基于运动诱发发电位的疗效,可以成为研究脑卒中患者运动神经调节的可靠工具<sup>[61]</sup>。

### 问题与研究方向

fNIRS 的技术不足主要集中在时间分辨率和空间分辨率低、空间定位不准、信噪比低、用户友好性差等方面,相关技术和数据分析的进步将促进其在临床广泛使用。

#### 一、时间分辨率

与功能性核磁共振相比,fNIRS 的时间分辨率较高,但与脑电图相比较低,且难以通过改进技术而提高。脑电图和 fNIRS 具有独特的互补优势,互不干扰。Kassab 等<sup>[9]</sup>设计的多通道可穿戴的脑电图 fNIRS 系统,扩大了生理信号的收集范围,提高了成像的时间分辨率。Jiang 等<sup>[62]</sup>提出的脑电图 fNIRS 双模态指标可以区分 3 种类型的双手循环任务引起的神经活动,增加了分类精度。融合脑电图和 fNIRS 信号还可以改进对双手力量的解码能力,对运动康复期间的评估有很大价值<sup>[63]</sup>。

#### 二、空间分辨率和定位准确性

fNIRS 测量范围小,仅能观察到皮质表面的活动;且由于个体头部差异性,无法准确定位血流动力学活动的神经解剖

学位置。

空间分辨率可以通过改进技术而提高。Shimokawa 等<sup>[64]</sup>开发了一种新型的多向 fNIRS 系统,通过增加光源和光电探测器的方向来提高观测数据量,而无需增加探头的数量。Chen 等<sup>[65]</sup>设计了一种具有 3 种距离、52 个通道的探头配置,在增加空间分辨率的同时,也提高了大脑激活信息的准确性。Cai 等<sup>[66]</sup>设计出一种基于灵敏度匹配的方法,有助于研究人员准确对应光极与感兴趣区域位置。Fu 等<sup>[67]</sup>以现有的 fNIRS 光极位置决策器为基础,构建了一种新的应用程序来完善通道配置,提高了识别特定区域的灵敏度。

#### 三、信噪比

fNIRS 信号会受到多种干扰源的影响,使数据的解释变得复杂。目前临床使用较多的是连续波 fNIRS,时域 fNIRS 受运动伪影的干扰较小。Ban 等<sup>[68]</sup>设计的内核流系统在保持时域 fNIRS 性能的同时,弥补了传统设备体积大、采样频率低等不足。Zhang 等<sup>[69]</sup>建立了一种自动的预处理流程,用于消除全头 fNIRS 记录中的生理噪声。还有学者使用短通道校正的方法去除非神经元成分,提高了不同连接强度下功能网络的可辨别性<sup>[70]</sup>。对于一些运动产生的伪影,有学者使用深度卷积神经网络的方法抑制混杂噪声,促进了 fNIRS 在自然环境中的应用<sup>[71]</sup>。

#### 四、用户友好性

fNIRS 将患者头部限制在光纤帽内,光纤束的重量和探头对患者头皮形成一定压力,长时间佩戴后会感到不适。使用移动式 fNIRS 评估时,患者需要背上主机部分才能同时监测移动过程中的大脑活动,增加了行走负担。对此,Tsow 等<sup>[72]</sup>设计了无线 fNIRS 头带设备,这种设备的外壳更柔软,操作更便捷。Liu 等<sup>[73]</sup>设计的小型模式化探头,在减小头部压力的同时,安装也更为便捷。

### 总结

fNIRS 是一种新型的脑成像技术,因具有可移动、成本低等优势,在脑成像领域迅猛发展。fNIRS 的应用弥补了传统成像技术的不足,具有较好的发展前景。通过 fNIRS 可以研究脑卒中后运动功能障碍患者的皮质激活水平,观察活动和非活动期间的皮质功能连接情况;结合肌电图还可了解皮质-肌肉间的连接情况,促进对脑卒中后神经肌肉功能障碍机理的理解。利用 fNIRS 测量并计算出侧偏化指数,可以帮助研究者了解个体恢复过程中可能出现的神经代偿机制,为个性化精准康复策略的制订和实施提供依据。

皮质激活模式不仅受运动方式的影响,还受运动时间的影响。目前大多数研究选取的感兴趣区域是辅助运动区、前运动皮质、初级运动皮质和前额叶皮质等,提示这些区域对运动控制、计划执行具有重要作用。通过 fNIRS 观察发现,康复机器人训练可以激发患者的大脑神经可塑性,且训练模式和速度均会影响治疗效果。fNIRS 介导下的脑机接口结合神经反馈训练是促进重症偏瘫患者功能恢复的有效治疗手段之一。

目前针对 fNIRS 研究的样本量较少,运动范式也有所不同,需要较大样本量的临床研究予以验证。在设备和信号处理技术方面,今后可以通过高密度全头光极阵列、精确定位

的探头、短距离通道、解剖学配准和多维信号处理方法等来提高 fNIRS 的灵敏度;还可以结合其它成像技术、设计新的算法来提高 fNIRS 的精度;还可以设计更加轻便、柔软的头戴设备和探头来提高 fNIRS 的舒适度。技术的改进将会促使 fNIRS 更好地用于观测大脑和神经元变化,使其有望在康复领域内发挥重要的临床价值。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18( 5 ): 439-458. DOI: 10.1016/s1474-4422( 19 ) 30034-1.
- [ 2 ] Adeoye O, Nyström KV, Yavagal DR, et al. Recommendations for the establishment of stroke systems of care: a 2019 update[J]. *Stroke*, 2019, 50( 7 ): e187-e210. DOI: 10.1161/str.000000000000173.
- [ 3 ] Raffin E, Hummel FC. Restoring motor functions after stroke: multiple approaches and opportunities[J]. *Neuroscientist*, 2018, 24( 4 ): 400-416. DOI: 10.1177/1073858417737486.
- [ 4 ] Biasucci A, Leeb R, Iturrate I, et al. Brain-actuated functional electrical stimulation elicits lasting arm motor recovery after stroke[J]. *Nat Commun*, 2018, 9( 1 ): 2421. DOI: 10.1038/s41467-018-04673-z.
- [ 5 ] Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, et al. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology[J]. *Neuroimage*, 2014, 85 ( Part 1 ): 6-27. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.004.
- [ 6 ] Saliba J, Bortfeld H, Levitin DJ, et al. Functional near-infrared spectroscopy for neuroimaging in cochlear implant recipients[J]. *Hear Res*, 2016, 338: 64-75. DOI: 10.1016/j.heares.2016.02.005.
- [ 7 ] Noah JA, Ono Y, Nomoto Y, et al. fMRI validation of fnirs measurements during a naturalistic task[J]. *J Vis Exp*, 2015( 100 ): e52116. DOI: 10.3791/52116.
- [ 8 ] Richer N, Downey RJ, Hairston WD, et al. Motion and muscle artifact removal validation using an electrical head phantom, robotic motion platform, and dual layer mobile EEG[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2020, 28( 8 ): 1825-1835. DOI: 10.1109/tnsre.2020.3000971.
- [ 9 ] Kassab A, Le Lan J, Tremblay J, et al. Multichannel wearable fNIRS-EEG system for long-term clinical monitoring[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39( 1 ): 7-23. DOI: 10.1002/hbm.23849.
- [ 10 ] Fu Y, Chen R, Gong A, et al. Recognition of flexion and extension imagery involving the right and left arms based on deep belief network and functional near-infrared spectroscopy[J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 5533565. DOI: 10.1155/2021/5533565.
- [ 11 ] Tremblay J, Martínez-Montes E, Hüsser A, et al. LIONirs: flexible Matlab toolbox for fNIRS data analysis[J]. *J Neurosci Methods*, 2022, 370: 109487. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2022.109487.
- [ 12 ] Wu ST, Silva JA, Novi SL, et al. Accurate image-guided (Re)placement of NIRS probes[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2021, 200: 105844. DOI: 10.1016/j.cmpb.2020.105844.
- [ 13 ] Lamberti N, Manfredini F, Baroni A, et al. Motor cortical activation assessment in progressive multiple sclerosis patients enrolled in gait rehabilitation: a secondary analysis of the RAGTIME trial assisted by functional near-infrared spectroscopy[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11( 6 ): 1068. DOI: 10.3390/diagnostics11061068.
- [ 14 ] Lim SB, Eng JJ. Increased sensorimotor cortex activation with decreased motor performance during functional upper extremity tasks poststroke[J]. *J Neurol Phys Ther*, 2019, 43( 3 ): 141-150. DOI: 10.1097/npt.0000000000000277.
- [ 15 ] Saita K, Morishita T, Hyakutake K, et al. Combined therapy using botulinum toxin A and single-joint hybrid assistive limb for upper-limb disability due to spastic hemiplegia[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 373: 182-187. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.056.
- [ 16 ] Kinoshita S, Tamashiro H, Okamoto T, et al. Association between imbalance of cortical brain activity and successful motor recovery in subacute stroke patients with upper limb hemiparesis: a functional near-infrared spectroscopy study[J]. *Neuroreport*, 2019, 30( 12 ): 822-827. DOI: 10.1097/wnr.0000000000001283.
- [ 17 ] Delorme M, Vergotte G, Perrey S, et al. Time course of sensorimotor cortex reorganization during upper extremity task accompanying motor recovery early after stroke: An fNIRS study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2019, 37( 3 ): 207-218. DOI: 10.3233/rnn-180877.
- [ 18 ] Walsh ME, Galvin R, Williams DJ, et al. Falls-related events in the first year after stroke in Ireland; results of the multi-centre prospective FREESE cohort study[J]. *Eur Stroke J*, 2018, 3( 3 ): 246-253. DOI: 10.1177/2396987318764961.
- [ 19 ] Hoang I, Paire-Ficout L, Derollepot R, et al. Increased prefrontal activity during usual walking in aging[J]. *Int J Psychophysiol*, 2022, 174: 9-16. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2022.01.011.
- [ 20 ] Herold F, Orlowski K, Börmel S, et al. Cortical activation during balancing on a balance board[J]. *Hum Mov Sci*, 2017, 51: 51-58. DOI: 10.1016/j.humov.2016.11.002.
- [ 21 ] Pelicioni PHS, Tijsma M, Lord SR, et al. Prefrontal cortical activation measured by fNIRS during walking: effects of age, disease and secondary task[J]. *PeerJ*, 2019, 7: e6833. DOI: 10.7717/peerj.6833.
- [ 22 ] St George RJ, Hinder MR, Puri R, et al. Functional near-infrared spectroscopy reveals the compensatory potential of pre-frontal cortical activity for standing balance in young and older adults[J]. *Neuroscience*, 2021, 452: 208-218. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.10.027.
- [ 23 ] Belluscio V, Casti G, Ferrari M, et al. Modifications in prefrontal cortex oxygenation in linear and curvilinear dual task walking: a combined fNIRS and IMUs study[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21( 18 ): 6159. DOI: 10.3390/s21186159.
- [ 24 ] Chatterjee SA, Fox EJ, Daly JJ, et al. Interpreting prefrontal recruitment during walking after stroke: influence of individual differences in mobility and cognitive function[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13: 194. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00194.
- [ 25 ] Holtzer R, Kraut R, Izzetoglu M, et al. The effect of fear of falling on prefrontal cortex activation and efficiency during walking in older adults[J]. *Geroscience*, 2019, 41( 1 ): 89-100. DOI: 10.1007/s11357-019-00056-4.
- [ 26 ] Ross D, Wagshul ME, Izzetoglu M, et al. Prefrontal cortex activation during dual-task walking in older adults is moderated by thickness of several cortical regions[J]. *Geroscience*, 2021, 43( 4 ): 1959-1974. DOI: 10.1007/s11357-021-00379-1.
- [ 27 ] Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, et al. Biomarkers of stroke recovery: consensus-based core recommendations from the stroke recovery and rehabilitation roundtable[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12( 5 ): 480-493. DOI: 10.1177/1747493017714176.

- [28] Zheng Y, Tian B, Zhang Y, et al. Effect of force accuracy on hemodynamic response: an fNIRS study using fine visuomotor task[J]. *J Neural Eng*, 2021, 18(5):399. DOI: 10.1088/1741-2552/abf399.
- [29] Zheng X, Luo J, Deng L, et al. Detection of functional connectivity in the brain during visuo-guided grip force tracking tasks: a functional near-infrared spectroscopy study[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(4):1108-1119. DOI: 10.1002/jnr.24769.
- [30] Lee SH, Jin SH, An J. Distinction of directional coupling in sensorimotor networks between active and passive finger movements using fNIRS[J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(6):2859-2870. DOI: 10.1364/boe.9.002859.
- [31] Sakai K, Goto K, Watanabe R, et al. Immediate effects of visual-motor illusion on resting-state functional connectivity[J]. *Brain Cogn*, 2020, 146:105632. DOI: 10.1016/j.bandc.2020.105632.
- [32] Arun KM, Smitha KA, Sylaja PN, et al. Identifying resting-state functional connectivity changes in the motor cortex using fNIRS during recovery from stroke[J]. *Brain Topogr*, 2020, 33(6):710-719. DOI: 10.1007/s10548-020-00785-2.
- [33] Jian C, Liu H, Deng L, et al. Stroke-induced alteration in multi-layer information transmission of cortico-motor system during elbow isometric contraction modulated by myoelectric-controlled interfaces[J]. *J Neural Eng*, 2021, 18(4):18. DOI: 10.1088/1741-2552/ac18ae.
- [34] Jian C, Deng L, Liu H, et al. Modulating and restoring inter-muscular coordination in stroke patients using two-dimensional myoelectric computer interface: a cross-sectional and longitudinal study[J]. *J Neural Eng*, 2021, 18(3):29. DOI: 10.1088/1741-2552/abc29a.
- [35] Calianro P, Molteni F, Simbolotti C, et al. Exoskeleton-assisted gait in chronic stroke: an EMG and functional near-infrared spectroscopy study of muscle activation patterns and prefrontal cortex activity[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(8):1775-1781. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.04.158.
- [36] Gandolfi M, Formaggio E, Geroin C, et al. Quantification of upper limb motor recovery and EEG power changes after robot-assisted bilateral arm training in chronic stroke patients: a prospective pilot study[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018:8105480. DOI: 10.1155/2018/8105480.
- [37] Carpinella I, Lencioni T, Bowman T, et al. Effects of robot therapy on upper body kinematics and arm function in persons post stroke: a pilot randomized controlled trial[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2020, 17(1):10. DOI: 10.1186/s12984-020-0646-1.
- [38] Zheng J, Shi P, Fan M, et al. Effects of passive and active training modes of upper-limb rehabilitation robot on cortical activation: a functional near-infrared spectroscopy study[J]. *Neuroreport*, 2021, 32(6):479-488. DOI: 10.1097/wnr.0000000000001615.
- [39] Shi P, Li A, Yu H. Response of the cerebral cortex to resistance and non-resistance exercise under different trajectories: a functional near-infrared spectroscopy study[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:685920. DOI: 10.3389/fnins.2021.685920.
- [40] Kim HY, Yang SP, Park GL, et al. Best facilitated cortical activation during different stepping, treadmill, and robot-assisted walking training paradigms and speeds: A functional near-infrared spectroscopy neuroimaging study[J]. *NeuroRehabilitation*, 2016, 38(2):171-178. DOI: 10.3233/nre-161307.
- [41] Berger A, Horst F, Steinberg F, et al. Increased gait variability during robot-assisted walking is accompanied by increased sensorimotor brain activity in healthy people[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, 16(1):161. DOI: 10.1186/s12984-019-0636-3.
- [42] Peters S, Lim SB, Louie DR, et al. Passive, yet not inactive: robotic exoskeleton walking increases cortical activation dependent on task[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2020, 17(1):107. DOI: 10.1186/s12984-020-00739-6.
- [43] Ismail M, Shimada S. Activity of the inferior parietal cortex is modulated by visual feedback delay in the robot hand illusion[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):10030. DOI: 10.1038/s41598-019-46527-8.
- [44] Tachtsidis I, Scholkmann F. False positives and false negatives in functional near-infrared spectroscopy: issues, challenges, and the way forward[J]. *Neurophotonics*, 2016, 3(3):031405. DOI: 10.1117/1.NPh.3.3.031405.
- [45] Nagels-Coune L, Riecke L, Benitez-Andonegui A, et al. See, hear, or feel - to speak: a versatile multiple-choice functional near-infrared spectroscopy-brain-computer interface feasible with visual, auditory, or tactile instructions[J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15:784522. DOI: 10.3389/fnhum.2021.784522.
- [46] Asgher U, Khan MJ, Asif Nizami MH, et al. Motor training using mental workload (MWL) with an assistive soft exoskeleton system; a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study for brain-machine interface (BMI)[J]. *Front Neurobot*, 2021, 15:605751. DOI: 10.3389/fnbot.2021.605751.
- [47] Jin H, Li C, Xu J. Pilot study on gait classification using fNIRS signals[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2018, 2018:7403471. DOI: 10.1155/2018/7403471.
- [48] Li C, Su M, Xu J, et al. A between-subject fNIRS-BCI study on detecting self-regulated intention during walking[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2020, 28(2):531-540. DOI: 10.1109/tnsre.2020.2965628.
- [49] Wang T, Mantini D, Gillebert CR. The potential of real-time fMRI neurofeedback for stroke rehabilitation: a systematic review[J]. *Cortex*, 2018, 107:148-165. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.09.006.
- [50] Ota Y, Takamoto K, Urakawa S, et al. Motor imagery training with neurofeedback from the frontal pole facilitated sensorimotor cortical activity and improved hand dexterity[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:34. DOI: 10.3389/fnins.2020.00034.
- [51] Matarasso AK, Riecke JD, White K, et al. Combined real-time fMRI and real time fNIRS brain computer interface (BCI): training of volitional wrist extension after stroke, a case series pilot study[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5):e0250431. DOI: 10.1371/journal.pone.0250431.
- [52] Mihara M, Fujimoto H, Hattori N, et al. Effect of neurofeedback facilitation on poststroke gait and balance recovery: a randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2021, 96(21):e2587-e2598. DOI: 10.1212/wnl.00000000000011989.
- [53] Wei WX, Fong KN, Chung RC, et al. "Remind-to-Move" for promoting upper extremity recovery using wearable devices in subacute stroke: a multi-center randomized controlled study[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2019, 27(1):51-59. DOI: 10.1109/tnsre.2018.2882235.
- [54] Bai Z, Fong KN. "Remind-to-Move" treatment enhanced activation of the primary motor cortex in patients with stroke[J]. *Brain Topogr*, 2020, 33(2):275-283. DOI: 10.1007/s10548-020-00756-7.
- [55] Kim DH, Lee KD, Bulea TC, et al. Increasing motor cortex activation during grasping via novel robotic mirror hand therapy: a pilot fNIRS

- study[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2022, 19(1):8. DOI: 10.1186/s12984-022-00988-7.
- [56] Xu G, Huo C, Yin J, et al. Effective brain network analysis in unilateral and bilateral upper limb exercise training in subjects with stroke [J]. *Med Phys*, 2022, 49(5):3333-3346. DOI: 10.1002/mp.15570.
- [57] Clark DJ, Rose DK, Butera KA, et al. Rehabilitation with accurate adaptability walking tasks or steady state walking: a randomized clinical trial in adults post-stroke[J]. *Clin Rehabil*, 2021, 35(8):1196-1206. DOI: 10.1177/02692155211001682.
- [58] Yaqub MA, Hong KS, Zafar A, et al. Control of transcranial direct current stimulation duration by assessing functional connectivity of near-infrared spectroscopy signals [J]. *Int J Neural Syst*, 2022, 32(1):2150050. DOI: 10.1142/s0129065721500507.
- [59] Park E, Kang MJ, Lee A, et al. Real-time measurement of cerebral blood flow during and after repetitive transcranial magnetic stimulation: a near-infrared spectroscopy study[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 653:78-83. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.05.039.
- [60] Li R, Potter T, Wang J, et al. Cortical hemodynamic response and connectivity modulated by sub-threshold high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13:90. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00090.
- [61] Chang PW, Lu CF, Chang ST, et al. Functional near-infrared spectroscopy as a target navigator for rTMS modulation in patients with hemiplegia: a randomized control study [J]. *Neurol Ther*, 2022, 11(1):103-121. DOI: 10.1007/s40120-021-00300-0.
- [62] Jiang YC, Ma R, Qi S, et al. Characterization of bimanual cyclical tasks from single-trial EEG-fNIRS measurements [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2022, 30:146-156. DOI: 10.1109/tnsre.2022.3144216.
- [63] Ortega P, Faisal AA. Deep learning multimodal fNIRS and EEG signals for bimanual grip force decoding [J]. *J Neural Eng*, 2021, 18(4):322. DOI: 10.1088/1741-2552/ac1ab3.
- [64] Shimokawa T, Ishii T, Takahashi Y, et al. Development of multi-directional functional near-infrared spectroscopy system for human neuroimaging studies [J]. *Biomed Opt Express*, 2019, 10(3):1393-1404. DOI: 10.1364/boe.10.001393.
- [65] Chen X, Song X, Chen L, et al. Corrigendum: performance improvement for detecting brain function using fNIRS: a multi-distance probe configuration with PPL method [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15:786352. DOI: 10.3389/fnhum.2021.786352.
- [66] Cai L, Nitta T, Yokota S, et al. Targeting brain regions of interest in functional near-infrared spectroscopy-scalp-cortex correlation using subject-specific light propagation models [J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(7):1969-1986. DOI: 10.1002/hbm.25367.
- [67] Fu X, Richards JE. devfOLD: a toolbox for designing age-specific fNIRS channel placement [J]. *Neurophotonics*, 2021, 8(4):045003. DOI: 10.1117/1.NPh.8.4.045003.
- [68] Ban HY, Barrett GM, Borisevich A, et al. Kernel flow: a high channel count scalable time-domain functional near-infrared spectroscopy system [J]. *J Biomed Opt*, 2022, 27(7):074710. DOI: 10.1117/1.jbo.27.7.074710.
- [69] Zhang F, Cheong D, Khan AF, et al. Correcting physiological noise in whole-head functional near-infrared spectroscopy [J]. *J Neurosci Methods*, 2021, 360:109262. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2021.109262.
- [70] Paranawithana I, Mao D, Wong YT, et al. Reducing false discoveries in resting-state functional connectivity using short channel correction: an fNIRS study [J]. *Neurophotonics*, 2022, 9(1):015001. DOI: 10.1117/1.NPh.9.1.015001.
- [71] Kim M, Lee S, Dan I, et al. A deep convolutional neural network for estimating hemodynamic response function with reduction of motion artifacts in fNIRS [J]. *J Neural Eng*, 2022, 19(1):69. DOI: 10.1088/1741-2552/ac4bfc.
- [72] Tsow F, Kumar A, Hosseini SH, et al. A low-cost, wearable, do-it-yourself functional near-infrared spectroscopy (DIY-fNIRS) headband [J]. *HardwareX*, 2021, 10:e00204. DOI: 10.1016/j.ohx.2021.e00204.
- [73] Liu G, Cui W, Hu X, et al. Development of a miniaturized and modular probe for fNIRS instrument [J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 37(4):2269-2277. DOI: 10.1007/s10103-021-03493-w.

(修回日期:2023-03-25)

(本文编辑:凌琛)