

·综述·

非侵入性脑机接口在脑卒中手功能康复中的应用现状*

陈琼漩^{1,2} 李 鑫^{1,3}

目前,我国40岁及以上脑卒中患病人数已达1318万^[1],脑卒中的高患病率与高致残率给患者及其家庭带来严重的经济负担。在全球范围内,超过80%的脑卒中患者遗留不同程度的肢体功能障碍,其中85%患者存在严重的手功能障碍^[2-3],特别是发病后6个月只能恢复少量的运动功能^[4],这严重影响了患者的日常生活能力与生活质量。脑卒中后手功能的恢复速度慢,康复疗效差,成为脑卒中后康复的难点。

目前,脑机接口(brain-computer interface, BCI)^[5]是脑卒中中枢神经干预的治疗方法之一,可以不依赖于外周神经系统与肌肉组织组成大脑的输出通路,建立人与环境的交流通道来反映脑神经活动的信息。

BCI与BMI(brain-machine interface, BMI)都称为脑机接口^[6]。但是使用外部记录的信号系统通常称为BCI,而使用植入式传感器记录的信号系统则称为BMI。后者通常需要外科手术将电极植入大脑表面(如皮层脑电图ECoG, electrocorticogram)^[7-8]以获得高质量的神经信号,但这种侵入性BCI通常不易被患者接受。而非侵入性BCI可以无创、安全地获得患者较高分辨率的脑电信号,且在临床研究中采集简单,成本较低,更方便使用。近年来非侵入性脑机接口作为一种实用化、多反馈与多模式的神经系统干预新技术,在脑卒中手功能康复中日渐受到重视。

1 脑机接口概述

1.1 机制

BCI使脑卒中患者运动功能恢复的内在机制主要是促进中枢神经系统的神经可塑性^[9]。神经可塑性是指神经系统改变其结构和功能以适应环境变化的能力^[9]。大脑神经可塑性使其不断建立新的神经连接,学习和获得新的技能,或对功能损伤进行修复和代偿。

运动训练可诱导中枢系统的神经可塑性,其中运动行为的强化是BCI训练和应用的一个关键机制。巴甫洛夫条件反射通过联想和强化来学习一种新行为,这使患者能够通过BCI激活运动区域的大脑皮质以促进任务的完成或手部运动的输出^[10]。Hebbian理论通过反复训练与重建突触连接来

促进脑卒中患者的康复,BCI通过识别到必要的皮层活动,把外周刺激和反馈传达到大脑,重建运动输出所需的突触连接,患者在这一学习过程中逐渐恢复相关运动功能,达到康复的目的^[10-12]。

BCI的闭环反馈模式与“中枢-外周-中枢”闭环康复理论相关^[13]。BCI获取大脑中枢神经活动信号后,通过感觉运动系统(外部设备提供的视觉、触觉与本体觉等)向中枢神经不断输入刺激或通过运动学习强化训练正确的运动模式,最后反馈于患者受损的相关功能脑区促进中枢神经重塑,形成闭环反馈通路,从而实现患者功能控制的康复。

大多数BCI技术利用运动想象(motor imagery, MI)等生理过程中产生的神经生理学信号来重建运动功能,其中镜像神经元系统(mirror neurons system, MNS)是运动想象和运动学习的重要神经机制,在BCI促进脑卒中后上肢运动功能康复中起重要作用。运动想象可以诱导脑细胞的可塑潜力,修建受损的大脑皮质^[14],而MNS提供了一种“动作观察-执行匹配”机制^[15],动作观察使大脑运动皮层产生相关的节律信号改变,MNS的激活可促进理解动作意图与目的,通过激活MNS促进大脑的可塑性变化和功能重组,从而促进受损运动功能的恢复。

BCI还可通过控制外部设备(如FES或机器人)来辅助肢体运动的执行,这种方法可以替代、增强或改善中枢系统的输出来实现功能替换、改变大脑与其外部或内部环境之间的交互作用,从而重建中枢神经系统和外周之间的联系^[6,8]。由于BCI系统具有参与多种学习模式的能力,因此可能比传统的脑卒中干预治疗更具优势。BCI技术将目标导向性的运动控制和刺激大脑的能力联结起来创建一个可提升运动技能的训练环境。

1.2 分类

运用于临床研究的BCI主要有两种作用:辅助性BCI(assistive BCI)和康复性BCI(rehabilitative BCI)^[7,16]。辅助性BCI通过获取的控制信号控制外部设备来替代缺少的运动功能,如外骨骼^[17-18](机械手臂等)或功能性电刺激^[19-21](functional electrical stimulation, FES),以训练日常动作。康复性

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.11.021

*基金项目:广东省重点领域研发计划项目(2018B030339001)

1 中山大学附属第三医院,广州,510000; 2 广州医科大学第五临床学院; 3 通讯作者

第一作者简介:陈琼漩,女,初级治疗师;收稿日期:2020-08-15

BCI通过进行一些认知任务来诱导大脑的神经可塑性,提高运动再学习的能力,将训练过程的动作以不同的形式实时反馈给患者。

非侵入性BCI需要通过有关设备收集大脑皮层的表面信号,目前信号采集的主要方式是非侵入性的脑电图(electroencephalogram, EEG)和功能性近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)^[22-24]。EEG是大脑皮质神经元的生物电活动,能较好地反映大脑不同状态的信息^[25]。而fNIRS是相对较新的技术,使用近红外光(通常在650—1000nm波长范围内)测量大脑皮层活动时氧合血红蛋白(oxygenated hemoglobin, HbO)和脱氧血红蛋白(deoxyhemoglobin, HbR)浓度的变化情况^[26]。

2 临床运用的主要形式

基于EEG的BCI可分为单一模式和混合模式^[7, 23],单一模式主要有4类:稳态视觉诱发电位(steady state evoked potential)、慢皮层电位(slow cortical potential, SCP)、运动想象MI、事件相关电位(event-related potential, ERP)。目前基于运动想象的BCI是研究最为广泛的一类^[16, 27]。还有一种在EEG信号的单一模式基础上,加入一种新模式共同控制的BCI系统,称为“混合型脑机接口(hybrid BCI, hBCI)”^[7, 28],这类模式更有发展潜力,可结合其他设备,通过视觉(如虚拟现实(virtual reality, VR))、视觉与本体感觉的组合(如机器人)、触觉(如FES)等给予患者反馈。目前研究最多的是结合FES、VR技术与外骨骼机器人技术。

尽管EEG在时间分辨率上比fNIRS更具优势,但后者提供了更高的空间分辨率^[29]。许多基于fNIRS-BCI的研究主要集中在不同类型的特征提取技术(如均值、斜率与峰度等)和机器学习算法(线性判别分析与人工神经网络等),EEG和fNIRS的结合可以为我们提供两种不同信息来源:有关的大脑电信号活动和血液动力学反应,这种形式的整合具有非侵入性、便携性和低成本等优点^[30]。因此,作为一种新的BCI模式,EEG和fNIRS多模式的结合已受到关注。

基于目前的研究近况,下文将介绍在脑卒中手功能康复方面,非侵入性BCI与运动想象、功能性电刺激、虚拟现实技术和外骨骼机器人技术结合的临床应用模式。

2.1 基于运动想象的BCI应用

当人们想象肢体(左右手或脚等)的运动时,运动皮层区域会发生事件相关同步化或去同步化(event-related synchronization, ERS/ event-related desynchronization, ERD),引起mu/beta感觉运动节律内脑电活动能量的增加和减弱^[27, 31]。

Pichiorri F等^[17]在关于亚急性脑卒中运动障碍患者的BCI对照实验的报道中,BCI组脑电图显示更强的去同步化(event-related desynchronization, ERD),患手在MI训练中患

侧半球的参与程度更大。同时,Fugl-Meyer 上肢评定量表(Fugl-Meyer assessment, FMA)评分的改善(与相同频段同侧半球内连接的静止状态下的变化(训练后增加)正相关。Lu RR等^[4]利用MI-BCI训练对严重上肢运动障碍的慢性脑卒中患者进行BCI控制的手腕屈伸持续性被动活动(continuous passive motion, CPM),进行20个疗程的BCI驱动CPM训练后发现患手主动活动度增加,改良Barthel指数分数提高。Rieke JD等^[32]设计了一项基于实时功能磁共振成像(real-time functional magnetic resonance imaging, rt-fMRI)与实时功能性近红外光谱(rt-fNIRS)的BCI训练,其中还包括MI-BCI和FES(辅助腕伸练习),通过追踪训练期间的脑信号,发现大脑信号准确度高达71%,腕部伸展过程中脑信号有所增高,脑卒中患者手臂的协调能力及手腕的主动屈伸活动明显改善,证明了fNIRS用于进一步研究BCI系统在慢性卒中康复的可行性。

陈树耿等^[33]对脑卒中患者进行闭环MI-BCI康复训练,两组患者(MI-BCI组与MI组)在FMA、运动功能状态量表(motor state scale, MSS)评分上较治疗前均有所提高,MI-BCI组较MI组在脑区激活上更为明显。吴琮等^[34]对中重度上肢功能障碍的亚急性脑卒中患者进行4周的综合康复训练,包括MI-BCI、常规运动疗法和作业疗法,训练后患者FMA、手臂动作调查测试表(action research arm test, ARAT)和Wolf运动功能测试(Wolf motor function test, WMFT)评分均明显升高;额、额、枕、顶叶多个脑区间功能连接增强,其中脑区间功能连接与上肢运动功能评分呈正相关。Carino-Escobar RI等^[35]对9例亚急性卒中患者的12次BCI-机器人训练期间的大脑节律(ERD/ERS趋势)进行了纵向分析,额区、中央区和顶区的 β 活动与上肢运动恢复之间存在很强的相关性,额区和顶矢状区皮质活动趋势明显(ERD增强),以及顶叶和中央区的活动趋势下降(ERS增强),都与较好的运动恢复有关。这对于建立EEG大脑节律纵向分析作为其他临床评估的补充工具,以及预测脑卒中患者上肢功能预后具有重要意义。

与传统康复训练相比,基于MI-BCI的脑卒中康复训练受患者自主意识的控制,适合残留微弱运动功能或完全瘫痪的患者,而且能提供有效的反馈,如视觉、听觉反馈等,使患者积极主动参与康复训练^[36]。

MI是人们通过想象肢体的运动来完成,而运动执行(motor execution, ME)是需要身体肌肉的运动来完成的(主要在手或脚)^[23]。在动作的计划和准备阶段,已有报道证明运动想象信号与运动执行信号具有共同的生理机制^[24, 37],它们都可激活前额叶背外侧皮质(DLPFC)区域^[37],在BCI技术中这种MI和ME的交互作用可促进最终的运动表现。

Bauer R等^[38]研究大脑-机器人接口(brain-robot inter-

face, BRI)在MI和ME大脑网络中的作用来明确不同皮质网络的参与。20例右手利手健康受试者需完成一些行为任务(如MI、视觉想象、视觉运动整合、紧张性收缩)作为左手MI和ME的指标。结果在BRI中出现两种不同的运动控制能力和皮层网络:一种是连接左侧顶叶和运动区与右侧前额叶皮质的MI网络,另一种是以从左到右运动区传输为特征的ME网络。BRI可同时激活MI和ME能力,通过调节皮网络(大脑刺激)来改善MI和ME干预措施的开发,从而导致新的运动康复训练方法的产生。Shu X等^[39]研究招募了16例卒中患者,结合重复经颅磁刺激技术(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)以评估BCI刺激效果的准确性。rTMS组的患者(8例)接受了12次10Hz的rTMS干预,同时在rTMS干预间进行了BCI表现评估,要求患者连续完成3个MI任务和3个ME任务。结果表明,TMS干预在运动想象(MI)任务中将BCI准确性从63.5%显著提高至74.3%,在运动执行(ME)任务中从81.9%改进到91.1%。rTMS干预后皮层激活明显增强促进了rTMS组中BCI解码精度的提高,并可能促进基于BCI的卒中康复的临床应用。

运动想象有利于运动执行过程中的正确排序,运动执行产生的信号反馈有助于正确的运动练习^[38,40]。MI和ME之间潜在功能的交互作用也促进了基于MI的脑机接口(BCI)的建立^[37]。

2.2 基于功能性电刺激的BCI应用

Remsik等^[41]对14例脑卒中上肢功能障碍患者进行15次的BCI-FES干预训练,FES的1对电极固定放在患侧前臂,另1对贴在浅层屈指肌或指伸肌,刺激的脉率设置为60Hz,脉冲宽度为150 μ s,发现64%患者的ARAT得分有所提高,1个月随访结果显示卒中后手功能抓握力量的改善率显著高于对照组。Jovanovic LI等^[42]通过对1例严重偏瘫患者进行80次BCI-FES训练,借助脑电信号触发FES进行控制,模仿实现功能任务如抓握与释放水瓶,FES极片贴在患者患侧手臂中唯一可以运动收缩的肌肉(拇外展肌)。FES的具体设置为50mA的脉冲幅度,250 μ s的脉冲宽度,40Hz的脉冲频率,结果显示为该患者执行各种日常任务的能力有所改善,提示该BCI-FES系统可应用于脑卒中患者手功能康复。Cho W等^[43]利用配对联想刺激(paired associative stimulation, PAS)方法,在基于MI的基础上对慢性脑卒中患者进行FES训练,10次训练后患者能够自主放松并伸展患侧的手腕,其中FES刺激置于患侧前臂上,如果患者想象指定侧的手部运动,FES将以50Hz的更新率激活肌肉收缩以引起患手的运动。

徐英等^[44]研究对老年脑卒中患者进行基于MI-BCI训练和功能性电刺激,将FES的电极放于患者上肢桡侧腕伸肌和尺侧腕伸肌。8周后治疗组上肢FMA评分、改良Barthel指数、健康调查简表(the performance of 36-item short form

health survey, SF-36)均优于对照组,表明BCI-FES训练极大地改善了老年脑卒中患者上肢运动功能,并且患者的生活质量可通过这种训练得到提高。李明芬等^[45]对脑卒中患者进行基于BCI电刺激技术的上肢康复训练,当运动想象的在线正确率>60%时,FES将刺激患侧的桡侧腕伸肌,脉宽为150 μ s,刺激频率为2Hz,刺激电流强度为10—26mA;当正确率=60%,FES强度为10mA,正确率值每升高5%,强度则增加2mA,每次刺激时间为5s。通过观察患者执行运动想象任务的准确率及ERD情况,得出其康复机制可能与促进患侧运动相关脑区激活有关的结论,该研究提示BCI-FES在上肢康复中具有可行性。

BCI疗法与FES的结合应用,刺激患肢并促进了周围神经肌肉的收缩,患者在进行BCI训练时从刺激与反馈中得到反复的运动学习,有助于患者上肢运动功能的恢复。

2.3 基于虚拟现实技术的BCI应用

Tan C等^[46]通过BCI与机器人、虚拟现实设备相结合,使BCI康复系统控制机器人的双臂,这种基于BCI的同步闭环康复系统可以利用VR进行视觉反馈,同时有助于卒中患者上肢功能的恢复。Vourvopoulos A等^[46]使用头戴式显示器(head-mounted display, HMD)在1组健康受试者中研究多模式VR模拟和运动启动(motor priming, MP)在上肢MI-BCI任务中的作用,结果证明VR与MP可以提供较强的运动网络激活,用该方案诱导的半球间脑电平衡的变化可能在促进卒中患者的神经激活和神经内塑变化中起重要作用。随后Vourvopoulos A与Jorge C等^[47]对1例慢性卒中患者使用基于EEG的BCI-VR系统,结果显示Fugl-Meyer评分有明显改善,并通过fMRI发现了大脑活动的增加,表明大脑运动网络的神经可塑性发生了显著的变化。Vourvopoulos A与Pardo OM等^[48]结合VR和BCI的原理,对不同程度的脑卒中后上肢运动功能障碍的患者进行基于EEG的BCI驱动虚拟手臂的训练,8个疗程后发现上肢运动功能障碍较严重的患者可能会受益于基于EEG的神经反馈。

将BCI与VR结合为患者提供了更广泛的体验,游戏与虚拟现实的反馈也能提高训练的积极性^[16]。除了趣味性因素,BCI-VR技术还有助于提供个性化医疗,在实时多模态反馈下,使运动和认知技能的再学习得到优化,不断适应患者的特定需求和状态。

2.4 基于外骨骼机器人的BCI应用

外骨骼机器人系统使我们能够准确地控制关节运动的过程,可提供触觉和大量本体感觉的输入或其他感觉输入,从而潜在地增强神经可塑性,并且通过进行密集、重复和以任务为导向的外骨骼康复训练可促进上肢功能恢复^[49]。

Elnady AM等^[50]以BCI-外骨骼系统控制肘关节的屈伸,以BCI-FES系统控制手指开闭动作,实现患者抓握与转移杯

子的功能性活动,还使用了本体感觉反馈使患者可调整自己的动作,这种形式提供了BCI在脑卒中后手功能康复中应用的新形式。Grimm F等^[50]结合BCI、神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES)和外骨骼机器人3种方法,使慢性脑卒中患者通过虚拟环境进行腕部屈伸运动, NMES则刺激腕部伸肌和屈肌。与单纯外骨骼训练相比, NMES与外骨骼机器人的训练提高了与运动任务相关的手腕关节活动度(range of motion, ROM),并增强了与运动相关的脑部振幅调节,表明该方法可提高康复训练期间上肢功能。Frolov AA等^[20]将外骨骼驱动的手指屈伸训练与MI-BCI训练结合,发现不同的严重程度、梗死持续时间和梗死位置的脑卒中患者的ARAT和FMA评分都有一定的提高。Bundy DT等^[51]首次通过BCI系统关注健侧半球,第一次在患者家中使用BCI驱动电动外骨骼系统训练慢性脑卒中患者手部打开与闭合动作,研究结果表明ARAT与握力均得到显著改善,也增加了BCI康复训练在家庭环境中实现的可能性。Lee J等^[52]开发了一种由多通道近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)触发的机器人手部康复系统用以脑卒中患者的手指屈伸运动训练,并证实了该系统具有一定可行性,可进一步促进该设备用于脑卒中患者手部康复和临床测试的发展。Chaudhary U等^[2]对脑卒中偏瘫患者进行了为期6周的BCI与手部外骨骼康复方案,外骨骼主要控制拇指、食指与中指的屈伸运动,主要结果中握力(grip-strength, GS)与ARAT得分均有改善,该研究发现此康复方案有可能成为临床上有效且可用的手功能恢复的解决方案。侯莹等^[53]对脑卒中后手功能障碍患者进行为期4周的基于MI-BCI技术的手部机器人辅助训练(手指屈伸控制),而对照组采用常规的手功能训练。观察组FMA评分和改良Barthel指数评分优于对照组,表明MI-BCI与手部机器人辅助训练比常规手功能训练更有效。

Balasubramanian S等^[54]在EEG-BCI的机器人辅助训练中招募了30例严重慢性卒中患者使用肌电检测器检测他们的MI能力。患者进行不同的双侧上肢运动(如肩前屈、伸肘、伸腕等),双侧肌电记录尺侧腕伸肌、指伸肌、肱二头肌长头(屈肌)、肱三头肌外侧头的肌电图(electromyography, EMG)数据。我们观察到30例受试者中有22例(73%)有显著的肌电活动可检测出MI能力。很大一部分患者可以使用特定的目标肌肉(如腕伸肌和指伸肌)来交互辅助运动的训练,部分严重的卒中患者可能受益于基于EMG的辅助治疗。

脑机接口与机器人装置结合的技术已经得到越来越多的文献支持,这种康复方法强调运动过程中大脑对运动的控制,所带来的感觉运动整合和半球间可塑性的变化有助于改善卒中后手功能的康复效果。

2.5 其他联合应用

Ang KK等^[55]将MI-BCI技术与经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)结合进行研究,结果提示tDCS有助于调节脑卒中后的运动想象,患侧大脑的皮质兴奋性得到增强,使运动功能得到有效改善。Johnson NN等^[56]将重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)与BCI训练相结合用于脑卒中后运动恢复,结果发现在rTMS-BCI组显示明显的半球间抑制改变,并且结合fMRI观察到同侧大脑皮层的皮质激活增加,患者的行为表现亦有所改善,为日后rTMS和BCI联合训练在卒中后运动恢复的潜力提供了基础。Cheng N等^[57]随机对照研究将BCI和机器人软手套(soft robotic glove, SRG)结合,用于改善脑卒中康复任务的日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力,干预6周后BCI-SRG组的FMA和ARAT的改善仍有持续,并能引发慢性卒中患者对运动动作的感知。

3 展望

非侵入性BCI的工作原理是通过实时、多感官反馈关闭本体感觉反馈回路,允许大脑信号的意志调节来辅助手功能的恢复^[1]。到目前为止,研究表明非侵入性脑机接口与MI、FES、VR和外骨骼机器人等联合使用的多种模式对卒中后上肢运动功能障碍的康复都是有效的^[4,11,17,32-36,41-54]。

有效的BCI输出取决于中枢神经系统(central nervous system, CNS)和BCI的适应性^[6]。除了适应测试者脑信号的幅度与频率等特征外,还可以增强BCI输出与测试者动机之间的相关性。BCI若要实现生活中用于运动任务控制的目的,则需要与其他软件或设备的结合,这样才更有助于正常的运动控制与执行。因此,实现高可靠性和准确性可能是目前BCI研发面临的最困难和最严峻的挑战,同时还要使CNS与BCI实现有效的交互作用。根据多项研究发现,BCI疗法具有提供实时神经反馈的能力,不仅提高了BCI应用的准确性,而且在促进脑卒中后的手功能恢复有一定的潜力^[12,22,58]。将BCI用于患者的康复治疗越早,患者的运动想象思维与所执行任务之间的匹配正确率越高,才能获得更好的可塑性及康复训练效果^[12,17,59]。

通过进一步对实验人群的神经活动变化的时间与空间分析,应用功能神经成像扫描,如fMRI和DTI^[12,14,34],更全面地了解皮质可塑性及BCI治疗后大脑运动皮质的变化与功能表现之间的关系,以确定BCI治疗应用于脑卒中上肢功能障碍患者的实际疗效及背后机制。

BCI最佳治疗剂量仍未有共识。先前的研究已经在10—20个疗程中取得成效,但研究设计中的天数与时数、研究内容、治疗后的持久效果仍需要进行不同的对比及实验,以确定最佳的治疗剂量来进一步实现卒中患者的个性化康复治疗^[2,4,20,34-36,39,41,43,50,57]。在未来的研究里,BCI的联合

应用^[60]将是新的研究热点,研究人员扩大不同的技术范围与BCI结合以获得更实用、更多样、更有效的康复方法。

成功的手功能康复治疗需要通过促进大脑剩余神经元的连接来提高运动功能。而BCI可以利用残留运动神经元的能力来改善大脑皮层的连接,帮助手部运动的输出。非侵入性的脑机接口技术为不同程度功能障碍的脑卒中患者提供了新的康复治疗技术与治疗思路,为康复医学带来新的进步,进一步提高了患者的主观能动性,从而达到更理想的康复效果。

参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告2019》编写组.《中国脑卒中防治报告2019》概要[J].中国脑血管病杂志,2020,17(5):272—281.
- [2] Chaudhary U, Birbaumer N, Ramos-Murguialday A. Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation[J]. Nat Rev Neurol,2016,12(9):513—525.
- [3] Chowdhury A, Meena YK, Raza H, et al. Active physical practice followed by mental practice using BCI-driven hand exoskeleton: a pilot trial for clinical effectiveness and usability[J]. IEEE J Biomed Health Inform,2018,22(6):1786—1795.
- [4] Lu RR, Zheng MX, Li J, et al. Motor imagery based brain-computer interface control of continuous passive motion for wrist extension recovery in chronic stroke patients[J]. Neurosci Lett,2020,718:134727.
- [5] Mazrooyisebdani M, Nair VA, Loh PL, et al. Evaluation of changes in the motor network following BCI therapy based on graph theory analysis[J]. Front Neurosci,2018,12:861.
- [6] Wolpaw JR, Millán JDR, Ramsey NF. Brain-computer interfaces: definitions and principles[J]. Handb Clin Neurol,2020,168:15—23.
- [7] Abiri R, Borhani S, Sellers EW, et al. A comprehensive review of EEG-based brain-computer interface paradigms[J]. J Neural Eng,2019,16(1):011001.
- [8] Cervera MA, Soekadar SR, Ushiba J, et al. Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: a meta-analysis[J]. Ann Clin Transl Neurol,2018,5(5):651—663.
- [9] 宋迪,吴军发.基因对脑卒中后神经可塑性的影响以及在精准康复中的作用[J].中华物理医学与康复杂志,2018,40(9):712—715.
- [10] 陈树耿,贾杰.脑机接口在脑卒中手功能康复中的应用进展[J].中国康复理论与实践,2017,23(1):23—26.
- [11] Remsik A, Young B, Vermilyea R, et al. A review of the progression and future implications of brain-computer interface therapies for restoration of distal upper extremity motor function after stroke[J]. Expert Rev Med Devices,2016,13(5):445—454.
- [12] Song J, Young BM, Nigogosyan Z, et al. Characterizing relationships of DTI, fMRI, and motor recovery in stroke rehabilitation utilizing brain-computer interface technology[J]. Front Neuroeng,2014,7:31.
- [13] 贾杰.“中枢-外周-中枢”闭环康复—脑卒中后手功能康复新理念[J].中国康复医学杂志,2016,31(11):1180—1182.
- [14] Zhang H, Liang J, Liu Y, et al. An iterative method for classifying stroke subjects' motor imagery EEG data in the BCI-FES rehabilitation training system[C]. Foundations and Practical Applications of Cognitive Systems and Information Processing,2014:363—373.
- [15] Behmer LP Jr, Fournier LR. Mirror neuron activation as a function of explicit learning: changes in mu-event-related power after learning novel responses to ideomotor compatible, partially compatible, and non-compatible stimuli[J]. Eur J Neurosci,2016,44(10):2774—2785.
- [16] Vourvopoulos A, Bermúdez I, Badia S. Motor priming in virtual reality can augment motor-imagery training efficacy in restorative brain-computer interaction: a within-subject analysis[J]. J Neuroeng Rehabil,2016,13(1):69.
- [17] Pichiorri F, Morone G, Petti M, et al. Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery[J]. Ann Neurol,2015,77(5):851—865.
- [18] Ang KK, Chua KS, Phua KS, et al. A randomized controlled trial of eeg-based motor imagery brain-computer interface robotic rehabilitation for stroke[J]. Clin EEG Neurosci,2015,46(4):310—320.
- [19] Elnady AM, Zhang X, Xiao ZG, et al. A single-session preliminary evaluation of an affordable BCI-controlled arm exoskeleton and motor-proprioception platform[J]. Front Hum Neurosci,2015,9:168.
- [20] Frolov AA, Mokienko O, Lyukmanov R, et al. Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based brain-computer interface (BCI)-controlled hand exoskeleton: a randomized controlled multicenter Trial[J]. Front Neurosci,2017,11:400.
- [21] Ethier C, Gallego JA, Miller LE. Brain-controlled neuromuscular stimulation to drive neural plasticity and functional recovery[J]. Curr Opin Neurobiol,2015,33:95—102.
- [22] Chaudhary U, Birbaumer N, Ramos-Murguialday A. Brain-computer interfaces in the completely locked-in state and chronic stroke[J]. Prog Brain Res,2016,228:131—161.
- [23] Hong KS, Khan MJ. Hybrid brain-computer interface techniques for improved classification accuracy and increased number of commands: a review[J]. Front Neurobot,2017,11:35.
- [24] Erdoğan SB, Özsarfati E, Dilek B, et al. Classification of motor imagery and execution signals with population-level feature sets: implications for probe design in fNIRS based BCI[J]. J Neural Eng,2019,16(2):026029.
- [25] Yin X, Xu B, Jiang C, et al. A hybrid BCI based on EEG and fNIRS signals improves the performance of decoding motor imagery of both force and speed of hand clenching[J]. J Neural Eng,2015,12(3):036004.
- [26] Naseer N, Hong KS. fNIRS-based brain-computer interfaces: a review[J]. Front Hum Neurosci,2015,9:3.
- [27] Wang K, Wang Z, Guo Y, et al. A brain-computer interface driven by imagining different force loads on a single hand: an online feasibility study[J]. J Neuroeng Rehabil,2017,14(1):93.
- [28] Hong J. Multimodal brain-computer interface combining synchronously electroencephalography and electromyography[J]. J Intell Fuzzy Syst,2017,33(6):3355—3362.
- [29] Benitez-Andonegui A, Burden R, Benning R, et al. An augmented-reality fNIRS-based brain-computer interface: a proof-of-concept study[J]. Front Neurosci,2020,14:346.
- [30] Ahn S, Jun SC. Multi-modal integration of EEG-fNIRS

- for brain-computer interfaces-current limitations and future directions[J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11:503.
- [31] Leeb R, Pérez-Marcos D. Brain-computer interfaces and virtual reality for neurorehabilitation[J]. *Handb Clin Neurol*, 2020, 168:183—197.
- [32] Rieke JD, Matarasso AK, Yusufali MM, et al. Development of a combined, sequential real-time fMRI and fNIRS neurofeedback system to enhance motor learning after stroke[J]. *J Neurosci Methods*, 2020, 341:108719.
- [33] 陈树耿,束小康,贾杰.基于闭环脑机接口的脑卒中患者的手功能康复研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(11):1189—1194.
- [34] 吴琼,任诗媛,乐赞,等.脑机接口综合康复训练对亚急性期脑卒中疗效的静息态功能磁共振研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26(1):77—84.
- [35] Carino-Escobar RI, Carrillo-Mora P, Valdés-Cristerna R, et al. Longitudinal analysis of stroke patients' brain rhythms during an intervention with a brain-computer interface[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019:7084618.
- [36] 张桃,杨帮华,段凯文,等.基于运动想象脑机接口的手功能康复系统设计[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(1):4—9.
- [37] Xu K, Huang YY, Duann JR. The sensitivity of single-trial mu-suppression detection for motor imagery performance as compared to motor execution and motor observation performance[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13:302.
- [38] Bauer R, Fels M, Vukelić M, et al. Bridging the gap between motor imagery and motor execution with a brain-robot interface[J]. *Neuroimage*, 2015, 108:319—327.
- [39] Shu X, Chen S, Chai G, et al. Neural modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for BCI enhancement in stroke patients[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2018, 2018:2272—2275.
- [40] Muller-Putz G, Millan, JDR, Leeb R, et al. Towards non-invasive hybrid brain-computer interfaces: framework, practice, clinical application, and beyond[J]. *Proceedings of the IEEE*, 2015, 103(6):926—943.
- [41] Remsik AB, Dodd K, Williams L, et al. Behavioral outcomes following brain-computer interface therapy for upper extremity rehabilitation in stroke: a randomized controlled trial[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:752.
- [42] Jovanovic LI, Kapadia N, Lo L, et al. Restoration of upper limb function after chronic severe hemiplegia: a case report on the feasibility of a brain-computer interface-triggered functional electrical stimulation therapy[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2020, 99(3):e35—e40.
- [43] Cho W, Sabathiel N, Ortner R, et al. Paired associative stimulation using brain-computer interfaces for stroke rehabilitation: a pilot study[J]. *Eur J Transl Myol*, 2016, 26(3):6132.
- [44] 徐英,吉艳云,贾杰,等.脑-计算机接口结合功能性电刺激训练对老年脑卒中患者上肢功能和认知的疗效观察[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(9):988—990.
- [45] 李明芬,贾杰,吴毅,等.基于脑机接口电刺激在脑卒中患者上肢康复中的应用研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2016, 38(6):409—413.
- [46] Tan C, Sun F, Zhang W, et al. A synchronous and closed-loop architecture of BCI-based rehabilitation system for stroke with robot and virtual reality[C]. *Proceedings of 2016 2nd International Conference on Artificial Intelligence and Industrial Engineering (AIIE2016)*, 2016, 173—176.
- [47] Vourvopoulos A, Jorge C, Abreu R, et al. Efficacy and brain imaging correlates of an immersive motor imagery BCI-driven VR system for upper limb motor rehabilitation: a clinical case report[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13:244.
- [48] Vourvopoulos A, Pardo OM, Lefebvre S, et al. Effects of a brain-computer interface with virtual reality (VR) neurofeedback: a pilot study in chronic stroke patients[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13:210.
- [49] Calabrò RS, Accorinti M, Porcari B, et al. Does hand robotic rehabilitation improve motor function by rebalancing interhemispheric connectivity after chronic stroke? encouraging data from a randomised-clinical-trial[J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(5):767—780.
- [50] Grimm F, Walter A, Spüler M, et al. Hybrid neuroprosthesis for the upper limb: combining brain-controlled neuromuscular stimulation with a multi-joint arm exoskeleton[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10:637.
- [51] Bundy DT, Souders L, Baranyai K, et al. Contralesional brain-computer interface control of a powered exoskeleton for motor recovery in chronic stroke survivors[J]. *Stroke*, 2017, 48(7):1908—1915.
- [52] Lee J, Mukae N, Arata J, et al. A multichannel-near-infrared-spectroscopy-triggered robotic hand rehabilitation system for stroke patients[J]. *IEEE Int Conf Rehabil Robot*, 2017, 2017:158—163.
- [53] 侯莹,高琳,陈苗苗,等.基于运动想象的手部机器人辅助训练对脑卒中患者上肢运动功能的疗效[J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 25(1):81—85.
- [54] Balasubramanian S, Garcia-Cossio E, Birbaumer N, et al. Is EMG a viable alternative to BCI for detecting movement intention in severe stroke?[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2018, 65(12):2790—2797.
- [55] Ang KK, Guan C, Phua KS, et al. Facilitating effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery brain-computer interface with robotic feedback for stroke rehabilitation[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(3 Suppl):S79—S87.
- [56] Johnson NN, Carey J, Edelman BJ, et al. Combined rTMS and virtual reality brain-computer interface training for motor recovery after stroke[J]. *J Neural Eng*, 2017, 15(1):016009.
- [57] Cheng N, Phua KS, Lai HS, et al. Brain-computer interface-based soft robotic glove rehabilitation for stroke[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2020, 67(12):3339—3351.
- [58] Carvalho R, Dias N, Cerqueira JJ. Brain-machine interface of upper limb recovery in stroke patients rehabilitation: a systematic review[J]. *Physiother Res Int*, 2019, 24(2):e1764.
- [59] Mazzoleni S, Tran VD, Dario P, et al. Effects of transcranial direct current stimulation(tDCS) combined with wrist robot-assisted rehabilitation on motor recovery in subacute stroke patients: a randomized controlled trial[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2019, 27(7):1458—1466.
- [60] 燕桢,张立新.脑机接口在康复治疗中的应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(2):228—232.