

发展认知神经科学: 人脑毕生发展的功能连接组学时代

颜志雄^{①②}, 刘勋^①, 谭淑平^③, 谭云龙^③, 魏高峡^①, 杨志^{①④}, 左西年^{①②*}

① 中国科学院行为科学重点实验室, 中国科学院心理研究所磁共振成像研究中心, 北京 100101;

② 广西师范学院教育科学学院认知神经科学与教育实验室, 南宁 530001;

③ 北京回龙观医院精神医学研究中心, 北京 100096;

④ 上海市精神卫生中心, 上海 200030

* 联系人, E-mail: zuoxn@psych.ac.cn

2015-10-15 收稿, 2015-11-15 修回, 2015-11-16 接受, 2015-12-14 网络版发表

国家自然科学基金面上项目(81171409)、国家自然科学基金重点国际合作项目(81220108014)、中国科学院“百人计划”和重点部署项目(KSZD-EW-TZ-002)、中国科学院行为科学重点实验室项目(Y5CX052003)、广西自然科学基金(2015GXNSFBA139136)和广西高校科研重点项目(KY2015ZD078)资助

摘要 神经影像技术促进了脑科学研究的巨大进步, 促成了发展认知神经科学的诞生. 作为心理学与神经科学的交叉学科, 发展认知神经科学在揭示心脑关联的内在机制上发挥着越来越重要的桥梁和纽带作用. 人脑毕生发展的连接组学机制是该学科研究的核心科学问题之一, 它有望从毕生发展的视角深度解析微观底层(如分子与激素水平)与宏观高层(如个体与社会心理行为)相互作用的神经机制. 本文将介绍当前发展认知神经科学的最新进展及人脑功能在毕生发展不同阶段的具体特征; 阐述人脑毕生发展轨线绘制和常模构建的可行性和必要性, 同时对人脑毕生发展常模建构的一系列问题, 如数据采集、分析和处理等的规范, 及已有的工作基础、研究前景与面临的挑战进行系统性的讨论.

关键词 发展认知神经科学, 人脑连接组学, 功能磁共振成像, 毕生发展轨线, 人脑毕生发展常模, 中国脑计划

心理、认知与行为的发展是涵盖整个生命周期的连续过程, 其一般规律、个体差异和可塑性对于个体的素质、潜力和健康至关重要. 发展认知神经科学是心理学与神经科学的交叉学科, 在众多应用领域具有推动作用. 在医学领域, 生长曲线是刻画心理与行为发展规律、监测发育状况的最基本工具, 如体重、身高和头围等在儿科都有正常发育模式(常模)的曲线^[1-5]. 这些工具为个体发育异常的早期识别和诊断提供了科学依据, 已广泛应用于儿科临床实践和公共卫生领域, 在人类身心发展历程中发挥着极其重要的指导作用. 人脑作为人类认知、心理与行为的物

质基础, 其结构功能极其复杂, 在基础研究领域, 对于其发展研究长期以来进展缓慢; 尤其是其毕生发展进程, 一方面发展认知神经科学对人类心理、认知和行为的毕生发展具备了相当的积累; 另一方面对其物质(脑)基础的毕生发展变化却知之甚少. 这种窘境近两年随着脑科学的进步已经有了巨大变化^[6-8].

脑科学的发展为促进现代心理学的发展发挥了弥足轻重的作用, 不仅为传统心理学研究提供神经科学的实证研究方法, 更可为研究先天基因和后天环境之间相互关系架设中间桥梁, 这一点对于发展心理学全面了解人类毕生发展历程中的心理、认知和

引用格式: 颜志雄, 刘勋, 谭淑平, 等. 发展认知神经科学: 人脑毕生发展的功能连接组学时代. 科学通报, 2016, 61: 718-727

Yan Z X, Liu X, Tan S P, et al. Developmental cognitive neuroscience: Functional connectomics agenda for human brain lifespan development (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 718-727, doi: 10.1360/N972015-01146

行为的物质基础和普遍规律尤为关键。如前所述,人脑作为宇宙间结构最复杂、功能最精致的器官,对其进行精准的探索是一个极具挑战性的工程,需要技术和方法的革命性进展。近年来,在物理学、材料与工程、神经科学等多学科推动下,脑成像技术进展迅速,推动了脑科学研究迅猛发展。磁共振成像技术(magnetic resonance imaging, MRI)的出现,对人类脑科学研究具有里程碑式的推动意义。该技术使人类可以无创、安全地研究活体大脑活动及其形态结构基础,成为刻画大脑结构和功能连接、发展变化规律的强有力工具^[9]。已有基于MRI的脑科学研究发现,大脑皮层厚度随年龄和脑区动态变化,在婴幼儿和儿童期厚度增大,之后逐渐变薄,但各个区域达到峰值的速度和时间并不一致,视觉、听觉等初级运动和感觉皮质率先达到峰值,前额叶、扣带皮层最晚达到峰值,其具体变化轨迹更为复杂,例如,背外侧前额叶的变薄过程会持续到青壮年,顶叶厚度下降的百分比最大,其次是内侧额叶、额上皮层,扣带和枕叶;随着年龄增长,厚度变薄,体积变小,表面积变大^[10];白质纤维束完整性从童年开始不断增加,到40岁左右达到峰值,此后呈现下降趋势,初级感觉脑区表现出最迅速的发展,而高级加工脑区,如前额叶皮层,表现出较慢的发展^[11];胼胝体各组成部分也呈现出不同的发展模式,作为支撑额叶区域半球间传输的膝部,相比支持后部感觉运动脑区传输的尾部,其白质完整性增加的速度相对更慢^[11];这些阶段性的脑结构和形态的发展变化,与相应的认知功能发展呈现出密切相关模式,一方面为“心理、认知与行为的发展”提供了脑科学证据,另一方面也显示认知神经科学领域开展“人脑毕生发展研究”的迫切性^[12,13]。

人脑毕生发展的连接组学机制在近两年被逐步开展研究,成为认知神经科学领域核心科学问题之一^[14,15]。人脑连接组学的出现和进展,为从全局不同尺度上研究人脑结构功能提供了网络科学方法^[16,17]。特别值得强调的是,对于人脑功能的研究,静息态功能磁共振成像(resting-state function MRI, rfMRI)因其简便的实验设计、丰富的计算方法、可靠的重测信度而非常适用于毕生发展的各个年龄阶段的脑功能研究^[18,19],正逐步应用于人脑功能毕生发展研究;基于白质纤维的各种MRI技术,结合连接组学方法也为脑功能毕生发展研究提供结构的基础^[20];最后,基

于经验数据的实验研究将逐步揭示影响人脑毕生发展的关键因素,通过将这些因素数学模型化,可以最终建立人脑连接组毕生发展的数学物理模型,揭示人脑毕生发展的连接组学机制。本文主要介绍最近3年发表的有关人脑毕生发展的研究成果。

1 发展心理学与脑科学交叉:发展认知神经科学

传统发展心理学的毕生发展观点认为:个体在整个生命周期中的发展是连续的过程,受到先天基因和后天环境的双边调控;尽管其一般规律、个体差异和可塑性都已经在心理学研究的不同层面上得到了一些实验证据,但是其如何与个体的素质、潜力和创新的提高关联起来,还是一个长期悬而未决的科学问题。现代发展心理学借助脑科学研究的技术进步,在这个问题上已经收获了若干鼓舞人心的成果。脑科学为传统心理学研究提供神经科学的实证研究方法,为全面了解毕生发展中先天基因和后天环境之间的相互关系架设了中间桥梁^[12,21]。举例来讲,个体所面临的各种压力在毕生发展中表现出明显的变化^[22-24]:与压力相关的3个重要脑结构分别是杏仁核、额叶和海马,其中杏仁核从胎儿一直到成年期28岁左右才成熟,而60岁才开始老化衰退;额叶皮层的成熟时间则在儿童青少年期的10岁左右,老化也开始早一些(大致在45岁左右);成熟最早的结构是海马,其在2岁稍过就已经成熟,在30岁左右开始其老化进程;这些脑结构与功能毕生发展的变化,都有内在的分子机制,各种激素水平都有相应的变化,而这些底层而微观的变化通过脑影响和决定在毕生发展的不同阶段的与压力相关的个体行为变化。

当前,世界发达国家先后斥巨资开展人脑研究计划,其共同目标是推进当前科学界对于人脑复杂功能与人类丰富的心理行为之间关系的解读。虽然关于人脑结构的影像学曾经一度采集了海量的数据,也催生了一系列国际脑疾病研究同盟(如Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI^[25])。但是,人脑功能成像的进展才是真正推动目前各国重拾“心脑关联”研究的决定性动力。2008年Biswal等人^[26]基于其建立的rfMRI技术,联合世界35个实验室,启动国际“千人功能连接组计划”(1000 Functional Connectomes Project, FCP1000),并于2010年通过该

计划共享来自近1500人的rfMRI脑成像数据,并首次成功展示个体的脑内在功能架构及其与年龄和性别的关联.受“千人功能连接组计划”推动,2009年美国国立卫生研究院启动“人脑连接组计划”(Human Connectome Project, HCP),致力于阐明丰富个体行为差异背后的脑机制,研究它们与上述这些脑功能个体差异的关联^[27].在此计划执行4年期间,美国科学界迅速意识到技术上的局限性导致目前的成像方法无法细致、精准而可靠地全局刻画脑功能,因此于2013年再次以国家层面的驱动力推出致力于技术驱动的国家脑计划(Brain Research Through Advancing Innovative Neurotechnologies, BRAIN),深度解析心脑关联神经机制^[28].

2 人脑毕生发展的不同阶段

本部分分别介绍人脑在毕生发展历程的4个时期的功能发展变化模式及其脑结构基础:胎儿和婴幼儿期(4周岁以前)、儿童和青少年期(4~18岁)、成年期(18~65岁)和老年期(65岁以上).

胎儿和婴幼儿期胎儿期神经网络的形成是中枢神经系统正常发育的前提,这一时期的神经功能连接改变会导致后期发育出现神经异常或精神障碍(如自闭症、注意缺失障碍等).这一时期的大脑发育特点主要呈现由后向前,由内向外渐近发育态势,同时,胼胝体纤维束开始形成,半球间的双侧连接在24周时已经出现并不断增强,但最为明显的特征是初级感觉运动皮层成为信息处理枢纽,彰显其感知和运动的天性^[29].之后的一项研究对胎儿神经网络进行探讨,分析了39名胎儿(24~28周)神经网络的形成和发展情况,发现主要的神经网络,如视觉、运动、丘脑、颞叶及默认网络,已经形成,大脑-小脑,皮层上-皮层下的功能连接随着年龄增长不断增强^[30].随着生长环境、亲子交往等因素的影响,婴幼儿的执行控制网络功能随年龄增长而得到增强,在行为上表现为注意控制能力的提升^[31].

儿童与青少年期是智商发展的关键期,情商发展的敏感期.脑结构经历初期高密度连接而不断进行修剪,功能连接则由局部逐步精简,由零散逐步系统,由局部短距离连接逐步大尺度长距离连接.这一时期的大脑形态变化较大,如皮层厚度、表面积、曲率变化等,变化的程度与智商高低密切相关.智商越高皮层变薄的速度越快,并呈现先变薄再变厚的发

展趋势;高智力者皮层表面积更大,达到峰值后,变小的速率也更快^[32].这一时期的皮层下结构,如纹状体、苍白球和丘脑,与大脑皮层在结构和功能连接上亦发生显著变化,总体皮层下结构的体积增长滞后于大脑皮层,与额项联合皮层的连接减弱,表现为青春期自我意识增强.此外,皮层下结构发展变化显现明显的性别差异^[33].儿童与青少年期的基本功能网络已初步形成,如运动控制、注意/认知控制、冲突监控、社会信息加工和情绪管理等,吻合儿童“学习高峰”与青少年“青春期”等一系列行为表现.但这些网络功能并不稳固,尤其是注意控制功能,主要还以自下而上的刺激驱动为主,相比成人而言,腹侧注意网络的功能连接更弱.因此,青少年时期也是行为问题最为突出的阶段,如物质滥用、冲动冒险、情绪障碍等.原因在于其认知、社会与情绪网络功能尚不完善,扣带回尾部与腹部之间的认知控制等长距离功能连接较弱,皮层成熟滞后等因素密切相关^[34,35].

成年期在毕生发展中保持相对稳定,同时具备结构和功能的可塑性,学习、经验、职业等仍然会一直持续地塑造着大脑结构与功能,调节着脑-行为-环境的平衡.探讨人脑功能可塑性的一系列研究表明,大脑在成年期同样具有可塑性.音乐训练可以改变听觉、运视觉、运动等皮层的形态结构和功能连接,这些网络之间连接的协调性、同步性可得到增强^[36,37].体育运动、动作技能训练均能使运动区、顶下沟、枕颞皮层等区域的灰质增加,白质纤维束的分数各向异性水平提高,均体现了惊人的可塑性.如游泳运动员与正常个体相比,左侧额上沟、右侧眶额和右侧海马旁回的皮层更厚;在想象运动技能中,运动员的海马旁回、前额叶区域有更大的激活^[38,39].这些证据表明大脑以基于经验来优化其结构和功能,在塑造大脑结构和功能的过程中环境起着至关重要的作用^[40].

老年期伴随着各种认知功能的衰退,感到力不从心.老年期的这一特点反映出脑结构和脑功能的老化.探讨认知老化过程的神经基础已越来越受到科学界关注.研究表明,在正常老化过程中,默认网络的功能连接显著减弱,体现在记忆、注意等认知能力的衰退上,这种功能改变不仅表现为大脑皮层的萎缩,白质完整性受损、多巴胺递质紊乱、淀粉体沉积变化等都是潜在的影响因素^[41].中国科学院心理研究所左西年团队^[18,42]发现,楔前叶和后扣带皮层区域的半球间同伦功能连接和功能连接组网络中心

度均随老化出现显著降低;但这一过程并非无法干预,大脑结构和功能的可塑性在老年期同样可以得到体现,例如,体育锻炼、保健心理调节和家庭和谐等积极因素都会促进成功老化.长期进行太极拳练习的老年人与其他老年人相比,在右半球的中央前回、脑岛沟、额中沟区域,在左半球的颞上回、枕顶沟中部、舌沟区域的皮层更厚,表明练习太极拳可以引起大脑的结构变化,并与冥想、有氧运动有着共同的神经基础^[43];同时,太极拳练习者在背外侧前额叶皮质、扣带回前部的同伦功能连接减弱,负责感觉运动信息加工的中央后回同伦功能连接增强,表明其执行控制功能分化,功能特异性更优,感觉运动功能整合、能力更强^[44];从脑网络的观点出发,已有的认知老化模型在解释脑功能网络功能随年龄变化模式与认知行为变化模式的关系上均遇到了前所未有的挑战^[45],特别是在解释额顶控制网络的行为补偿机制方面.

3 人脑毕生发展轨线绘制与常模

目前神经影像大数据领域的进展,已经可以在单一中心、单一样本上来探索毕生发展历程中人脑功能连接组的变化.前述一系列现代影像学研究成果揭示:从胎儿到老年的毕生发展大致呈现倒U形发育态势,如大脑中轴前后部默认网络之间的功能连接,从儿童到成年期连接强度逐渐增强,达到峰值后呈下降趋势.这与人类心理行为表现是一致的,幼儿期记忆、认知加工能力不断提升,到成年期相对稳定,在40岁左右成为发展趋势的转折点,开始面临认知功能的衰退,到老年期,下降趋势更为明显.毕生发展轨线与日常生活中的“返老还童”现象吻合,为心理行为的发展变化提供了神经科学证据.建立人脑发展常模是刻画人脑毕生发展特征中的基础性工作.借助人脑毕生发展常模有望实现理解不同生命阶段大脑结构功能连续变化机制、监测大脑发展进程、识别大脑发展异常、诊断大脑发展疾病、跟踪临床干预疗效、改善精神疾病诊断等一系列功能.本部分将综述目前这一领域的最新进展成果.

基于人脑功能连接组学最近一系列研究结果表明,决定人脑功能连接发展变化的两大关键因素为“解剖距离”和“结构连接拓扑”.在对健康人脑同伦连接(半球间功能连接)的发展模式研究中发现^[18],整体上同伦连接呈U型发展模式,相比初级脑区,高级脑

区率先到达半球功能连接发展巅峰,而男性和女性在背外侧前额叶和杏仁核区域表现出完全相反的发展模式;人脑同伦图谱提示,同伦连接的强弱与解剖距离成反比,而且在整体上近距离同伦连接呈现下降的发展模式,长距离同伦连接呈现上升的发展模式.在全脑功能连接组的拓扑结构上,人脑功能连接组“网关”后内侧顶区网络的局部连接随年龄增加而降低^[42],默认网络及大尺度、分布式功能网络的整体拓扑结构在发展过程中保持相对稳定^[46,47],表明模块化和网关之间高密度连接的网络拓扑特点在毕生发展中得以保持,前者呈线性降低而后者呈倒U型,长距离和短距离功能连接呈相反发展规律^[7,13,42,46-49].中国科学院心理研究所左西年团队^[50,51]进一步的研究为局部功能连接的发展轨线随年龄发展显著降低提供了结构形态学基础,通过绘制局部功能一致发展协方差连接组图谱,发现其中心度图谱具有与髓磷脂含量图谱相似的空间分布,提示短距离局部连接与毕生发展轨线相关的神经生物学意义.同时,在计算神经科学与系统神经科学的背景下,毕生发展的研究方法也为解决一些基本神经科学问题提供了工具:(i)通过建立了从人脑结构连接组到人脑功能连接组的生成物理模型,将上述经验数据结果编码为两个关键参数,除了用来刻画连接组空间几何关系的距离参数,还包含一个刻画连接组拓扑同源附加机制的同质性参数;这样一个简单的两参数统计物理模型,能够解释绝大部分上述在经验观测数据中估计的人脑连接组属性个体差异;通过建模在人类毕生发展历程中不同年龄阶段的人脑连接组结构与功能数据,发现人脑连接组距离参数随着年龄增加而单调减小,而其同质性参数却未被发现和年龄有关的显著变化;为上述毕生发展变化提供了生物物理机制的解释^[52].(ii)人脑默认网络的功能边界界定一直以来是一个具有挑战性的问题^[53,54],Yang等人^[47]基于不同网络的毕生发展模式差别,将长期以来被视为默认网络组成部分的后内侧顶叶相关的网络从默认网络分离出来,这项研究迅速促进了对顶叶记忆网络的功能认识与界定^[8,55].

综上,目前的基础研究工作已初步具备了构建人脑功能发展轨线常模的可行性,逐步规范化人脑功能连接组学计算方法^[56],建立人脑结构与功能连接组计算平台^[57],为研究人脑功能提供了新方法和统计可靠性基础^[19].正在酝酿并即将付诸实施的“中

国脑计划”^[58-60],可在此基础上,建设中国人脑发展轨线常模数据库,开展发展认知神经科学研究,建模人脑发展轨线,揭示各种心理和行为发展的脑连接组学机制,并开展人脑功能连接组发展在各类脑疾病异常中的应用研究.这不仅可以从一个新的视角为其理解人脑功能及其发展的复杂性提供实验证据,也能为探索临床神经精神疾病的发病机制、早期诊断和病程监测方法提供重要参考,并极大地推动“人脑连接组学”、发展认知神经科学领域发展和临床应用,具有重要的科学价值和社会意义.

4 国内外研究进展和前景展望

4.1 本学科国内外研究进展比较

中国的脑计划研究核心之一将聚焦于各类脑疾病,在人的层面上研究人脑毕生发展模式,将为脑疾病研究提供正常参考基线标准,极大地帮助各类脑疾病的早期筛查、预防和治疗效果的评估等.在国际上,尽管最初的国家级层面的各种人脑研究计划均未将发展因素考虑其中,特别是毕生发展的观点,但随着各类脑研究计划实施的进展,鉴于其重要性,势必将成为后续或新兴脑计划重点支持和科技应用规划领域.例如,于2009年底启动的美国HCP计划,在2014年8月正式宣布将毕生发展数据采集工作纳入其中,将脑与心理行为的关系置于毕生发展的动态变化背景下进行综合研究.

除国家层面的脑计划以外,认知神经科学研究领域已经较早地意识到研究毕生发展脑机制的重要性,并且已经开展了相应的数据积累工作.在国内,北京师范大学在传统行为心理特质测查方面积累了大量的长期追踪数据,具有明显优势,就此开展了相关系列研究,如长达8年的关于中国儿童词汇发展的纵向追踪研究^[61].与此同时,其认知神经科学与学习国家重点实验室也于2014年获得国家科学技术部国家重点基础研究发展计划(“973”计划)支持,开展“学习行为发生、发展及异常的认知神经机制研究”.上述研究焦点主要集中于脑发育阶段及其与心理行为的关系.在国际上,2010年美国儿童心理研究所和南希精神疾病研究所共同承担了一项美国国立精神卫生研究所(National Institute of Mental Health, NIMH)的毕生发展神经影像数据采集计划,目标是采集1000名6~85岁的健康被试多模态神经影像数据,

并通过“国际影像数据联盟”(International Neuroimaging Data-sharing Initiative, INDI)向全世界公开^[14].几乎同时,中国国家自然科学基金委也资助了中国科学院心理研究所在国内开展毕生神经影像数据采集预实验的面上项目;2012年国家自然科学基金委和中国科学院分别以国际重点合作项目与重点部署项目的形式资助中国科学院心理研究所开展五年期的纵向脑发育神经影像数据采集项目“中国彩巢计划”^[62];2014年科技部以“973”计划形式资助五年期单一中心大样本(1200人)毕生发展神经影像数据采集规范与视觉计算项目研究.由此可见,尽管我国在发展认知神经科学领域研究基础相对薄弱,但是在人脑毕生发展的脑机制研究方向具备了先期经费资源,促使人脑结构与功能发育研究快速发展起来,由中国科学院心理研究所主办的“国际人脑发育会议”(International Conference on Human Brain Development, ICHBD)已经成功举办两届,推动了我国在认知神经科学在连接组学时代研究的国际化竞争中占据先机.

4.2 本学科发展趋势、挑战及展望

构建人脑毕生发展常模是现代脑科学研究应用的基础性、复杂性课题,需要有科学可行的设计模式、大规格多模态的数据采集、可重复性检测、计算环境与大数据的无缝整合、长时期实际数据的积累,最终才能辅助实现从个体到社会的心理精神健康评估和疾病预测.

数据采集作为前期基础性工作,数据质量将直接影响常模的科学性.常模致力于刻画个体内的变化随时间的正常变化模式,因此单纯的横向数据采集方案不能满足要求,而纯粹的纵向数据采集方案却难以实施至毕生发展的实验设计,因此采用结构化多队列纵向设计、大样本正常人群的多模态磁共振影像纵向数据将是人脑毕生发展研究的理想数据采集方式^[14,63].中国科学院心理研究所正在承担的上述一系列脑发展项目,并开展了基于结构化多队列纵向设计的脑发育数据采集^[62],这些项目的顺利实施与最后完成将为将来毕生发展常模的数据采集积累宝贵经验.横向个体之间多样性亦是常模的构建过程中应充分考虑的重要问题.人脑发育无疑受到地域、民族、受教育程度、环境等诸多因素的影响,因此,数据采集前的顶层设计显得尤为重要,应将影响人脑发育的各类人口统计学指标纳入常模构建框架

中,充分尊重和考虑个体差异性,使常模指标的代表性、科学性最大化。

无论是用脑成像数据研究健康人脑的个体差异变化,还是在临床上为各种神经与精神疾病建立生物学标记,脑成像的重测信度和可重复性的建立与评估都是最为重要的先期工作^[64]。但人脑功能连接

组学领域一直以来却忽视各种方法的重测信度和可重复性研究,这在很大程度上受限于可用于此类评估的神经影像数据的缺乏,因此脑发展研究的重点趋势之一就是为常模绘制提供足够稳定可靠并且具备特异性的脑结构和功能测量,相关研究领域与方向参见^[19]。目前,中国科学院心理研究所建立和发

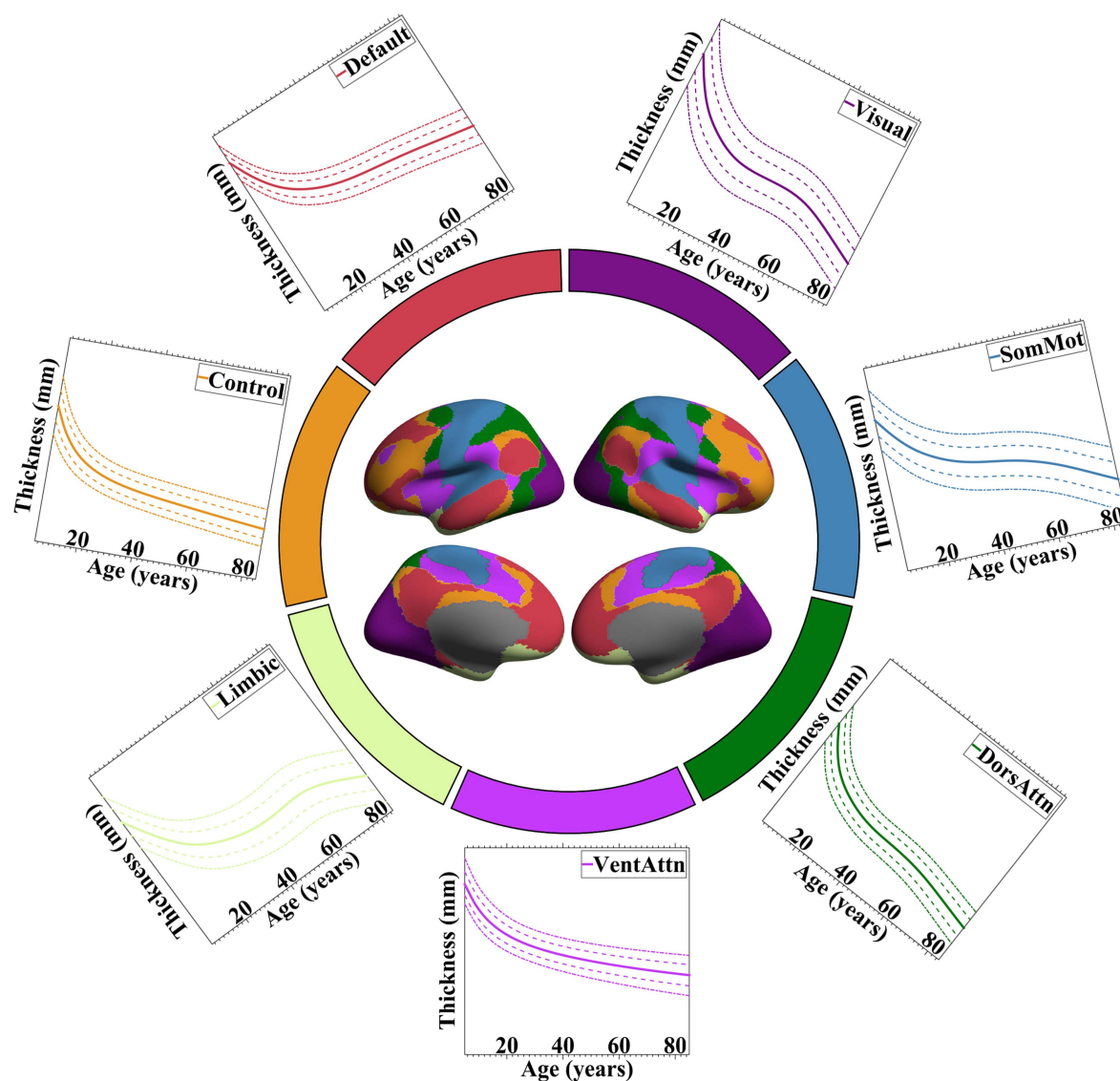


图1 人脑功能网络皮层厚度毕生发展轨迹(摘自文献[57])。人脑七大皮层功能网络分别为: 视觉网络(Visual)、体感运动网络(SomMot)、边缘网络(Limbic)、默认网络(Default)、控制网络(Control)、背侧注意网络(DorsAttn)和腹侧注意网络(VentAttn)。圈图的中央部分表示这七大功能网络在皮层上的空间分布(上半部分: 外侧面; 下半部分: 内侧面; 左半部分: 左半球; 右半部分: 右半球), 圆环部分表示各网络空间分布和发展轨迹的颜色, 外周部分表示七大功能网络皮层厚度的毕生发展轨迹, 各网络内的曲线分别表示其皮层厚度的百分位数在: 10%, 25%, 50%, 75%, 90%上的分布(年龄分布范围 5~90 岁)

Figure 1 Lifespan trajectories of seven neural networks in cortical thickness (from ref. [57]). The parcellation of seven neural networks are presented as follows: Purple (Visual), Blue (Somatomotor), Green (Dorsal Attention), Voilet (Ventral Attention), Cream (Limbic), Orange (Frontoparietal), Red (Default). Centiles of 10%, 25%, 50%, 75% and 90% are estimated for these curves across the human life span (5~90 years of age)

起的“国际重测信度与可重复性联盟”(Consortium for Reliability and Reproducibility: CoRR)已整合来自国内中国科学院、北京师范大学、西南大学、杭州师范大学、北京宣武医院、南京军区总医院、四川华西医院和国际上美国哈佛大学、纽约大学、德国马普研究所、加拿大麦吉尔神经科学研究所等1万余套多模态影像数据,并将这一套神经影像大数据向各学科领域公开,将极大地改善这一现状,推进人脑功能连接组学规范逐步建立^[65]。此联盟的建立也为将来建立毕生发展常模的多中心大数据计算和分析积累初步经验,可以帮助从顶层设计到具体实施建立一套科学规范的实验流程,促进各学科领域基于这些数据对“扫描时间、扫描序列、注视刺激、指导语、计算平台、分析标准”等做出统一规范,确保数据质量科学性和标准化。

脑科学大数据平台建设不仅包括多维度脑功能数据的采集,更体现在开发整合从基因-脑-行为海量数据到应对如此前所未有的系统复杂性的计算平台挑战上,如何高效地进行相应计算成为至关重要的问题,也将是未来脑毕生发展的计算信息化研究的趋势之一。目前,由中国科学院心理研究所研发的“人脑连接组计算系统”(Connectome Computation System: CCS)为大量神经科学数据进行高效、稳定、可重复处理和分析提供了一个整合计算平台系统^[57]。该计算系统可用于处理宏观尺度上的人脑多模态磁

共振影像数据分析,包括对结构形态图像、静息态功能磁共振图像和结构弥散张量图像的“清理和预处理”、“个体连接组图谱绘制和挖掘”、“基于数据的知识挖掘”三大等级模块。通过将矩阵论中“稀疏矩阵分块计算算法”和“现代脑科学中人脑连接组功能模块划分图谱”进行有机结合,实现了高性能的人脑功能连接组计算。在此基础上,对于连接组计算的“质量控制”、“重测信度和可重复性”、“可视化”设计了各自的功能模块。特别是在人脑功能网络毕生发展轨道上做了大量基础性工作,并已初步展示毕生发展数据建模的可行性:如图1展示的是基于来自316名健康被试国际公开毕生发展(6~85岁)多模态影像数据,通过世界卫生组织(World Health Organization, WHO)常模建模方法,CCS绘制了人脑七大功能网络^[66]的皮层厚度随年龄变化的趋势(即常模曲线)。

人脑连接组学正在成为各国家人脑研究计划的基本框架,为推进当前科学界对于人脑功能与人类丰富的心理行为之间关系的解读,这些计划在探讨人脑结构功能及其相互关系方面取得了突出成绩。但是,目前国家层面的人脑研究计划均未将发展因素考虑在其中,特别是毕生发展的观点,鉴于其对发展认知神经科学基础研究和医疗健康应用的重要性,势必将成为后续或新兴的重点支持和科技应用规划领域,助力未来通过卫生医疗系统全国普查而最终实现国人毕生发展常模的建立。

参考文献

- 1 de Onis M, Onyango A, Borghi E, et al. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr*, 2012, 15: 1603–1610
- 2 Ogden C L, Kuczmarski R J, Flegal K M, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*, 2002, 109: 45–60
- 3 Natale V, Rajagopalan A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: A systematic review. *BMJ Open*, 2014, 4: e003735
- 4 Zhang Y Q, Li H. Reference charts of sitting height, leg length and body proportions for Chinese children aged 0–18 years. *Ann Human Biol*, 2015, 42: 223–230
- 5 Zong X N, Li H. Construction of a new growth references for China based on urban Chinese children: Comparison with the WHO growth standards. *PLoS One*, 2013, 8: e59569
- 6 Di Martino A, Fair Damien A, Kelly C, et al. Unraveling the miswired connectome: A developmental perspective. *Neuron*, 2014, 83: 1335–1353
- 7 Douaud G, Groves A R, Tamnes C K, et al. A common brain network links development, aging, and vulnerability to disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 17648–17653
- 8 Power J D, Schlaggar B L, Petersen S E. Studying brain organization via spontaneous fMRI signal. *Neuron*, 2014, 84: 681–696
- 9 Poldrack R A, Farah M J. Progress and challenges in probing the human brain. *Nature*, 2015, 526: 371–379
- 10 Storsve A B, Fjell A M, Tamnes C K, et al. Differential longitudinal changes in cortical thickness, surface area and volume across the adult life span: Regions of accelerating and decelerating change. *J Neurosci*, 2014, 34: 8488–8498

- 11 Yeatman J D, Wandell B A, Mezer A A. Lifespan maturation and degeneration of human brain white matter. *Nat Commun*, 2014, 5: 4932
- 12 Byrge L, Sporns O, Smith L B. Developmental process emerges from extended brain-body-behavior networks. *Trends Cogn Sci*, 2014, 18: 395–403
- 13 Grayson D S, Ray S, Carpenter S, et al. Structural and functional rich club organization of the brain in children and adults. *PLoS One*, 2014, 9: e88297
- 14 Nooner K B, Colcombe S J, Tobe R H, et al. The NKI-Rockland sample: A model for accelerating the pace of discovery science in psychiatry. *Front Neurosci*, 2012, 6: 152
- 15 Collin G, van den Heuvel M P. The ontogeny of the human connectome: Development and dynamic changes of brain connectivity across the life span. *Neuroscientist*, 2013, 19: 616–628
- 16 Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 186–198
- 17 Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 336–349
- 18 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: 15034–15043
- 19 Zuo X N, Xing X X. Test-retest reliabilities of resting-state FMRI measurements in human brain functional connectomics: A systems neuroscience perspective. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45: 100–118
- 20 Jbabdi S, Sotiropoulos S N, Haber S N, et al. Measuring macroscopic brain connections *in vivo*. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 1546–1555
- 21 Han S, Ma Y. A Culture-Behavior-Brain loop model of human development. *Trends Cogn Sci*, 2015, 19: 666–676
- 22 Lupien S J, McEwen B S, Gunnar M R, et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 434–445
- 23 Betzel R F, Byrge L, He Y, et al. Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage*, 2014, 102: 345–357
- 24 Hwang K, Hallquist M N, Luna B. The development of hub architecture in the human functional brain network. *Cereb Cortex*, 2013, 23: 2380–2393
- 25 Weiner M W, Veitch D P, Aisen P S, et al. Impact of the Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative, 2004 to 2014. *Alzheimer's Dementia*, 2015, 11: 865–884
- 26 Biswal B B, Mennes M, Zuo X N, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 4734–4739
- 27 Van Essen D C, Smith S M, Barch D M, et al. The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *NeuroImage*, 2013, 80: 62–79
- 28 Insel T R, Landis S C, Collins F S. Research priorities. The NIH BRAIN Initiative. *Science*, 2013, 340: 687–688
- 29 Thomason M E, Dassanayake M T, Shen S, et al. Cross-hemispheric functional connectivity in the human fetal brain. *Sci Transl Med*, 2013, 5: 1–24
- 30 Thomason M E, Grove L E, Lozon T A, et al. Age-related increases in long-range connectivity in fetal functional neural connectivity networks in utero. *Dev Cogn Neurosci*, 2015, 11: 96–104
- 31 Posner M I, Rothbart M K, Sheese B E, et al. Developing attention: Behavioral and brain mechanisms. *Adv Neurosci*, 2014, 2014: 405094
- 32 Schnack H G, van Haren N E, Brouwer R M, et al. Changes in thickness and surface area of the human cortex and their relationship with intelligence. *Cereb Cortex*, 2015, 25: 1608–1617
- 33 Raznahan A, Shaw P W, Lerch J P, et al. Longitudinal four-dimensional mapping of subcortical anatomy in human development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 1592–1597
- 34 Kelly A M, Di Martino A, Uddin L Q, et al. Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cereb Cortex*, 2009, 19: 640–657
- 35 Farrant K, Uddin L Q. Asymmetric development of dorsal and ventral attention networks in the human brain. *Dev Cogn Neurosci*, 2015, 12: 165–174
- 36 Armony J L, Aubé W, Angulo-Perkins A, et al. The specificity of neural responses to music and their relation to voice processing: An fMRI-adaptation study. *Neurosci Lett*, 2015, 593: 35–39
- 37 Brown R M, Zatorre R J, Penhune V B. Expert music performance: Cognitive, neural, and developmental bases. *Progress Brain Res*, 2015, 217: 57–86
- 38 Wei G, Zhang Y, Jiang T, et al. Increased cortical thickness in sports experts: A comparison of diving players with the controls. *PLoS One*, 2011, 6: e17112
- 39 Wei G X, Luo J. Sport expert's motor imagery: Functional imaging of professional motor skills and simple motor skills. *Brain Res*, 2010, 1341: 52–62

- 40 Opendak M, Gould E. Adult neurogenesis: A substrate for experience-dependent change. *Trends Cogn Sci*, 2015, 19: 151–161
- 41 Ferreira L K, Busatto G F. Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37: 384–400
- 42 Zuo X N, Ehmke R, Mennes M, et al. Network centrality in the human functional connectome. *Cereb Cortex*, 2012, 22: 1862–1875
- 43 Wei G X, Xu T, Fan F M, et al. Can Taichi reshape the brain? A brain morphometry study. *PLoS One*, 2013, 8: e61038
- 44 Wei G X, Dong H M, Yang Z, et al. Tai Chi Chuan optimizes the functional organization of the intrinsic human brain architecture in older adults. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 1–10
- 45 Li H J, Hou X H, Liu H H, et al. Putting age-related task activation into large-scale brain networks: A meta-analysis of 114 fMRI studies on healthy aging. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 36: 3777–3792
- 46 Cao M, Wang J H, Dai Z J, et al. Topological organization of the human brain functional connectome across the lifespan. *Dev Cogn Neurosci*, 2014, 7: 76–93
- 47 Yang Z, Chang C, Xu T, et al. Connectivity trajectory across lifespan differentiates the precuneus from the default network. *NeuroImage*, 2014, 89: 45–56
- 48 Zhao T, Cao M, Niu H, et al. Age-related changes in the topological organization of the white matter structural connectome across the human lifespan. *Human Brain Mapping*, 2015, 36: 3777–3792
- 49 Chan M Y, Park D C, Savalia N K, et al. Decreased segregation of brain systems across the healthy adult lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: E4997–E5006
- 50 Jiang L, Xu T, He Y, et al. Toward neurobiological characterization of functional homogeneity in the human cortex: Regional variation, morphological association and functional covariance network organization. *Brain Struct Function*, 2015, 220: 2485–2507
- 51 Jiang L, Zuo X N. Regional Homogeneity: A multimodal, multiscale neuroimaging marker of the human connectome. *Neuroscientist*, 2015, doi: 10.1177/1073858415595004
- 52 Betzel R F, Avena-Koenigsberger A, Goñi J, et al. Generative models of the human connectome. *NeuroImage*, 2016, 124: 1054–1064
- 53 Buckner R L, Andrews-Hanna J R, Schacter D L. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124: 1–38
- 54 Raichle M E. The brain's default mode network. *Ann Rev Neurosci*, 2015, 38: 433–447
- 55 Gilmore A W, Nelson S M, McDermott K B. A parietal memory network revealed by multiple MRI methods. *Trends Cogn Sci*, 2015, 19: 534–543
- 56 Yan C G, Craddock R C, Zuo X N, et al. Standardizing the intrinsic brain: Towards robust measurement of inter-individual variation in 1000 functional connectomes. *NeuroImage*. 2013, 80: 246–262
- 57 Xu T, Yang Z, Jiang L, et al. A Connectome Computation System for discovery science of brain. *Sci Bull*, 2015, 60: 86–95
- 58 Yang X L. Thinking over the China Brain Project (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2016, 46: 201–202, doi: 10.1360/N052015-00225 [杨雄里. 为中国脑计划呐喊. *中国科学: 生命科学*, 2016, 46: 201–202, doi: 10.1360/N052015-00225]
- 59 Guo A K. The core of brain science in the era of intelligence is to explore the essence of intelligence and its implementation (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2016, 46: 203–205, doi: 10.1360/N052015-00227 [郭爱克. 智能时代脑科学的核心是探索智力的本质及其实现. *中国科学: 生命科学*, 2016, 46: 203–205, doi: 10.1360/N052015-00227]
- 60 Yang Y L, Yuan Z Q. Chinese brain project (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2016, 46: 210–211, doi: 10.1360/N052015-00238 [杨阳露, 袁增强. 话脑计划. *中国科学: 生命科学*, 2016, 46: 210–211, doi: 10.1360/N052015-00238]
- 61 Song S, Su M M, Kang C P, et al. Tracing children's vocabulary development from preschool through the school-age years: An 8-year longitudinal study. *Dev Sci*, 2015, 18: 119–131
- 62 Wang J, Yang N, Liao W, et al. Dorsal anterior cingulate cortex in typically developing children: Laterality analysis. *Dev Cogn Neurosci*, 2015, 15: 117–129
- 63 Thompson W K, Hallmayer J, O'Hara R, et al. Design considerations for characterizing psychiatric trajectories across the lifespan: Application to effects of APOE-ε4 on cerebral cortical thickness in Alzheimer's disease. *Am J Psych*, 2011, 168: 894–903
- 64 Kraemer H C. The reliability of clinical diagnoses: State of the art. *Ann Rev Clin Psychol*, 2014, 10: 111–130
- 65 Zuo X N, Anderson J S, Bellec P, et al. An open science resource for establishing reliability and reproducibility in functional connectomics. *Sci Data*, 2014, 1: 1–13
- 66 Yeo B T, Krienen F M, Sepulcre J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 2011, 106: 1125–1165

Developmental cognitive neuroscience: Functional connectomics agenda for human brain lifespan development

YAN ZhiXiong^{1,2}, LIU Xun¹, TAN ShuPing³, TAN YunLong³, WEI GaoXia¹,
YANG Zhi^{1,4} & ZUO XiNian^{1,2}

¹Key Laboratory of Behavioral Science and Magnetic Resonance Imaging Research Center, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

²Laboratory of Cognitive Neuroscience and Education, School of Education Science, Guangxi Teachers Education University, Nanning 530001, China;

³Center for Psychiatry Research, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China;

⁴Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China

Tremendous advances in brain science and neuroimaging technology mark the progression of developmental cognitive neuroscience (DCN). An interdisciplinary field that incorporates psychology and neuroscience, DCN plays an increasingly important role in revealing mind-brain-behavior association, in which the brain connectome of lifespan development may deeply parse the underlying mechanism between micro (molecular and hormone) levels and macro (psychological and behavioral) levels. This is of paramount importance for our understanding of the neural basis of the human lifespan development process. To elucidate the mind-brain-behavior association, several brain developmental imaging initiatives were implemented recently. Some detailed profiles of these projects were also elucidated. Herein, we introduce the latest DCN progress and the lifespan characteristics, as well as their behavioral correlates. Regarding the developmental characteristics of both brain structure and function, compelling evidence indicated four main stages with specific neural features. Specifically, in fetal brains, gradients from both medial to lateral and from forward to backward were observable, whereas the brain weakens its connectivity between homologous cortical regions when age reaches childhood. Adolescents exhibit stronger cortical-subcortical connectivity, echoing their strengthened self-consciousness and an important time window for developing emotion regulation. As a relatively stable stage, adults show a steady trajectory, but this stable trend can be modulated through cognitive training or innervation. As the brain ages, humans experience age-related cognitive decline, with decreases of functional connectivity. Beyond these changes occurring at different states of the human life span, we further discussed both the feasibility and the necessity of envisioning the construction of normative brain lifespan developmental trajectories for applications. With the advances in large-scale lifespan neuroimaging datasets shared with the public, this construction is becoming possible and will be of great value in the early detection of brain-related psychopathological changes and the guidance of diagnostic processes, as well as decisions regarding treatment selection and the effectiveness of clinical therapy. In China, several large-scale cognitive/behavior and neuroimaging longitudinal studies have been funded. For example, the National Natural Science Foundation of China (NSFC) and Chinese Academy of Sciences (CAS) funded the Chinese Color Nest Project (CCNP) in 2012 to construct a draft version of the normative trajectory of Chinese brains. The CCNP includes three waves (with a 15-month interval) of multimodal neuroimaging data from 192 participants (6–18 years old) with both psychological and behavioral assessments. To summarize, growing evidence demonstrates that brain connectomics is becoming a fundamental framework of various important brain initiatives with a lifespan developmental perspective. This connectome agenda will play a critical role in parsing the relationship between brain function and behavior performance across the human lifespan. With the advances in both data-sharing and brain research, the normative lifespan trajectories of the human brain will be modeled and mapped out in the future.

developmental cognitive neuroscience, human brain connectomics, functional magnetic resonance imaging, lifespan developmental trajectory, human brain lifespan development norm, Chinese Brain Project

doi: 10.1360/N972015-01146