

人脑功能连接组关联研究(fCWAS)*

文 / 左西年
中国科学院心理研究所 北京 100101

【摘 要】现代脑成像技术为我们开启了从未有过的机遇:科学家可以在0.5秒和3毫米的时空精度上观测活体人类大脑的全脑功能活动。这再一次唤起人们全面解读长期以来的神秘话题——“心脑关联”(Brain-Mind Association: BMA)的兴趣。近20年来静息态功能磁共振成像技术迅速发展,该话题已被初步探索并在心脑关联和脑功能发育研究方面取得了一些进展。本文概要介绍这些进展和与之密切相关的人脑功能连接组研究框架,类比人类全基因组关联方法,指出人脑功能连接组关联方法是深入研究脑功能与各种心理行为特质或疾病之间关系的关键方法学框架之一,阐述其目前面临的主要困难、解决方向和思路。人类全功能连接组关联研究需要世界各国科学家的联合并大力提倡发现科学和开放式科学文化。中国目前在一些方法学研究领域获得了良好的声誉,未来研究中各科研院所(特别是中科院)应加大力度培养多学科交叉人才,为人类心脑关联研究标准的制定和最终应用做出贡献。

【关键词】心脑关联,脑成像,静息态功能磁共振,功能连接组,连接组关联

DOI:10.3969/j.issn.1000-3045.2012.Z1.024

人类复杂的认知心理与社会行为产生的神经机制一直都是一个颇具吸引力的科学问题,其也是现代心理学的核心问题(见本刊同期文章:刘勋等,认知神经科学:理解脑、心智和行为的基石)。20世纪90年代功能磁共振成像技术(functional magnetic resonance imaging, fMRI)[1]的发展使科学家观测到了活体人脑的哪些部位对于外界的认知刺激会做出显著的反应,最成功的范式即所谓“任务激活区检测”(task-based fMRI,

* 本研究受国家科技支撑计划(2012BAI36B01)、国家自然科学基金面上项目(81171409)、国家自然科学基金重大国际合作与交流项目(81220108014)、中国科学院重点部署项目(KSZD-EW-TZ-002)资助
修改改稿收到日期:2012年12月20日

T-fMRI)，其通过设计各种特定认知任务来完成[2]，这也是当前“认知神经心理学”的科学主流。目前人们对各个脑区的认知功能的研究取得了巨大的进步。但是，人脑是非常复杂的动力系统，其对外界环境变化的响应是作为一个整体工作[3]。因此，像人类基因组[4]一样，如能建立一个整体的人脑功能研究框架，研究不同脑区之间的功能交互及其与各种心理和行为的关系，将会极大地推动认知神经心理学的发展。

1 人脑功能连接组

2005年著名的脑网络科学家Olaf Sporns首次将全脑内结构连接的整体概念化，提出“人类脑连接组”脑科学研究框架[3]，3年后的2008年又首次绘制出高精度人脑结构连接组图谱[5]。这些成果在脑科学研究领域引起了巨大反响，并极大推动了全脑结构连接网络发展及其在各种神经精神疾病中的应用研究[6]。在脑功能连接领域，2008年10月，美国纽约大学医学院Milham及Biswal博士、Castellanos教授联合10个国家的35个实验室，启动了“千人功能连接组计划”(FCP: http://fcon_1000.projects.nitrc.org)，针对人脑连接组的功能概念，提出‘脑功能连接组’和人类脑功能研究的发现科学(Discovery Science)框架[7]。FCP不仅提供了一个初步的人类大脑功能连接参考图谱，而且展示了奇妙、稳定并耐人寻味的个体差异。这直接促成了美国国家卫生研究所“神经科学蓝图”(NIH Blueprint for Neuroscience)斥资4 000万美元资助“人类连接组计划”，采用更精确、完善的技术深入研究这些个体差异背后的奥秘 (HCP: http://www.humanconnectomeproject.org)。在人类功能连接组研究中，关键技术之一是静息态功能磁共振成像(Resting-state fMRI, R-fMRI)，图1展示了基于FCP提供的1 003人R-fMRI数据绘制的第一幅4毫米精度的人脑功能连接组(22 387个节点和59 960 050个连接)拓扑图谱[8]。

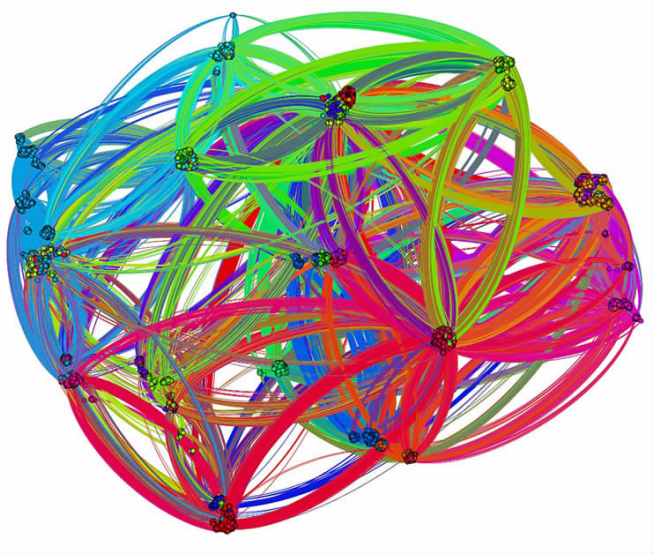


图1 人类功能连接组网络拓扑图谱

2 非T-fMRI：回归R-fMRI

静息(闭眼、清醒、无特定认知任务)状态下测量的人脑基础代谢能达到人体总能耗的1/5，凸显出静息态脑功能研究的重要性[9]。自1995年Biswal博士运用R-fMRI研究运动网络的低频自发神经活动以来(图2黑色箭头)[10]，这项技术经过近20年的快速发展，已被广泛用于研究正常脑功能及各种神经精神疾病引起的脑功能异常。

截至2012年1月1日，使用关键字(resting[Title/Abstract] AND brain[Title/Abstract] AND fmri)在PubMed文献查询结果显示已经有1 221篇R-fMRI研究文章发表(图2)。基于指数增长曲线的数据拟合显示：2003年R-fMRI研究开始进入快速增长期(图2绿色箭头)，2008年开始迎来爆发期(图2绿色箭头)，各种R-fMRI计算方法被广泛应用于临床样本脑功能研究，促成了第一个爆发期的来临。目前，R-fMRI研究者已逐步开始关注脑功能发展和心脑关联研究并取得了一些瞩目的成果。

3 人脑功能连接组与脑功能发展

尽管美国著名“脑十年计划”在人类大脑结构研究上取得了巨大进展，但是，同期基于T-fMRI

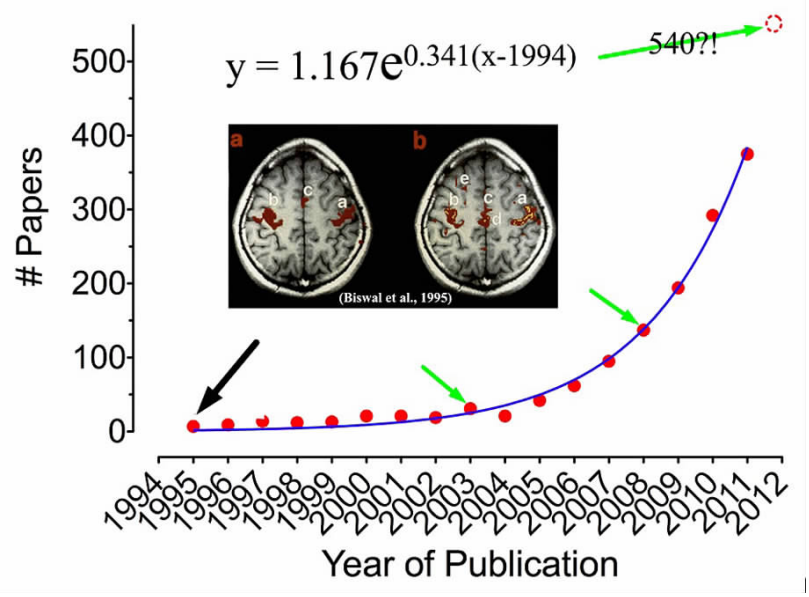


图2 静息态功能磁共振脑研究相关文章发表增长曲线

的脑功能研究却鲜有重要成果,究其原因是为不同年龄段设计的可比任务太复杂。对比之下,R-fMRI实验设计简单,计算方法逐步丰富,重测信度得以初步验证,促使其逐步用于研究人脑功能随年龄的变化(发展)[7,8,11-15]。胎儿、婴儿和幼儿期(4周岁以前)的脑功能网络研究主要集中在探索某些基本功能连接网络(如:默认网络[16])的存在性和全脑功能的宏观特性(如:小世界属性[17])。对儿童、青少年和老年期静息脑功能发展的相关磁共振研究相对深入[18-20]。儿童时期脑功能连接主要以分散的局部连接为主,而到了青少年、成年期则以高度集中的长距离功能连接为主;与此同时,大脑皮层与皮层下区域的功能连接则逐步降低,显示出皮层下区域对皮层功能的影响逐步降低。有趣的是,对于正常老化(老年期)的静息态功能磁共振研究则初步显示了相反的发展模式。因此,从生命周期来看,经过儿童与青少年期(发育进程)而逐步形成的功能连接网络随着年龄的逐渐增加(老化进程)而丧失其完整功能特性。同时,局部脑功能活动也被指出受到正常老化的影响。值得提及的是:尽管还很少,但是R-fMRI已经被初步用来探索人脑毕生功能发展轨线[21]。关于人脑结构和功能的发展变化,本刊文章(董奇,发展认知神经科学:理解和促进人类心理发展的新兴学科)有比较详细介绍。

4 行为-人脑功能连接组关联

心理学是研究人的意识和心智本质、心理和行为规律的科学。长期以来,大量关于心理和行为规律的研究依赖各种量表和行为测验,以描述人们日常生活中所表现出的各种社会行为和个人特质,目前已形成了整套的研究方法和评估体系,取得了重要的基础性成果。比如,由北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室董奇教授发起,全国52家科研机构共同参与的中国儿童青少年心理发育特征调查项目,已经初步建立了我国儿童青少年心理发育特征数据库(见本刊文章;董奇,发展认知神经科学:理解和促进人类心理发展的新兴学科)。但是,限于样本群体、实验设计和计算方法,这些心理学测评和行为学常模与脑功能影像学指标的关联研究目前尚未展开。将R-fMRI和行为学研究相结合对理解各种行为学规律与人脑功能连接组各种特性之间的关系有极大帮助,绘制相应行为的人脑功能连接图谱、完善心理学量表和行为测验将有助于理解各种心理与精神疾患所表现出的行为异常。研究人员目前已经就认知、情绪、特质

等展开心脑关联的初步探索。

4.1 认知

Kelly 等人研究了个体内部在注意相关的行为学测量上的变异与默认网络及注意网络之间的关联，发现大脑功能连接可以有效预测注意的行为学表现[22]。王亮等人发现两侧半球海马间的功能连接能预测个体的情景记忆能力，但双侧运动皮层的功能连接则不能预测[23]。基于图式记忆编码的研究表明，整合新信息和巩固与之相关的记忆需要海马与腹侧前额内皮层之间的功能连接支撑[24]。北京师范大学刘嘉课题组最近报道了面孔加工相关脑区之间静息态功能连接与个体面孔加工行为表现直接相关[25]。

功能连接组阅读功能模块首先由 Koyama 等人基于阅读功能激活脑区种子点功能连接相关方法观测到[26]，并发现这些阅读功能网络在儿童和成人中有显著差别[27]。基于 R-fMRI 分析发现，角回区域可被分为 3 个不同的功能子模块：中部区域与默认网络重叠，与抽象的语义关联有关；背内侧区域负责从视觉刺激中搜索相关语义；腹外侧区域负责视觉刺激的概念辨识[28]。北京师范大学毕彦超课题组发现大脑左侧颞中回的静息态脑功能活动强度可以预测个体语义处理效能[29]。

Cox 等人使用 R-fMRI 对与风险行为有关的人脑功能连接组内在功能架构进行了研究，发现：个体风险回避行为的增加，同时表现在相关脑区间功能连接的变化[30]（右侧额下回和右侧脑岛之间功能连接增强，左侧伏隔核与右侧顶-枕皮层之间功能连接减弱）。这一初步结果表明，功能连接组内在功能架构能够反映个体对风险的态度差异，或许可用来推断个体在现实世界中的风险行为。另有研究发现：运动学习能够使额顶静息态功能网络和小脑静息态功能网络发生改变，而运动执行则不能引起这种改变，提示由学习导致的神经可塑机制与静息态脑功能活动之间的联系[31]。

4.2 情绪

Hoptman 等人发现攻击性与杏仁核-腹侧前额皮层的功能连接相关[32]，精神分裂症患者杏仁核与腹侧前额皮层的功能连接与正常被试相比显著减弱。病人这两个区域间功能连接与攻击性呈显著负相关，即功能连接越弱，自我评价的攻击性水平就越高，表明精神分裂症病人的杏仁核与腹侧前额皮层间的功能连接受到了损伤，而且这一损伤与攻击性相关。功能连接组内功能连接也被尝试作为衡量焦虑水平的影像学指标：具备高焦虑水平的个体表现出负的杏仁核-腹侧前额叶内皮层功能连接；而低焦虑水平下，这些功能连接呈正相关[33]。杏仁核的功能连接在急性心理压力产生后立即增强，杏仁核和与其相关的功能连接在中央压力回路（调节最初的压力反应）中起至关重要作用。高压将会增强杏仁核与背侧前扣带回皮层、前脑岛和背侧-喙侧脑桥区（与蓝斑核的解剖位置相似）的功能连接。急性增压的后果是由杏仁核功能连接网络的持续活动导致的，这种功能连接模式表明持久过度警觉状态可能会促进压力产生后持续的记忆加工，为研究创伤后应激障碍早期阶段的形成提供了方法[34]。例如：对汶川地震幸存者脑功能变化的研究发现[35]，这些刚刚经历过严重情感创伤的被试，额-边缘系统和纹状体区的低频活动显著增加，边缘网络和纹状体网络之间的功能连接变弱，默认网络内的同步性降低，这表明：在重大创伤经历后的很短时间内，脑功能就会发生显著改变，而且与那些创伤后应激障碍患者有很多相似的地方。脑功能连接组与心理行为关系的研究为探索压力、创伤性事件对人的影响机制提供了新的途径，通过这种方法或许可识别出急性应激障碍的高危人群，以利于对其进行早期评估和干预。

对默认网络与共情关系的研究发现：左侧眶额内皮层与默认网络前部区域的较强功能连接，与对图片评价的过高疼痛等级相关；暴露疼痛的图片会引起默认网络前部活动的相对增加；对识别他人痛苦的个体倾向会影响默认网络的功能反应[36]。Cox 等人细致地研究了共情的功能连接组

内在功能架构,提出相对共情能力(REA)可作为共情能力的一个有效指标[37]:共情的认知成分(CE)占优势会与负责内感受、自律和社会认知过程的脑区的功能连接增强相关(脑干、颞上沟、腹侧前脑岛),共情的情感成分(AE)占优势会与涉及社会情感的脑区的功能连接增强(腹侧前脑岛、眶额皮层、杏仁核),相对共情能力或许可以作为共情能力的测量指标来衡量健康成人病变倾向。

4.3 人格特质

人格或个性特征是指人面临众多环境刺激时所表现出的独特、稳定而持久的思维方式和行为风格。探讨大脑的功能架构如何反映人格是一个极具挑战性的问题,部分原因在于很难设计出适当的任务对个性进行测量。研究发现:前扣带回膝部与脑岛之间的功能连接与一般成人的自闭特质有关,低自闭特质的人这两个网络之间的功能连接为正相关,高自闭特质的人为负相关[38]。后扣带回与前扣带回膝部之间的功能连接与随和性和血压呈正相关[39]。Adelstein 等人基于大脑的两个认知与情感枢纽-前扣带和楔前叶-的种子区域,发现人格的每一个因素都具有一种独特的静息态功能连接(RSFC)模式[40]。这些模式与分别负责认知和情感过程(如动机、共情和未来导向思维等)相应的脑功能分区一致。神经质和外向性是五大人格因素中研究最广泛的两个因素,可分别预测种子点与背内侧前额叶皮层和外侧旁边缘脑区之间的连接。这些区域又与情绪调节,自我评价和奖赏相关联,与特质的特性一致。人格特质大多与受试者间不一致出现的功能连接相关联,即各人格因素所预测的脑区静息态功能连接并无重叠。这表明,虽然个体间存在一个基本的、核心的大脑功能架构,核心之外的多变连接引致了个体间人格特征的差异,进而引发了多样化的反应表现。基于不同功能连接组特性的研究也重复发现了人格的功能连接组关联[41-43]。

5 人脑功能连接组关联研究

对比人类基因组的研究[44],上述研究都说明一个事实:人类神经影像领域正在步入连接组关联(Connectome-Wide Association)时代[45]。其目标非常明确:为丰富多彩的个体表型差异寻找其在人类连接组宏观和微观架构差异上的烙印。尽管目前该领域刚刚起步,但是目前对于认知神经心理学而言,其成功信条和基本逻辑非常简单明了:通过采集高通量的大样本人类脑连接组影像数据和各种心理特质行为学测量数据,我们可以使用与全基因组关联研究相同的方法学框架,为人类在心理和行为层面上复杂表现寻找底层脑科学机制,打开“心-脑奥秘”之门。

回望人类基因组计划的发展脉络,人类脑连接组计划的成功发展需要一系列的前期工作基础,尤其是连接组的构建标准、数据分析流程标准、数据分析软件平台建设、国际海量脑影像数据共享和发现科学文化认同等。首先,面对如此复杂的连接组构成和丰富的行为表型,没有科学假设可以使用,科学家需要一个非常巨大的样本来达到心脑关联探索性数据分析所需的统计力度,因此需要跨国家建立神经影像数据共享联盟,大力提倡“开放式神经科学”和“发现科学”文化[7]。如:国际 FCP 和 INDI(http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/IndiPro.html)计划通过联合全世界神经影像实验室,共享神经影像数据和处理程序,积累海量人类功能连接组数据,为全世界不同国家、不同学科领域提供一个探索人脑功能连接组的开放式科学研究平台。其次,基于开放式的数据共享,跨不同学科领域的不同实验室

可以搭建人类连接组数据分析和共享软件平台，为各种实际应用提供计算和软件支撑。最后，通过不断长期地测试和评估，逐步建立起人类连接组的构建标准和数据分析流程标准，进而促成人脑功能连接组关联研究(functional Connectome-Wide Association Studies, fCWAS)走向成熟，最终服务人类心智健康。

人类连接组关联研究领域正面临着诸多的挑战：(1)开放式科学文化的认同。神经影像领域目前尚处于数据共享的“开放式数据”而非“开放式研究”，这种研究文化需要神经成像领域的研究人员公开他们研究的全部，包括：正在采集中的原始数据、预处理的数据以及各种数据处理产品，只有这样才能应对人类连接组关联研究如此巨大的数据分析与计算挑战；(2)开放式共享代码和脚本。神经影像研究人员大都使用其实验室内部开发的各种软件，而这些软件很少与同行共享，未来应对连接组关联研究，必须要有完善和活跃的开放式软件共享机制；(3)用户友好的高性能人类连接组数据库系统；(4)多学科交叉合作研究框架。现代神经科学研究所需的学科领域(认知神经科学、临床神经科学、计算机科学、统计学、应用数学、生物物理等)所涉及的知识很多，虽然国际上，特别是美国有很多的多学科培训计划(如：理学-医学博士联合培训)，但是每个领域都非常精通几无可能，因此需要这些领域有效地、有机地开展紧密合作。“全球注意缺陷和多动症脑连接组关联研究竞赛”(http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/index.html)成功地展示了一个“开放式神经科学”范例。基于FCP开放数据，近来一项初步CWAS研究同样展示了此框架如何为疾病、智商、年龄乃至化学递质寻找功能连接组关联[46]。

6 中国研究现状和未来方向建议

中国R-fMRI计算方法学研究在国际上开展较早，中科院自动化所模式识别国家重点实验室蒋田仔研究员课题组、杭州师范大学认知与脑疾病研究中心臧玉峰教授课题组、北京师范大学脑与认知科学研究院朱朝喆、贺永和姚力组成的课题组群等开展了一系列在国际上颇有影响的R-fMRI方法学研究。杭州师范大学认知与脑疾病研究中心臧玉峰教授是国际FCP和INDI核心组委之一，通过共享大量神经影像数据，开发和共享R-fMRI计算软件REST[47]，为“开放式神经科学”的发展做出了重要贡献，使得中国在该领域具有很高国际声誉。2010年以蒋田仔研究员为首席科学家的“973”项目“基于影像的脑网络研究及其临床应用”获得资助，可以视为聚焦脑疾病(Brain-Disease Association: BDA)的“人类全连接组关联研究”迈出了中国在连接组关联研究领域的重要一步，希望这项国家计划能成为国际“开放式神经科学”的另一个成功范例。

结合国内研究优势和目前人脑功能连接组学研究中存在的大量问题与挑战[48]，未来研究应有针对性地改进计算方法并提出新方法，在功能连接组构建标准和数据处理分析标准方面做出重要成果。同时，鉴于国内心理和行为相关的“人类全连接组关联研究计划”(即BMA)的空缺，心脑关联研究(BMAS)将具有巨大的发展空间。

致谢 中科院心理所人脑功能连接组及其发展实验室成员李会杰、姜黎黎、魏高峡、和范丰梅对于本文初稿提出了修改建议。

参考文献

1 Ogawa S, Lee T M, Kay A R et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87:9 868-9 872.

2 Kwong K K, Belliveau J W, Chesler D A et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89:5 675-5 679.

3 Sporns O, Tononi G, Kotter R. The human connectome: A structural description of the human brain. PLoS Comput Biol, 2005, 1: e42.

4 Bentley D R. The Human Genome Project—an overview. Med Res Rev, 2000, 20:189-196.

5 Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X et al. Mapping the structur-

al core of human cerebral cortex. PLoS Biol, 2008, 6: e159.

6 Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nat Rev Neurosci, 2009, 10:186-198.

7 Biswal B B, Mennes M, Zuo X N et al. Toward discovery science of human brain function. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107:4 734-4 739.

8 Zuo X N, Ehmke R, Mennes M et al. Network centrality in the human functional connectome. Cereb Cortex. 2012, 22:1 862-1 875.

9 Raichle M E, Mintun MA. Brain work and brain imaging. Annu Rev Neurosci, 2006, 29:449-476.

10 Biswal B, Yetkin F Z, Haughton V M et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn Reson Med, 1995, 34: 537-541.

11 Shehzad Z, Kelly A M, Reiss P T et al. The resting brain: unconstrained yet reliable. Cereb Cortex, 2009, 19:2 209-2 229.

12 Zuo X N, Di Martino A, Kelly C et al. The oscillating brain: complex and reliable. Neuroimage, 2010, 49: 1 432-1 445.

13 Zuo X N, Kelly C, Adelstein J S et al. Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. Neuroimage, 2010, 49: 2 163-2 177.

14 Wang J H, Zuo X N, Gohel S et al. Graph theoretical analysis of functional brain networks: test-retest evaluation on short- and long-term resting-state functional MRI data. PLoS One, 2011, 6:e21 976.

15 Tomasi D, Volkow N D. Aging and functional brain networks. Mol Psychiatry, 2012, 549-558.

16 Buckner R L, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1124:1-38.

17 Sporns O, Zwi J D. The small world of the cerebral cortex. Neuroinformatics, 2004, 2:145-162.

18 Power J D, Fair D A, Schlaggar B L et al. The development of human functional brain networks. Neuron, 2010, 67:735-748.

19 Vogel A C, Power J D, Petersen S E et al. Development of the brain's functional network architecture. Neuropsychol Rev, 2010, 20:362-375.

20 Smyser C D, Snyder A Z, Neil J J. Functional connectivity MRI in infants: exploration of the functional organization of the developing brain. Neuroimage, 2011, 56: 1 437-1 452.

21 Zuo X N, Kelly C, Di Martino A et al. Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy. J Neurosci, 2010, 30:15 034-15 043.

22 Kelly A M, Uddin L Q, Biswal B B et al. Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. Neuroimage, 2008, 39:527-537.

23 Wang L, Negreira A, LaViolette P et al. Intrinsic interhemispheric hippocampal functional connectivity predicts individual differences in memory performance ability. Hippocampus, 2010, 20:345-351.

24 Van Kesteren M T, Fernández G, Norris D G et al. Persistent schema-dependent hippocampal-neocortical connectivity during memory encoding and postencoding rest in humans. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107:7 550-7 555.

25 Zhu Q, Zhang J, Luo Y L et al. Resting-state neural activity across face-selective cortical regions is behaviorally relevant. J Neurosci, 2011, 31:10 323-10 330.

26 Koyama M S, Kelly C, Shehzad Z et al. Reading networks at rest. Cereb Cortex, 2010, 20:2 549-2 559.

27 Koyama M S, Di Martino A, Zuo X N et al. Resting-state functional connectivity indexes reading competence in children and adults. J Neurosci, 2011, 31:8 617-8 624.

28 Seghier M L, Fagan E, Price C J. Functional subdivisions in the left angular gyrus where the semantic system

meets and diverges from the default network. J Neurosci, 2010, 30:16 809-16 817.

29 Wei T, Liang X, He Y et al. Predicting conceptual processing capacity from spontaneous neuronal activity of the left middle temporal gyrus. J Neurosci, 2012, 32:481-489.

30 Cox C L, Gotimer K, Roy A K et al. Your resting brain CAREs about your risky behavior. PLoS One, 2010, 5:e12 296.

31 Albert N B, Robertson E M, Miall R C. The resting human brain and motor learning. Curr Biol, 2009, 19:1 023-1 027.

32 Hoptman M J, D'Angelo D, Catalano D et al. Amygdalo-frontal functional disconnectivity and aggression in schizophrenia. Schizophr Bull, 2010, 36:1 020-1 028.

33 Kim M J, Gee D G, Loucks R A et al. Anxiety dissociates dorsal and ventral medial prefrontal cortex functional connectivity with the amygdala at rest. Cereb Cortex, 2011, 21:1 667-1 673.

34 Van Marle H J, Hermans E J, Qin S et al. Enhanced resting-state connectivity of amygdala in the immediate aftermath of acute psychological stress. Neuroimage, 2010, 53:348-354.

35 Lui S, Huang X, Chen L et al. High-field MRI reveals an acute impact on brain function in survivors of the magnitude 8.0 earthquake in China. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106:15 412-15 417.

36 Otti A, Guendel H, Läer L et al. I know the pain you feel-how the human brain's default mode predicts our resonance to another's suffering. Neuroscience, 2010, 169:143-148.

37 Cox C L, Uddin L Q, Di Martino A et al. The balance between feeling and knowing: affective and cognitive empathy are reflected in the brain's intrinsic functional dynamics. Soc Cogn Affect Neurosci, 2011, 7:727-737.

38 Di Martino A, Shehzad Z, Kelly C et al. Relationship between cingulo-insular functional connectivity and autistic traits in neurotypical adults. Am J Psychiatry, 2009, 166:891-899.

39 Ryan J P, Sheu L K, Gianaros P J. Resting state functional connectivity within the cingulate cortex jointly predicts agreeableness and stressor-evoked cardiovascular reactivity. Neuroimage, 2011, 55:363-370.

40 Adelstein J S, Shehzad Z, Mennes M et al. Personality is reflected in the brain's intrinsic functional architecture. PLoS One, 2011, 6: e27633.

41 Kunisato Y, Okamoto Y, Okada G et al. Personality traits and the amplitude of spontaneous low-frequency oscillations during resting state. Neurosci Lett, 2011, 492:109-113.

42 Hahn T, Dresler T, Ehlis A C et al. Randomness of resting-state brain oscillations encodes Gray's personality trait. Neuroimage, 2012, 59:1842-1845.

43 Wei L, Duan X, Yang Y et al. The synchronization of spontaneous BOLD activity predicts extraversion and neuroticism. Brain Res, 2011, 1419:68-75.

44 Klein R J, Zeiss C, Chew E Y et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science, 2005, 308:385-389.

45 Milham M P. Open Neuroscience Solutions for the Connectome-wide Association Era. Neuron, 2012, 73:214-218.

46 Shehzad Z, Kelly C, Reiss P T et al. An Analytic Framework for Connectome-Wide Association Studies. 2012, Under Review.

47 Song X W, Dong Z Y, Long X Y et al. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. PLoS One, 2011, 6:e25 031.

48 Kelly C, Biswal B B, Craddock R C et al. Characterizing variation in the functional connectome: promise and pitfalls. Trends Cogn Sci. 2012, 16:181-188.

Human Functional Brain Connectome–Wide Association Studies (fCWAS)

Zuo Xinian

(Laboratory for Functional Connectome and Development, Key Laboratory of Behavioral Science, Magnetic Resonance Imaging Research Center, Institute of Psychology, CAS 100101 Beijing)

Abstract Modern brain imaging technology offers scientists an opportunity never happened before, at the temporal-spatial scale of 0.5 second and 3 millimeters, to tackle whole brain functional activity of the human brain in vivo. With no doubt, it calls us to revisit the 'brain-mind association (BMA)', an old but mysterious topic being for long time. Resting-state functional magnetic resonance imaging (R-fMRI) has developed rapidly since described in its seminal study nearly two decades ago. Recently, R-fMRI has been employed to explore the BMA and gained some findings. My task with this paper is to give a brief review on these initial explorations and to introduce the framework of human functional connectome. Similar to genome-wide association studies (GWAS), connectome-wide association studies (CWAS) was recommended as the key methodological framework on decoding the relationships between brain-mind and brain-disease, focusing on the relevant difficulties and solutions. The human brain CWAS request an international union of scientists from different countries to reach a successful discovery and open science. China has played a critical role of developing novel methodology for initial CWAS discovery. In future, research institutes and universities, especially, Chinese Academy of Sciences should strengthen various interdisciplinary research training programs and contribute to establishing an analytic and methodological standard of CWAS.

Keywords brain-mind association (BMA), brain imaging, resting-state functional MRI (R-fMRI), functional connectome, connectome-wide association studies (CWAS)

左西年 应用数学博士,博士生导师,中科院心理所特聘研究员,中科院"百人计划"学者,磁共振成像研究中心副主任,国际"千人功能连接组计划"方法学和技术支撑,国际"影像数据共享联盟"方法学和技术咨询团成员。主要从事人脑功能连接组的计算方法、生长曲线/毕生发展、心理行为关联等研究。E-mail: zuoxn@psych.ac.cn