

基于多模态神经影像学的人海马毕生变化曲线

王秀 杨宁 何叶 张喆 朱幸婷 董昊铭 侯晓晖 李会杰 左西年

【摘要】 研究背景 近 20 年来,越来越多的研究者采用 fMRI 技术研究海马结构与功能,以揭示海马功能与记忆力之间的关系。对正常人海马结构与功能毕生变化曲线的研究和建模,是监测个体发育情况和辅助预测相关疾病的关键环节,能够反映正常人脑自然变化的普适性结构变量(即体积),以及反映功能活动的指标低频振荡振幅、分数低频振荡振幅和局部功能一致性。方法 采用 fMRI 技术,通过连接组计算机系统对 125 例 7~85 岁正常个体的海马体积、低频振荡振幅、分数低频振荡振幅和局部功能一致性进行评价。结果 双侧海马体积随年龄的增长而显著减小(校正后 $P_s = 0.000$),左侧海马低频振荡振幅(校正后 $P = 0.034, \beta = -0.314$)、分数低频振荡振幅(校正后 $P = 0.059, \beta = -0.687$)和局部功能一致性(校正后 $P = 0.005, \beta = -0.330$)与年龄呈显著负相关及负相关趋势。结论 从一个侧面揭示了人毕生发展过程中海马结构与功能之间的相互关系。

【关键词】 磁共振成像; 海马; 毕生变化曲线

The developmental trajectory of hippocampus across the human lifespan based on multimodal neuroimaging

WANG Xiu¹, YANG Ning², HE Ye², ZHANG Zhe², ZHU Xing-ting², DONG Hao-ming², HOU Xiao-hui², LI Hui-jie², ZUO Xi-nian²

¹Department of Neurology, Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China

²Key Laboratory of Behavioral Science, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Corresponding author: HE Ye (Email: hey@psych.ac.cn); ZUO Xi-nian (Email: zuoxn@psych.ac.cn)

【Abstract】 **Background** During the last 2 decades, more and more functional MRI (fMRI) researches have increasingly focused on both structures and functions of the hippocampal region to discover the relationship between hippocampus and memory. In order to reveal the normative pattern of individual development or aging processes of the hippocampus or further memory-related disease prediction, an investigation on such a brain structure's trajectory across the human lifespan is necessary. **Methods** Regional volume is the most commonly used variable for the structural change of normal brain. The regional homogeneity (ReHo) and amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) are the two test-retest reliable metrics for detection of functional changes. We here investigate ReHo, ALFF and fractional ALFF (fALFF) based upon both structural and resting state fMRI of 125 subjects from 7 to 85 years old. **Results** As results, significant age-related decreases were detected for volumes of bilateral hippocampus (corrected $P_s = 0.000$). In contrast, ALFF (corrected $P = 0.034, \beta = -0.314$), fALFF (corrected $P = 0.059, \beta = -0.687$) and ReHo (corrected $P = 0.005, \beta = -0.330$) demonstrated a trend of negative linear correlation with age in the left hippocampus. **Conclusions** Our findings partly reflect the structure-function relationship of the hippocampus during the human lifespan.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Hippocampus; Lifespan trajectory

This study was supported by Key International Partnership Project of National Natural Science Foundation of China (No. 81220108014), National Natural Science Foundation of China (No. 81171409) and Key Project of Chinese Academy of Sciences (No. KSZD-EW-TZ-002).

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.04.006

基金项目:国家自然科学基金重大国际合作项目(项目编号:81220108014);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81171409);中国科学院重点部署项目(项目编号:KSZD-EW-TZ-002)

作者单位:100022 北京市垂杨柳医院神经内科(王秀);100101 北京,中国科学院心理研究所行为科学重点实验室[杨宁,何叶,张喆,朱幸婷,董昊铭,侯晓晖(现为中国科学院大学研究生,邮政编码:100049),李会杰,左西年]

通讯作者:何叶(Email:hey@psych.ac.cn);左西年(Email:zuoxn@psych.ac.cn)

由于与记忆功能密切相关,海马一直是神经科学、神经影像学、心理学、精神病学等学科的重要研究对象。尤其是 fMRI 技术的出现和发展完善,使研究者可以直观且无创性研究海马结构和功能。对不同年龄段人群的研究发现,海马体积与记忆功能有一定关联性^[1-2]。典型的记忆损害性疾病如认知损害、阿尔茨海默病均与海马体积萎缩有关^[3]。记忆功能(如前瞻记忆、回顾性情节记忆)的毕生发展从青少年到老年呈现倒“U”形^[4-5]。因此,海马体积与年龄之间是否也存在类似的相关性,成为许多研究者关注的焦点。目前的观点认为,成年人尤其是老年人的海马体积随年龄的增长显著减小^[6-11],针对儿童到成年早期的研究则对海马体积变化显示出完全不同的结果^[12-14]。Walhovd 等^[15]发现,20~88 岁组受试者海马体积随年龄的增长呈现先上升后下降的曲线相关性。上述研究主要观察正常成年人海马体积的毕生变化曲线,结果各异。记忆力下降或海马损伤均可直接引起我们对其功能障碍的预想。尽管既往有文献对不同年龄段人群的海马功能进行报道,但目前尚无关于海马功能毕生变化曲线的 fMRI 研究报道。成年人海马活动强度随年龄增长而下降,有 60% 的老年人海马功能失调与记忆力下降有关,与正常老年人相比,海马功能失调的老年人记忆力下降更为严重^[16]。海马与其他区域相连接,执行不同功能,在最主要的工作记忆网络中,海马与后扣带回存在强相关性^[17]。不同年龄段人群海马内部及其与其他脑区的功能连接存在差异。Grady 等^[18]研究发现,在编码过程中,青年(19~28 岁)期的海马活动与前额叶腹侧和纹状体外区域活动相关,且再认记忆越好、该区域活动越强;老年(58~73 岁)期的海马活动则与前额叶背外侧和顶叶区域活动相关,且二者呈正相关。Damoiseaux 等^[19]研究发现,静息态老年人脑默认网络(DMN)活跃度明显低于年轻人。另外,海马-扣带回/颞顶叶网络功能连接随年龄的增长而降低^[20]。人脑功能网络存在多种模块组合,海马是年轻人脑功能网络模块组合中的一部分,但在老年人中则不是主要模块的组成成分^[21]。表明海马与其他脑区的功能连接程度可能受年龄的影响。虽然,上述研究提示海马的特定功能及其与其他脑区的功能连接可随年龄的增长而逐渐下降,但关于海马本身功能活动强度在毕生历程中的变化却未见报道。本研究采用局部功能一致性(ReHo)和低频振荡振幅

(ALFF)来描述海马功能。以海马局部功能一致性和低频振荡振幅为指标的研究,主要集中于阿尔茨海默病(AD)、癫痫、精神分裂症、孤独症等^[22-25],故针对正常人的这两项指标在毕生历程中随年龄变化的研究尚属空白。海马结构和功能的毕生变化曲线可用于对个体发育的监测及辅助预测相关疾病,特别是对记忆力发育的监测及记忆力损害性疾病的预测。在本研究中,我们对正常人海马体积、局部功能一致性和低频振荡振幅进行年龄相关性分析,并建模正常人海马毕生变化曲线^[26]。

对象与方法

一、研究对象

受试者数据来自美国纽约内森克莱精神疾病研究中心(Nathan Kline Institute for Psychiatric Research)罗克兰样本库(NKI-RS)^[27],选择 207 例,经多模态 MRI 扫描、半结构化精神疾病诊断访谈及一系列神经心理学测验(http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/pro/nki.html)最终纳入 125 例,均为右利手,男性 68 例,女性 57 例;年龄 7~85 岁,平均为 37 岁。其余 82 例由于具有精神疾病病史,或 MRI 扫描时头动过多而致脑结构像无法使用或功能像平均帧间移动^[28]超过 0.50 mm 而被剔除。

二、研究方法

1. fMRI 数据采集 本研究数据采集过程经内森克莱精神疾病研究中心研究评议委员会认证,所用仪器为德国 Siemens 公司生产的 Trio 3.0T MRI 扫描仪,受试者均经 10 min 的静息态 fMRI 扫描。(1)回波平面成像(EPI):重复时间(TR)为 2500 ms,回波时间(TE)为 30 ms,翻转角度(FA)80°、视野(FOV)216 mm × 216 mm,矩阵 64 × 64,层厚 3 mm,共计扫描 38 层,260 个时间点。(2)高分辨力 T₁WI 磁化准备快速梯度回波(MPRAGE):重复时间 2500 ms,回波时间 3.50 ms,翻转角度 80°、视野 256 mm × 256 mm,矩阵 256 × 256,层厚 1 mm,共计扫描 192 层。采用中国科学院心理研究所人体脑功能连接组及其发展实验室研制的连接组计算系统(CCS, <http://fcd.psych.ac.cn/ccs.html>)^[29]处理静息态功能像和结构像数据。

2. T₁WI 结构像预处理 CCS 个体解剖图像处理步骤如图 1 所示:(1)首先对原始结构像(A)进行基于空间自适应的非局部平均滤波降噪^[30]。(2)对降噪后图像(B)进行脑组织提取,经 CCS 程序处理

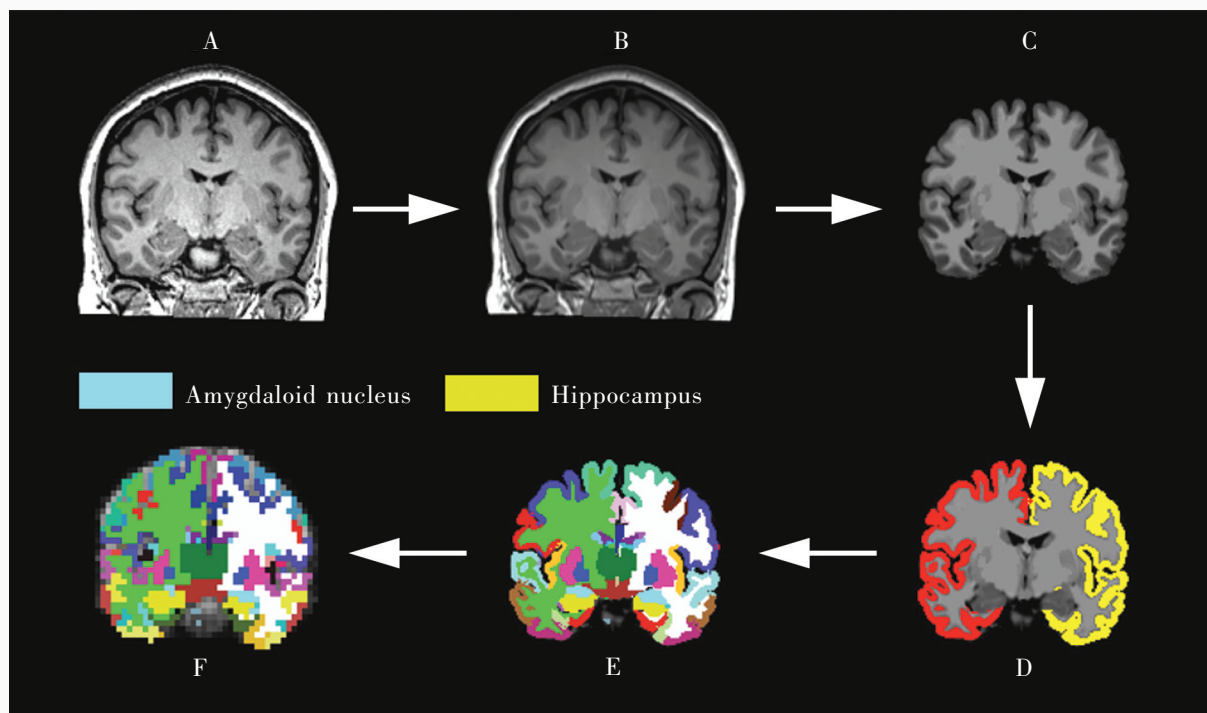


图1 CCS个体解剖图像处理步骤(A,原始结构像;B,降噪后图像;C,提取出的脑组织;D,皮质表面分割与重建图像;E,皮质下结构分割图像;F,结构功能配准图像)

Figure 1 Connectome computation system (CCS) process steps of individual anatomic images (A, original anatomic image; B, image after noise reduction; C, extracted brain tissues; D, image after two-dimensional surface segmentation and reconstruction; E, image after segmentation of subcortical structures; F, image after registration between individual structure segmentation and function space).

后,再对每例受试者的结构像进行逐层手动修整,清除程序未去除的非脑组织,并对程序去除过多的脑组织进行修补。

3. 海马分割与皮质重建 如图1所示,经CCS调用FreeSurfer 5.1软件^[31]中的Recon-all程序对大脑皮质区域进行分割和二维表面重建:(1)个体脑组织图像(C)进入CCS计算流程,进行皮质表面分割与重建,确定双侧大脑半球白质-灰质表面信息(D)。(2)进行皮质下结构分割,基于已经存在的手工标注脑图谱,该图谱包含了主要脑结构位置的概率信息^[32],每一体素被分配了40个脑区标签中的一个,根据这些标签,自动分割主要皮质下结构(E),其中黄色区域为海马、浅蓝色区域为杏仁核。(3)应用基于白质-灰质表面配准(BBR)^[33]的结构功能对齐信息,将上述脑区分割图谱转换为个体功能像空间(F)。经上述程序处理,即可分割出每一个体的双侧海马结构和功能空间。

4. 静息态fMRI图像预处理 与先前发表的研究结果一致^[34-38],静息态数据的预处理主要调用功能神经影像分析(AFNI)、FMRIB软件库或

FreeSurfer命令完成,包括:(1)剔除每次扫描的最早10 s,即前4个时间点(AFNI:3 dcalc)以保证磁场稳定性。(2)进行野点校正(AFNI:3 dDespike)。(3)进行层间扫描时间校正(AFNI:3 dTshift)。(4)行基于傅立叶变换的扫描头动校正(AFNI:3 dvolreg)^[39],并估计6条头动曲线。(5)结合结构像信息(FSL:flirt)和四维个体时间序列信息(AFNI:3 dAutomask)删除非脑内体素的功能数据,即将其时间序列全部归零,产生功能像全脑掩版(mask),后续处理将在此掩版中进行。(6)进行个体静息态数据四维或时空标准化,即全脑体素和所有256个时间点总平均值为 10×10^3 (FSL:fsmaths),以保证不同个体间的信号可比性。(7)基于个体结构像白质-灰质表面信息,估计从功能像空间到结构像空间的六参数刚体配准矩阵(FS:bbregister)^[33]。(8)将FS分割产生的个体白质和脑脊液掩版配准至个体功能空间(FSL:flirt)。(9)基于白质和脑脊液的掩版提取个体白质和脑脊液平均时间序列,同时提取基于6条头动曲线产生24个头动干扰变量^[40-41],并将此26项干扰变量从个体时间序列中回归(AFNI:3 dDeconvolve)。

(10) 进行时间序列的带通 (0.01 ~ 0.10 Hz) 滤波 (AFNI: 3 dFourier)。(11) 剔除时间序列一次与二次趋势 (AFNI: 3 dDetrend)。带通滤波预处理仅用于海马时间序列的局部功能一致性计算,而非用于低频振荡振幅的计算;与此同时,为避免相邻解剖结构的信号影响,不对静息态 fMRI 数据作任何空间平滑处理。

5. 海马结构与功能指标计算 在结构像空间, 双侧海马体积是按照个体结构像分割后海马所包含的体素个数进行计算的。经皮质下区域分割, 每一体素的大小为 1 mm × 1 mm × 1 mm, 因此每一例受试者的海马体积等于海马体素个数乘以 1 mm × 1 mm × 1 mm。为校正个体颅内体积 (包括脑和脑脊液体积) 的影响, 每一个体的颅内体积同样通过 FS 计算并记录。在每一个体功能像空间, 提取双侧海马掩版内的所有体素时间序列, 计算海马功能活动指标, 包括低频振荡振幅^[42]、分数低频振荡振幅 (fALFF)^[43] 和局部功能一致性^[44]。具体操作, 首先将所有时间序列进行平均, 再基于此平均时间序列计算海马低频振荡振幅和分数低频振荡振幅, 并直接计算所有体素时间序列之间的肯德尔和谐系数 (KCC) 来量化海马局部功能一致性。

6. 毕生变化曲线建模 本研究分别就双侧海马体积、低频振荡振幅、分数低频振荡振幅和局部功能一致性进行年龄的二次和一次分步回归统计建模。首先分析二次曲线的统计是否具有显著性 (方程 1), 显著则其曲线为二次或抛物线模型; 否则进行一次曲线或线性模型检验, 显著则其曲线为线性模型 (方程 2); 否则其毕生变化曲线则不在本研究考虑的模型之内。在统计建模过程中, 应该考虑性别效应, 观察在线性模型中性别与年龄是否存在交互效应。

$$Y = a_2 \text{Age}^2 + a_1 \text{Age} + b_1 \text{Sex} + a_0 \text{ (方程 1)}$$

$$Y = a_1 \text{Age} + b_1 \text{Sex} + b_2 \text{Age} \times \text{Sex} + a_0 \text{ (方程 2)}$$

观察颅内体积的毕生变化曲线建模, 即上述方程中 Y 为颅内体积。对于海马体积的回归建模, 首先将颅内体积的个体差异进行线性回归校正, 然后采用残差进行上述曲线的统计建模。对于海马活动功能指标, 则将非线性配准误差、BBR 配准误差和平均帧间头动^[45]的个体差异进行回归校正, 然后采用残差进行上述曲线的统计建模。考虑到双侧海马的相关性和 5 项指标的统计分析, 最终统计建模的显著性定为经多重比较校正的水平 ($P \times 5 \leq$

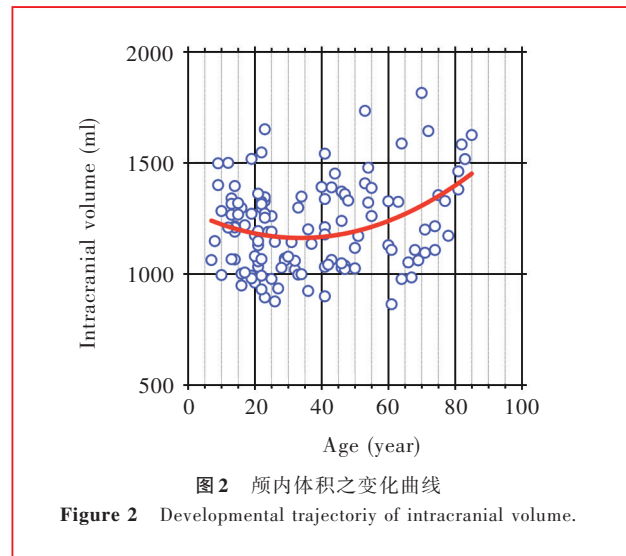


图2 颅内体积之变化曲线
Figure 2 Developmental trajectory of intracranial volume.

0.05), 其中 P 值为未校正显著性。

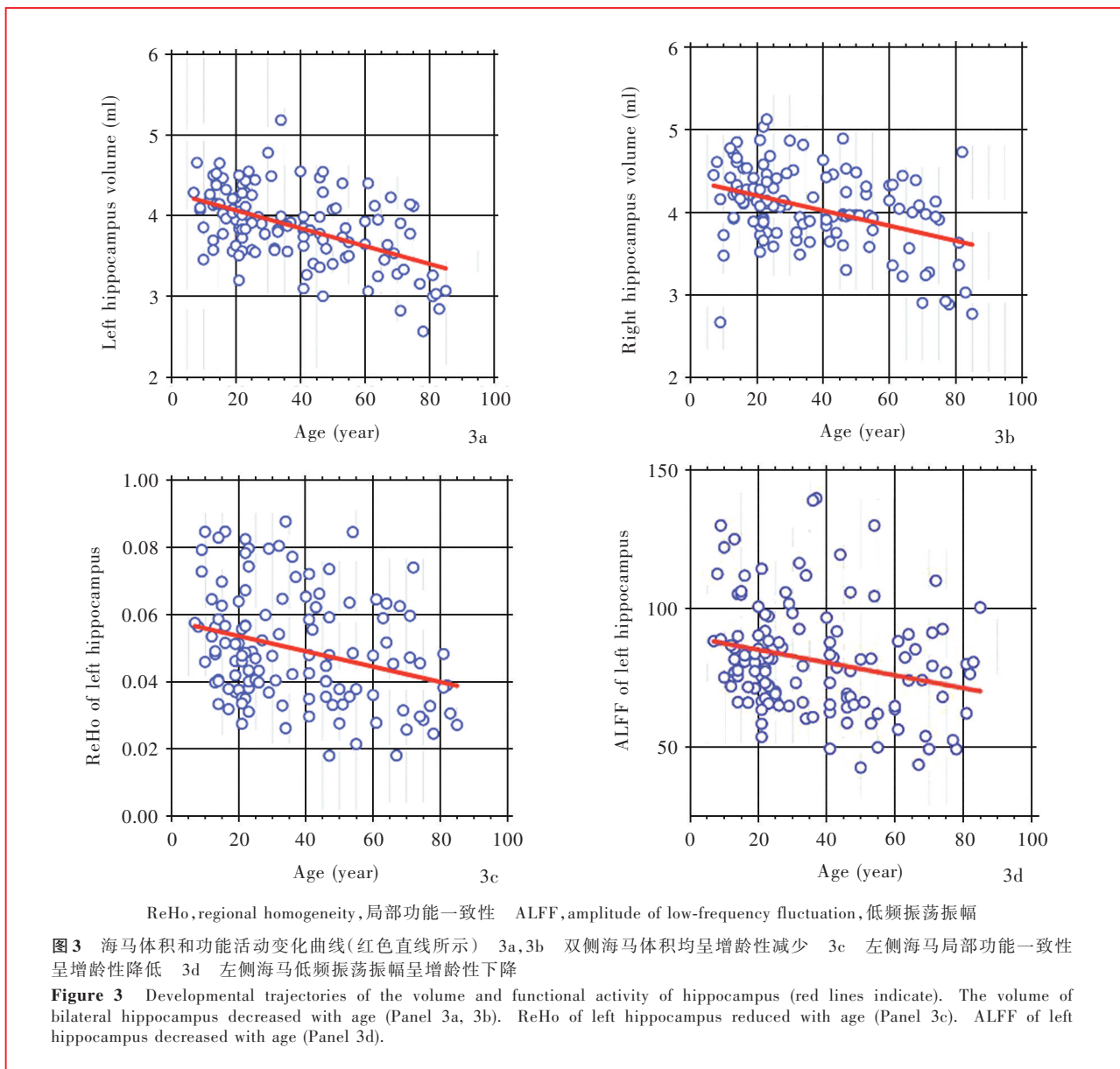
结 果

对颅内体积随年龄变化的检验显示, 颅内体积与受试者年龄呈显著二次相关, 即表现为“U”形变化曲线 (图 2; 校正后 $P = 0.002, \beta = 0.129$)。因此可将颅内体积作为统计建模方程中的协变量, 控制其影响。

结果显示, 双侧海马体积均随着年龄的增长而呈现显著线性减小 (图 3a, 3b; 校正后 $P_s = 0.000$), 且与年龄相对应的双侧海马体积之回归系数 β 值均为 -0.012。其中, 左侧海马局部功能一致性随着年龄的增长而呈显著线性降低 (图 3c; 校正后 $P = 0.005, \beta = -0.330$); 左侧海马低频振荡振幅随着年龄的增长而呈线性降低 (图 3d; 校正后 $P = 0.034, \beta = -0.314$); 左侧海马分数低频振荡振幅随着年龄的增长而呈线性降低趋势 (校正后 $P = 0.059, \beta = -0.687$)。

讨 论

本研究对 125 例 7 ~ 85 岁受试者海马体积进行测量, 并与年龄进行线性拟合, 结果显示, 双侧海马体积随着年龄的增长而显著减小, 与先前的研究结果相一致^[6-11]。而儿童或青少年至成年早期的海马发展规律与仅以青少年为研究对象的研究结果不尽一致^[12-14]。Uematsu 等^[13]选择 1 个月至 25 岁受试者, 获得海马体积在 9 ~ 11 岁达峰值水平。Gogtay 等^[14]对 4 ~ 25 岁受试者的追踪研究显示, 海马局部结构发育呈多样性, 设定 4 岁时的海马总体积为 1, 海马总体积在 4 ~ 25 岁间无显著改变。其原因可能



是数据处理方法、样本分布和样本量的差异。例如,在年龄相关统计分析中海马体积达峰值的年龄受样本起始年龄的影响^[46]。本研究对脑海马毕生变化曲线进行研究,年龄7~85岁,未覆盖7岁之前的样本,且与Uematsu等^[13]的研究相比,儿童期样本量较少,经毕生全年龄段的二次或一次拟合,其针对儿童期的局部结果与仅针对儿童期的大样本研究结果可能不一致。由于颅内体积与年龄具有显著相关性,因此本研究对海马体积与年龄的相关分析是在控制颅内体积的前提下进行的,与不考虑颅内体积而计算出的海马总体积相比,可能出现结果差异。另外,Suzuki等^[12]对13~14和18~21岁的两组样本进行比较,发现后者海马体积明显高于前

者。但是该研究仅选择独立的两年龄组,由于存在年龄空档,并不能获得年龄相关变化曲线。从上述研究结果之间的差异可以看出,与成年中后期相比,儿童至成年早期的海马发育情况更复杂。

本研究通过对已被证实具有良好重测信度^[46-47]的海马局部功能指标(低频振荡振幅、分数低频振荡振幅、局部功能一致性)进行分析,发现左侧海马局部功能一致性随年龄的增长而显著降低,同时左侧海马低频振荡振幅亦随年龄增长而明显降低,而左侧海马分数低频振荡振幅也呈年龄相关性降低趋势。表明随着年龄的增长,左侧海马结构和功能和活跃度均显著降低。以往大量研究显示,海马与记忆力等认知功能有密切联系^[47],而记忆力等认知

功能随着年龄的增长而逐渐衰退,从本研究结果看,这一现象可能与海马局部功能连接降低有关。另外,对老年人,尤其是阿尔茨海默病患者的观察亦发现,海马静息态活动和功能连接均较正常人明显降低^[45,47-48],提示海马功能发展变化可能与认知功能变化有关。然而,本研究未对受试者认知功能进行观察,例如记忆力等认知功能变化与海马功能变化间的关联性,因此不能从本研究中得到相关结论,今后可进一步研究。本研究仅发现,左侧海马局部功能活动增龄性下降趋势,与先前研究所得出的双侧海马均出现功能变化的结果不尽一致。由于海马对不同类型任务具有偏侧相关性^[3],其内部细分区域对认知功能具有不同作用^[49],而且海马结构的发展变化也具有多样性,因此相应的功能变化可能也存在细分区域间的差别^[14]。此外,就毕生变化曲线而言,本研究样本量较小,可能也是导致右侧海马局部功能活动降低不显著的原因之一,今后尚待进一步扩大样本量进行研究。

我们获得的随年龄增长海马体积逐渐减小、功能减弱的变化曲线,为发现海马结构和功能变化与认知功能变化之间的关系提供了可能。认知功能不仅受年龄因素的影响,而且环境、受教育程度等亦是不可忽视的因素。将海马毕生发展作为影响正常人认知功能的一项重要因素进行单因素研究,是我们可以继续努力的方向。

致谢 感谢所有人脑功能连接组及其发展实验室参与脑组织提取、皮质分割与重建手动干预的同学和研究助理

参 考 文 献

- [1] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108:3017-3022.
- [2] Van Petten C. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, 2004, 42:1394-1413.
- [3] Petersen RC, Jack CR Jr, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Kokmen E. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, 2000, 54:581-587.
- [4] Zöllig J, West R, Martin M, Altgassen M, Lemke U, Kliegel M. Neural correlates of prospective memory across the lifespan. *Neuropsychologia*, 2007, 45:3299-3314.
- [5] Zimmermann TD, Meier B. The rise and decline of prospective memory performance across the lifespan. *Q J Exp Psychol (Hove)*, 2006, 59:2040-2046.
- [6] Li W, van Tol MJ, Li M, Miao W, Jiao Y, Heinze HJ, Bogerts B, He H, Walter M. Regional specificity of sex effects on subcortical volumes across the lifespan in healthy aging. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35:238-247.
- [7] Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M, Evans AC. Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci*, 2001, 21:194-200.
- [8] Pfefferbaum A, Rohlfing T, Rosenbloom MJ, Chu W, Colrain IM, Sullivan EV. Variation in longitudinal trajectories of regional brain volumes of healthy men and women (ages 10 to 85 years) measured with atlas - based parcellation of MRI. *Neuroimage*, 2013, 65:176-193.
- [9] Raz N, Ghisletta P, Rodrigue KM, Kennedy KM, Lindenberger U. Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: regional and individual differences. *Neuroimage*, 2010, 51:501-511.
- [10] Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst AC, Stout JC, Bonner J, Hesselink JR. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging*, 2001, 22:581-594.
- [11] Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, 2005, 15:1676-1689.
- [12] Suzuki M, Hagino H, Nohara S, Zhou SY, Kawasaki Y, Takahashi T, Matsui M, Seto H, Ono T, Kurachi M. Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cereb Cortex*, 2005, 15:187-193.
- [13] Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, Nishijo H. Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS One*, 2012, 7:E46970.
- [14] Gogtay N, Nugent TF 3rd, Herman DH, Ordonez A, Greenstein D, Hayashi KM, Clasen L, Toga AW, Giedd JN, Rapoport JL, Thompson PM. Dynamic mapping of normal human hippocampal development. *Hippocampus*, 2006, 16:664-672.
- [15] Walhovd KB, Fjell AM, Reinvang I, Lundervold A, Dale AM, Eilertsen DE, Quinn BT, Salat D, Makris N, Fischl B. Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiol Aging*, 2005, 26:1261-1270.
- [16] Small SA, Tsai WY, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Imaging hippocampal function across the human life span: is memory decline normal or not? *Ann Neurol*, 2002, 51:290-295.
- [17] He J, Carmichael O, Fletcher E, Singh B, Iosif AM, Martinez O, Reed B, Yonelinas A, Decarli C. Influence of functional connectivity and structural MRI measures on episodic memory. *Neurobiol Aging*, 2012, 33:2612-2620.
- [18] Grady CL, McIntosh AR, Craik FI. Age-related differences in the functional connectivity of the hippocampus during memory encoding. *Hippocampus*, 2003, 13:572-586.
- [19] Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Rombouts SA. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex*, 2008, 18:1856-1864.
- [20] Daselaar SM, Fleck MS, Dobbins IG, Madden DJ, Cabeza R. Effects of healthy aging on hippocampal and rhinal memory functions: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex*, 2006, 16:1771-1782.
- [21] Meunier D, Achard S, Morcom A, Bullmore E. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *Neuroimage*, 2009, 44:715-723.
- [22] He Y, Wang L, Zang Y, Tian L, Zhang X, Li K, Jiang T. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neuroimage*, 2007, 35:488-500.
- [23] Xiao Q, Zhong Y, Lu D, Gao W, Jiao Q, Lu G, Su L. Altered

- regional homogeneity in pediatric bipolar disorder during manic state: a resting-state fMRI study. *PLoS One*, 2013, 8:E57978.
- [24] Yang H, Zhou XJ, Zhang MM, Zheng XN, Zhao YL, Wang J. Changes in spontaneous brain activity in early Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2013, 549:24-28.
- [25] Xi Q, Zhao X, Wang P, Guo Q, Jiang H, Cao X, He Y, Yan C. Spontaneous brain activity in mild cognitive impairment revealed by amplitude of low-frequency fluctuation analysis: a resting-state fMRI study. *Radiol Med*, 2012, 117:865-871.
- [26] Zuo XN, Kelly C, Di Martino A, Mennes M, Margulies DS, Bangaru S, Grzadzinski R, Evans AC, Zang YF, Castellanos FX, Milham MP. Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy. *J Neurosci*, 2010, 30:15034-15043.
- [27] Nooner KB, Colcombe SJ, Tobe RH, Mennes M, Benedict MM, Moreno AL, Panek LJ, Brown S, Zavitz ST, Li Q, Sikka S, Gutman D, Bangaru S, Schlachter RT, Kamiel SM, Anwar AR, Hinz CM, Kaplan MS, Rachlin AB, Adelsberg S, Cheung B, Khanuja R, Yan C, Craddock CC, Calhoun V, Courtney W, King M, Wood D, Cox CL, Kelly AM, Di Martino A, Petkova E, Reiss PT, Duan N, Thomsen D, Biswal B, Coffey B, Hoptman MJ, Javitt DC, Pomara N, Sidtis JJ, Koplewicz HS, Castellanos FX, Leventhal BL, Milham MP. The NKI-rockland sample: a model for accelerating the pace of discovery science in psychiatry. *Front Neurosci*, 2012, 6:152.
- [28] Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*, 2012, 59: 2142-2154.
- [29] Zuo XN, Xu T, Jiang L, Yang Z, Cao XY, He Y, Zang YF, Castellanos FX, Milham MP. Toward reliable characterization of functional homogeneity in the human brain: preprocessing, scan duration, imaging resolution and computational space. *Neuroimage*, 2013, 65:374-386.
- [30] Zuo XN, Xing XX. Effects of non-local diffusion on structural MRI preprocessing and default network mapping: statistical comparisons with isotropic/anisotropic diffusion. *PLoS One*, 2011, 6:E26703.
- [31] Fischl B. *FreeSurfer*. *Neuroimage*, 2012, 62:774-781.
- [32] Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 2002, 33:341-355.
- [33] Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage*, 2009, 48:63-72.
- [34] Peng ZW, Xu T, He QH, Shi CZ, Wei Z, Miao GD, Jing J, Lim KO, Zuo XN, Chan RC. Default network connectivity as a vulnerability marker for obsessive compulsive disorder. *Psychol Med*, 2013.[Epub ahead of print]
- [35] Zhao K, Yan WJ, Chen YH, Zuo XN, Fu X. Amygdala volume predicts inter-individual differences in fearful face recognition. *PLoS One*, 2013, 8:E74096.
- [36] Wei GX, Xu T, Fan FM, Dong HM, Jiang LL, Li HJ, Yang Z, Luo J, Zuo XN. Can Taichi reshape the brain: a brain morphometry study? *PLoS One*, 2013, 8:E61038.
- [37] Fan FM, Tan SP, Yang FD, Tan YL, Zhao YL, Chen N, Li BB, Song CS, Wang YH, Jin Z, Zhou DF, Milham MP, Zou YZ, Zuo XN. Ventral medial prefrontal functional connectivity and emotion regulation in chronic schizophrenia: a pilot study. *Neurosci Bull*, 2013, 29:59-74.
- [38] Yang Z, Chang C, Xu T, Jiang L, Handwerker DA, Castellanos FX, Milham MP, Bandettini PA, Zuo XN. Connectivity trajectory across lifespan differentiates the precuneus from the default network. *Neuroimage*, 2013.[Epub ahead of print]
- [39] Jo HJ, Saad ZS, Simmons WK, Milbury LA, Cox RW. Mapping sources of correlation in resting state fMRI, with artifact detection and removal. *Neuroimage*, 2010, 52:571-582.
- [40] Yan CG, Cheung B, Kelly C, Colcombe S, Craddock RC, Di Martino A, Li Q, Zuo XN, Castellanos FX, Milham MP. A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. *Neuroimage*, 2013, 76:183-201.
- [41] Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, Tian LX, Jiang TZ, Wang YF. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*, 2007, 29:83-91.
- [42] Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, Zuo XN, Long XY, Cao QJ, Wang YF, Zang YF. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods*, 2008, 172:137-141.
- [43] Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*, 2004, 22:394-400.
- [44] Zuo XN, Di Martino A, Kelly C, Shehzad ZE, Gee DG, Klein DF, Castellanos FX, Biswal BB, Milham MP. The oscillating brain: complex and reliable. *Neuroimage*, 2010, 49:1432-1445.
- [45] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:4637-4642.
- [46] Fjell AM, Walhovd KB, Westlye LT, Østby Y, Tamnes CK, Jernigan TL, Gamst A, Dale AM. When does brain aging accelerate: dangers of quadratic fits in cross-sectional studies? *Neuroimage*, 2010, 50:1376-1383.
- [47] Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, 1992, 99:195-231.
- [48] Allen G, Barnard H, McColl R, Hester AL, Fields JA, Weiner MF, Ringe WK, Lipton AM, Brooker M, McDonald E, Rubin CD, Cullum CM. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2007, 64:1482-1487.
- [49] Kesner RP, Lee I, Gilbert P. A behavioral assessment of hippocampal function based on a subregional analysis. *Rev Neurosci*, 2004, 15:333-351.

(收稿日期:2014-01-23)

本期广告目次

- 波立维[赛诺菲(杭州)制药有限公司] 封二
- 申捷(齐鲁制药有限公司) 封四