

神经影像遗传学的研究进展

许强 于春水

影像遗传学(imaging genetics)是影像医学与遗传学相结合而形成的一门新兴交叉学科,近年来发展迅速,国际上相继推出了多个大规模影像遗传学研究计划^[1-5]。虽然影像遗传学在肿瘤等其他领域也有应用^[6-10],但该技术主要用于揭示神经精神疾病风险基因的致病机制^[11-12],理解人脑结构、功能和连接的个体差异等研究领域^[13-16],又称为神经影像遗传学。因此,笔者将重点从概念、研究意义、发展历程、常用研究方法、研究现状、面临的挑战以及研究展望7个方面介绍神经影像遗传学,使读者对该新兴交叉学科有一个全面了解。

一、神经影像遗传学的概念

狭义的影像遗传学概念是研究遗传变异与影像指标的关联。目前,研究最多的影像指标是反映人脑结构、功能和连接特性的神经影像指标,即神经影像遗传学。借助该方法可以明确遗传变异与人脑结构和功能的关联,即人脑结构和功能特性受哪些基因调控以及遗传变异对人脑结构和功能特性的影响。广义的神经影像遗传学概念扩展到研究遗传和环境因素(病因)、人脑结构和功能(中间表型)及行为和脑疾病(外表型)之间的关系,包括两两关系、遗传与环境的交互作用以及病因-中间表型-外表型的传递通路研究。

遗传变异种类繁多,其中单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)最为常见。SNP是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列的多态性,这种变异可由单个碱基的转换或颠换所引起,也可由碱基的插入或缺失所致。但通常所说的SNP并不包括后两种情况^[17]。

中间表型是介于基因型与外表型之间的表型,例如人脑结构与功能指标。疾病或行为等外表型的定义不精确,而中间表型的定义更加精确,更接近基因型且具有更高的遗传度。尽管现在中间表型是否能够提高统计学效能还存在争议^[12],但是,中间表型具有同质性强、定义明确的优点。

二、神经影像遗传学的研究意义

遗传和环境因素是导致人类行为和患病个体差异的主要原因,但其作用机制多不清楚。尽管离体的细胞学研究和在体的动物学研究可以回答部分机制问题,但是,人类高级认知与情感及其相关疾病无法用动物模拟。因此,影像

遗传学尤其适合活体研究遗传和环境因素对人脑高级认知功能和脑疾病的调控机制^[18]。一方面,阐明遗传(环境)-人脑结构与功能-认知与情感的正常通路有助于理解导致人类高级功能个体差异的原因,还将为研究疾病中高级功能损害的神经机制和遗传机制提供重要线索。另一方面,阐明遗传(环境)-人脑结构与功能-脑疾病的异常通路有助于神经精神疾病的客观生物学分类、明确遗传变异导致脑疾病的神经机制、发现通路特异性影像评估指标、制订个体化的治疗方案、指导治疗新手段的研发及设计新一代疾病动物模型。总之,神经影像遗传学对认识正常脑功能及开发更为精准的神经精神疾病的诊疗手段具有重要意义。

三、神经影像遗传学发展历程

神经影像遗传学从单个中心的小样本研究发展为多个中心的大样本研究,研究内容由单个SNP与单个脑区的简单关联分析发展为全基因组与全脑的复杂关联分析。最早的影像遗传学研究可以追溯到2000年,Heinz等^[19]借助单光子发射计算机断层显像技术(single photon emission computed tomography, SPECT)研究了多巴胺转运体基因可变量串联重复序列多态性与脑内多巴胺转运体蛋白利用度的关联。2001年至2002年间,Bookheimer等^[20]、Egan等^[21]和Hariri等^[22]相继使用fMRI技术分别研究了健康人群中载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)、儿茶酚胺氧位甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)以及5-羟色胺转运体等基因变异与完成不同任务时脑激活的关系,这标志着fMRI正式应用于神经影像遗传学研究。2006年, Meyer-Lindenberg等^[23]利用fMRI技术,首次研究COMT单体型(更为复杂的遗传变异)与工作记忆任务下前额叶皮层激活的关系。2008年,Peawas等^[24]首次运用基于体素的形态学分析方法,发现了脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)基因和5-羟色胺转运体基因连锁多态性区域(serotonin transporter linked promoter region, 5-HTTLPR)变异之间存在生物学上位效应,成为第一篇探索基因与基因之间交互效应的研究。随着全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)的兴起,2008年Potkin等^[25]以工作记忆任务下左侧背外侧前额叶皮层的激活为数量表型,在全基因组水平探索了与之有关联的SNP变异。由于通过GWAS发现的疾病相关SNP位点的生物学机制多数不清楚,神经影像遗传学研究有助于阐明这些疾病相关遗传变异作用的神经机制。2009年,Huffaker等^[26]探讨了精神分裂症相关的钾离子电压门控通道H亚家族2型(potassium voltage-gated channel subfamily H member 2,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.01.019

作者单位:300052 天津医科大学总医院医学影像科 天津市功能影像重点实验室

通信作者:于春水,Email:chunshuiyu@tjmu.edu.cn

KCNH2)基因变异对人脑结构与功能的影响机制。同年, Esslinger 等^[27]用工作记忆任务下的功能连接的变化作为中间表型,研究锌指蛋白 804A (zinc finger protein, ZNF804) rs1344706 作用的神经机制。2010 年, Nicodemus 等^[28]首次运用影像遗传学方法研究 3 个位点之间的交互效应。由于单个中心的小样本本研究存在统计学效能低和重复性差等问题,此后,影像遗传学逐渐步入了多中心协作的研究时代。

国际上具有影响力的影像遗传学研究计划包括阿尔茨海默病神经影像学计划 (Alzheimer's disease neuroimaging initiative, ADNI)、增强神经影像遗传学荟萃分析计划 (enhancing neuroimaging genetics through meta-analysis, ENIGMA)、欧洲青少年神经影像计划 (IMAGEN)、英国生物样本库计划 (UK biobank) 等,下面我们将逐一进行简要介绍。

ADNI: 于 2003 年由美国发起的针对于阿尔茨海默病的神经影像遗传学研究计划,包含健康老年人、轻度认知障碍及阿尔茨海默病患者的神经影像、遗传、神经认知、血液及脑脊液生物标记物的多中心协作组研究。ADNI 旨在研究阿尔茨海默病的发生机制、进展机制及潜在的治疗手段^[1-2] (数据可以免费申请使用,详见官方网站: <http://adni.loni.usc.edu/>)。

ENIGMA: 于 2009 年由美国南加州大学 Paul Thompson 教授等发起,由全世界超过 300 名研究者、185 个机构参与的神经影像遗传学荟萃分析协作组,汇集了超过 30 000 名健康或神经精神疾病受试者。ENIGMA 协作组把全世界的神经影像遗传学数据汇集到一起以了解遗传与人脑结构和功能的关联。目前形成了 30 多个工作组,包括疾病工作组、基因组学工作组、算法开发组、健康变异组和其他协作组合作小组等^[3,13,29] (目前数据不公开,详见官方网站: <http://enigma.ini.usc.edu/>)。

IMAGEN: 是一项欧盟资助的多中心研究计划,旨在研究青少年时期遗传和环境因素如何影响脑发育和精神健康,并开发精神疾病的预防和治疗方法。包含英国、德国、法国和爱尔兰等国家在内的 8 个中心参与。项目于 2009 年发起,共收集 2 000 名 14 岁健康青少年的遗传、行为及脑影像数据,并纵向随访至 22 周岁^[4]。目前正在进行第 3 阶段随访 (目前数据不公开,详见官方网站: <https://imagen-europe.com/>)。

UK biobank: 由英国卫生部、英国医学研究理事会、维康信托基金会以及苏格兰行政院共同投资的规模庞大的影像遗传学研究计划,已经在 2006 至 2010 年收集了超过 500 000 名 40~69 岁之间的被试的血液、尿液、唾液样本、详细的人口学、神经认知、环境因素资料以及完整的临床数据^[5,30]。随后,在这 500 000 名被试中选择 100 000 名采集多模态脑、心脏、腹部 MR 图像,双能 X 线及超声心动数据,是当今世界上规模最大的影像遗传学研究计划。该项目旨在提高一系列危害生命的疾病的预防、诊断和治疗,包括癌症、心脏病、卒中、糖尿病、关节炎、骨质疏松症、眼科疾病、

抑郁症和痴呆等 (可以有偿使用数据,详见官方网站: <http://www.ukbiobank.ac.uk/>)。

四、神经影像遗传学常用研究方法

狭义的神经影像遗传学研究方法可以归纳为 4 类^[31-32]: 候选遗传变异与候选脑表型的关联分析、全基因组遗传变异与候选脑表型的关联分析、候选遗传变异与全脑体素的关联分析、全基因组遗传变异与全脑体素的关联分析。

1. 候选遗传变异与候选脑表型的关联分析: 是一种单对单的分析方法,采用单变量统计分析研究候选遗传变异和候选脑表型之间的关系,是最简单的一种影像遗传学研究方法。候选遗传变异和候选脑表型的选取需要明确的科学假设。例如, APOE 是阿尔茨海默病的风险基因,海马萎缩是该病最重要的病理特征,据此假设 APOE 基因是通过影响海马体积导致阿尔茨海默病。我们可以通过研究正常人和阿尔茨海默病患者中 APOE 基因与海马体积的关联验证该假设。该方法既可以研究单个遗传变异与单个脑表型的关联,也可以逐个研究多个遗传变异与多个脑表型的关联,后者需要进行多重比较校正。

2. 全基因组遗传变异与候选脑表型的关联分析: 是一种多对单的分析方法,研究多个遗传变异与单个脑表型的关系。GWAS 是识别疾病相关遗传变异的重要研究方法,是以疾病作为表型,在全基因组水平寻找疾病相关联的遗传变异位点。同样的研究思路也可以用于寻找与脑表型相关联的遗传变异,例如,研究海马体积受哪些基因的调控。由于 GWAS 分析需要进行严格的多重比较校正,使得很多有意义的微效位点被忽略掉。为此,多种基于先验知识和数据驱动的更为复杂的分析方法被用来解决该问题。

基因集富集分析与多基因风险分数分析是最具有代表性的基于先验知识研究多位点联合效应的方法。基因集富集分析的基本原理是先根据共同的生物学属性定义基因集,将不同位点归入基因集,然后计算每个基因集与脑表型的富集分数,检验其显著性。显著说明这个基因集及其对应的位点与所选择的脑表型有关联^[33-34]。多基因风险分数分析方法依据不断更新的 GWAS 荟萃分析结果来计算全基因组范围内的 SNP 加性效应^[35]。以上这两种方法均可以合并多个微效 SNP 的效应以提高总体效应,但都不能研究 SNP 之间的交互效应。

数据驱动方法不依赖于先验假设,而是应用诸如多因子降维法、主成分分析法、独立成分分析法等方法研究基因的生物学效应、基因之间的交互效应及表型的多基因遗传属性等^[36-37]。

3. 候选遗传变异与全脑体素的关联分析: 是一种单对多的分析方法,研究某一个遗传变异与多个脑表型的关系。全脑体素水平的脑表型可以用多种方法刻画,如基于体素的灰质体积分析、功能连接分析、脑激活分析等。在此方面,国内学者做了大量研究工作,例如,研究精神分裂症和阿尔茨海默病风险基因变异与人脑结构与功能的关系^[38-41]。

4. 全基因组遗传变异与全脑体素的关联分析:是一种多对多的分析方法,研究多个遗传变异与多个脑表型的关系。这类分析包括大规模单变量线性模型和多变量分析方法。其中后者较为常见,因为无论是一组 SNP 还是全脑体素,它们都不是互相独立的,因而我们需要用多变量分析方法来研究它们之间的关系。例如,并行独立成分分析方法分别提取遗传和影像的独立成分,之后计算遗传和影像独立成分之间的关联^[42]。并行独立成分分析方法也可以结合已知基因功能的先验知识来提高性能^[43]。此外,多变量分析方法还有偏最小二乘法、典型相关分析和减秩回归^[32,44-45]等。

五、国内神经影像遗传学研究现状

国内神经影像遗传学研究虽然刚刚起步,但是发展迅速,其发展经历了由单个中心开展的候选基因型与候选表型的研究^[46],到现在部分研究机构已经在从事小样本的全基因组关联研究^[47-48]。令人鼓舞的是,依托中华医学会放射学分会神经放射学专业委员会,天津医科大学总医院于春水教授牵头设计并实施了由国内 30 家知名高校或医院参与的中国影像遗传学研究计划(imaging genetics in China, CHIMGEN)。该计划拟通过收集大样本汉族健康青年人的遗传、环境、影像与认知数据,阐明遗传和环境因素影响人类高级认知功能的神经机制。目前,该计划已经收集了 5 200 例被试的数据,成为国际上规模最大的几个神经影像遗传学研究数据之一,也是目前国内规模最大的神经影像遗传学数据。

六、神经影像遗传学研究面临的挑战

神经影像遗传学研究面临诸多挑战,包括基因的多效性、基因的上位效应、基因与环境的交互效应、拷贝数目变异及 GWAS 结果的解读等。基因的多效性是指一个基因可能影响多个表型。基因的上位效应是指一个基因的效应受到另一个基因基因型的影响^[24]。几乎所有人类表型均同时受到遗传与环境的调控,研究二者间的交互效应是一个难点^[49]。除了常见遗传变异,还存在拷贝数目变异等效应量较大的少见遗传变异^[50]。通过 GWAS 得到新的结果需要结合基因组数据库、基因表达数据库^[51]、脑数量性状基因座图谱^[52]、血液数量性状基因座图谱^[53]及人脑转录组图谱^[54]等数据,才能解释其可能的生物学功能。

七、神经影像遗传学研究展望

从 2013 年美国、欧盟及日本相继提出脑科学计划以来,中国脑科学计划也呼之欲出^[55]。2015 年以来,美国、中国等国家相继推出了精准医学计划,依据个人遗传信息为癌症及其他疾病患者制定个体化医疗方案^[56]。由于影像遗传学结合了现代基因组技术和脑影像技术,将为这些计划目标的实现提供手段。未来神经影像遗传学研究必将依靠多中心协作组的模式,CHIMGEN 计划是一个良好的开端,未来需要更多的单位和科研与医务人员的参与。随着神经影像遗传学大数据及研究经验的不断积累,必将为认识人类高级行为个体差异的形成机制及神经精神疾病的发病机

制做出重要贡献。

利益冲突 本综述未受到相关设备、材料、药品企业的影响

参 考 文 献

- [1] Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: a review of papers published since its inception[J]. *Alzheimers Dement*, 2013,9 (5): e111-194. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.05.1769.
- [2] Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. 2014 Update of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative: a review of papers published since its inception[J]. *Alzheimers Dement*, 2015,11(6):e1-120. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.11.001.
- [3] Thompson PM, Stein JL, Medland SE, et al. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data[J]. *Brain Imaging Behav*, 2014, 8(2):153-182. DOI: 10.1007/s11682-013-9269-5.
- [4] Schumann G, Loth E, Banaschewski T, et al. The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology[J]. *Mol Psychiatry*, 2010,15 (12):1128-1139. DOI: 10.1038/mp.2010.4.
- [5] Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine[J]. *Int J Epidemiol*, 2008,37 (2): 234-244. DOI: 10.1093/ije/dym276.
- [6] Kuo MD, Gollub J, Sirlin CB, et al. Radiogenomic analysis to identify imaging phenotypes associated with drug response gene expression programs in hepatocellular carcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2007,18 (7):821-831. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.04.031.
- [7] Karlo CA, Di PPL, Chaim J, et al. Radiogenomics of clear cell renal cell carcinoma: associations between CT imaging features and mutations[J]. *Radiology*, 2014,270 (2):464-471. DOI: 10.1148/radiol.13130663.
- [8] Yamamoto S, Maki DD, Korn RL, et al. Radiogenomic analysis of breast cancer using MRI: a preliminary study to define the landscape[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012,199(3): 654-663. DOI: 10.2214/AJR.11.7824.
- [9] Nair VS, Gevaert O, Davidzon G, et al. NF- κ B protein expression associates with (18)F-FDG PET tumor uptake in non-small cell lung cancer: a radiogenomics validation study to understand tumor metabolism[J]. *Lung Cancer*, 2014,83 (2): 189-196. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.11.001.
- [10] Jamshidi N, Diehn M, Bredel M, et al. Illuminating radiogenomic characteristics of glioblastoma multiforme through integration of MR imaging, messenger RNA expression, and DNA copy number variation[J]. *Radiology*, 2014,270(1):1-2. DOI: 10.1148/radiol.13130078.
- [11] Chiesa PA, Cavedo E, Lista S, et al. Revolution of resting-state functional neuroimaging genetics in Alzheimer's disease[J]. *Trends Neurosci*, 2017,40 (8):469-480. DOI: 10.1016/j.tins.2017.06.002.
- [12] Franke B, Stein JL, Ripke S, et al. Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: large-scale proof of concept[J]. *Nat Neurosci*, 2016,19 (3):420-431. DOI: 10.1038/nn.4228.
- [13] Hibar DP, Stein JL, Renteria ME, et al. Common genetic variants influence human subcortical brain structures[J]. *Nature*, 2015,520 (7546):224-229. DOI: 10.1038/nature14101.

- [14] Richiardi J, Altmann A, Milazzo AC, et al. Brain Networks. Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks[J]. *Science*, 2015,348(6240):1241-1244. DOI: 10.1126/science.1255905.
- [15] Glahn DC, Winkler AM, Kochunov P, et al. Genetic control over the resting brain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010,107(3):1223-1228. DOI: 10.1073/pnas.0909969107.
- [16] Chiang MC, Barysheva M, Shattuck DW, et al. Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance[J]. *J Neurosci*, 2009,29(7):2212-2224. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4184-08.2009.
- [17] Scherer SW, Lee C, Birney E, et al. Challenges and standards in integrating surveys of structural variation[J]. *Nat Genet*, 2007,39(7 Suppl):S7-15. DOI: 10.1038/ng2093.
- [18] Bigos KL, Weinberger DR. Imaging genetics--days of future past[J]. *Neuroimage*, 2010,53(3):804-809. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.035.
- [19] Heinz A, Goldman D, Jones DW, et al. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000,22(2):133-139. DOI: 10.1016/S0893-133X(99)00099-8.
- [20] Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2000,343(7):450-456. DOI: 10.1056/NEJM200008173430701.
- [21] Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001,98(12):6917-6922. DOI: 10.1073/pnas.111134598.
- [22] Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala[J]. *Science*, 2002,297(5580):400-403. DOI: 10.1126/science.1071829.
- [23] Meyer-Lindenberg A, Nichols T, Callicott JH, et al. Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function [J]. *Mol Psychiatry*, 2006,11(9):867-877, 797. DOI: 10.1038/sj.mp.4001860.
- [24] Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology[J]. *J Neurosci*, 2004,24(45):10099-10102. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004.
- [25] Potkin SG, Turner JA, Fallon JA, et al. Gene discovery through imaging genetics: identification of two novel genes associated with schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2009,14(4):416-428. DOI: 10.1038/mp.2008.127.
- [26] Huffaker SJ, Chen J, Nicodemus KK, et al. A primate-specific, brain isoform of KCNH2 affects cortical physiology, cognition, neuronal repolarization and risk of schizophrenia[J]. *Nat Med*, 2009,15(5):509-518. DOI: 10.1038/nm.1962.
- [27] Esslinger C, Walter H, Kirsch P, et al. Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant[J]. *Science*, 2009, 324(5927):605. DOI: 10.1126/science.1167768.
- [28] Nicodemus KK, Law AJ, Radulescu E, et al. Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010,67(10):991-1001. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.117.
- [29] Stein JL, Medland SE, Vasquez AA, et al. Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes[J]. *Nat Genet*, 2012,44(5):552-561. DOI: 10.1038/ng.2250.
- [30] Davies G, Marioni RE, Liewald DC, et al. Genome-wide association study of cognitive functions and educational attainment in UK Biobank (N=112 151) [J]. *Mol Psychiatry*, 2016,21(6):758-767. DOI: 10.1038/mp.2016.45.
- [31] Liu J, Calhoun VD. A review of multivariate analyses in imaging genetics[J]. *Front Neuroinform*, 2014,8:29. DOI: 10.3389/fninf.2014.00029.
- [32] Vounou M, Nichols TE, Montana G. Discovering genetic associations with high-dimensional neuroimaging phenotypes: A sparse reduced-rank regression approach[J]. *Neuroimage*, 2010, 53(3):1147-1159. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.002.
- [33] Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005,102(43):15545-15550. DOI: 10.1073/pnas.0506580102.
- [34] Fridley BL, Biernacka JM. Gene set analysis of SNP data: benefits, challenges, and future directions[J]. *Eur J Hum Genet*, 2011,19(8):837-843. DOI: 10.1038/ejhg.2011.57.
- [35] Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Nature*, 2009,460(7256):748-752. DOI: 10.1038/nature08185.
- [36] Pan Q, Hu T, Moore JH. Epistasis, complexity, and multifactor dimensionality reduction[J]. *Methods Mol Biol*, 2013,1019:465-477. DOI: 10.1007/978-1-62703-447-0_22.
- [37] Jombart T, Pontier D, Dufour AB. Genetic markers in the playground of multivariate analysis[J]. *Heredity (Edinb)*, 2009,102(4):330-341. DOI: 10.1038/hdy.2008.130.
- [38] Li Y, Liu B, Hou B, et al. Less efficient information transfer in Cys-allele carriers of DISC1: a brain network study based on diffusion MRI[J]. *Cereb Cortex*, 2013,23(7):1715-1723. DOI: 10.1093/cercor/bhs167.
- [39] Liu B, Fan L, Cui Y, et al. DISC1 Ser704Cys impacts thalamic-prefrontal connectivity[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(1):91-100. DOI: 10.1007/s00429-013-0640-5.
- [40] Zhang X, Yu JT, Li J, et al. Bridging Integrator 1 (BIN1) Genotype Effects on Working Memory, Hippocampal Volume, and Functional Connectivity in Young Healthy Individuals[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015,40(7):1794-1803. DOI: 10.1038/npp.2015.30.
- [41] Zhang N, Liu H, Qin W, et al. APOE and KIBRA Interactions on Brain Functional Connectivity in Healthy Young Adults[J]. *Cereb Cortex*, 2017,27(10):4797-4805. DOI: 10.1093/cercor/bhw276.
- [42] Liu J, Pearlson G, Windemuth A, et al. Combining fMRI and SNP data to investigate connections between brain function and genetics using parallel ICA[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009,30(1):241-255. DOI: 10.1002/hbm.20508.
- [43] Liu J, Ghassemi MM, Michael AM, et al. An ICA with reference approach in identification of genetic variation and associated brain networks[J]. *Front Hum Neurosci*, 2012,6:21. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00021.
- [44] Le FE, Guillemot V, Frouin V, et al. Significant correlation between a set of genetic polymorphisms and a functional brain network revealed by feature selection and sparse Partial Least Squares[J]. *Neuroimage*, 2012,63(1):11-24. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.061.
- [45] Chi EC, Allen GI, Zhou H, et al. Imaging genetics via sparse canonical correlation analysis[J]. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*, 2013,2013:740-743. DOI: 10.1109/ISBI.2013.6556581.

- [46] Yang X, Li J, Liu B, et al. Impact of PICALM and CLU on hippocampal degeneration[J]. Hum Brain Mapp, 2016,37(7): 2419-2430. DOI: 10.1002/hbm.23183.
- [47] Liu B, Zhang X, Cui Y, et al. Polygenic risk for schizophrenia influences cortical gyrification in 2 independent general populations[J]. Schizophr Bull, 2017,43(3):673-680. DOI: 10.1093/schbul/sbw051.
- [48] Wang T, Zhang X, Li A, et al. Polygenic risk for five psychiatric disorders and cross-disorder and disorder-specific neural connectivity in two independent populations[J]. Neuroimage Clin, 2017,14:441-449. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.02.011.
- [49] Hyde LW, Bogdan R, Hariri AR. Understanding risk for psychopathology through imaging gene-environment interactions[J]. Trends Cogn Sci, 2011,15(9):417-427. DOI: 10.1016/j.tics.2011.07.001.
- [50] Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S, et al. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls[J]. Nature, 2014,505(7483):361-366. DOI: 10.1038/nature12818.
- [51] Hawrylycz MJ, Lein ES, Guillozet-Bongaarts AL, et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome[J]. Nature, 2012,489(7416):391-399. DOI: 10.1038/nature11405.
- [52] Ramasamy A, Trabzuni D, Guelfi S, et al. Genetic variability in the regulation of gene expression in ten regions of the human brain[J]. Nat Neurosci, 2014,17(10):1418-1428. DOI: 10.1038/nn.3801.
- [53] Westra HJ, Peters MJ, Esko T, et al. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations[J]. Nat Genet, 2013,45(10):1238-1243. DOI: 10.1038/ng.2756.
- [54] Kang HJ, Kawasawa YI, Cheng F, et al. Spatio-temporal transcriptome of the human brain[J]. Nature, 2011,478(7370): 483-489. DOI: 10.1038/nature10523.
- [55] Poo MM, Du JL, Ip NY, et al. China brain project: basic neuroscience, brain diseases, and brain-inspired computing [J]. Neuron, 2016,92(3):591-596. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.10.050.
- [56] Cyranoski D. China embraces precision medicine on a massive scale[J]. Nature, 2016,529(7584):9-10. DOI: 10.1038/529009a.

(收稿日期:2017-03-14)

(本文编辑:张琳琳)

·读者·作者·编者·

本刊对文题和前言部分的要求

文题和前言是文章的重要组成部分。文题中建议包含研究对象、设备和主要研究目的三要素,使读者可以一目了然地了解研究的主要目的和内容。文题一般以20个以内汉字或英文实词概况为宜,尽量不使用标点。前言一般为300~400个汉字或英文实词,主要概括研究背景,从而引出

研究目的。前言中要进行少量复习文献,并列出适合的参考文献;注明进行研究的原因,从而说明研究的重要性;在前言的最后清晰表述研究的目的或假设。

(本刊编辑部)