

正文：参照以下提纲撰写，要求内容翔实、清晰，层次分明，标题突出。请勿删除或改动下述提纲标题及括号中的文字。

（一）立项依据与研究内容（4000-8000 字）：

1. 项目的立项依据（研究意义、国内外研究现状及发展动态分析，需结合科学研究发展趋势来论述科学意义；或结合国民经济和社会发展中迫切需要解决的关键科技问题来论述其应用前景。附主要参考文献目录）；

1.1 研究意义

基于现代神经影像技术的人脑连接组研究致力于探索大脑的结构和功能连接模式，构建神经单元相互作用的复杂网络，为深入探索大脑内部的工作机理提供全新视角，是当前神经科学领域非常重要的研究课题(Behrens and Sporns, 2012)。越来越多的证据表明，人脑连接组具有许多优化的连接模式和组织结构，对实现高效的信息处理起着关键作用(Bullmore and Sporns, 2009, 2012; Filippi et al., 2013)。然而，对于形成和调控人脑连接组这些组织特点背后的神经生理学基础，目前还尚不明确。人脑是身体中代谢活动最高的器官，消耗约 20%的身体氧气供应和 50%的葡萄糖供应，为复杂的神经信息处理提供能量支持。申请人在前期工作中从大脑能量代谢活动的角度出发，研究了其与大脑功能网络连接模式之间的关联规律，发现两者具有显著的空间相关性 (Liang et al., 2013)，揭示了大脑能量代谢活动为脑功能网络提供了潜在的代谢生理基础，对大脑功能网络组织模式的形成和重组具有重要作用。基于此，本课题将通过调节大脑代谢活动，探索大脑代谢水平的变化对脑功能连接组连接模式的影响规律，以及脑功能连接组的重组机制，进一步深化对脑功能连接组组织结构和能量代谢过程之间关联机制的研究。

本课题拟采用功能磁共振成像技术（functional magnetic resonance imaging, fMRI），通过轻度急性低氧手段调节 50 例正常被试的脑代谢水平，研究 1）在静息和工作记忆任务两种状态下，轻度急性低氧引起的脑代谢水平变化在全脑范围的分布情况；2）在静息和工作记忆任务状态下，轻度急性低氧引起的脑功能网络连接模式的变化，及其与脑代谢水平变化的关联规律；3）脑代谢水平及功能网络连接模式与认知任务表现之间的关系。我们期望通过本研究分析和揭示大脑代谢过程对氧气供应量急性变化的响应机制，探索大脑代谢水平的

变化对脑功能网络连接模式的调控机制和对认知行为加工的影响。这项研究将从一个新的视角为理解脑功能网络组织模式的代谢生理机制提供重要的实验证据，并对加深理解人脑认知加工，以及神经精神疾病中脑功能连接组异常变化的神经机制具有重要的科学意义。

1.2 国内外研究现状分析

1.2.1 基于神经影像的脑功能连接组研究

基于神经影像的人脑功能连接组研究是通过衡量人脑不同处理单元（如体素、脑区等）之间功能活动的同步性（即功能连接），在大尺度水平上构建全脑功能网络，并利用复杂网络理论和方法来解析脑网络内部的拓扑连接模式进而理解人脑信息处理和认知表达的工作机制(Kelly et al., 2012; Sporns et al., 2005)。人脑连接组研究发现，人脑高效的信息处理能力得益于其所具有的一些优化的连接模式和拓扑属性，比如“小世界”(small-world)属性，少量拥有丰富连接的核心脑区(hubs)，核心脑区相互之间紧密联系的富人集团(rich-club)结构等(Bullmore and Sporns, 2009, 2012)。而另一方面，这些拓扑结构的形成和维护需要足够的能量代谢支持，从而使大脑面临着非常高的生理代谢成本(Bullmore and Sporns, 2012; Collin et al., 2014; van den Heuvel et al., 2012; Kaiser et al., 2007)。研究人脑连接模式和能量代谢过程之间的关系对于理解人脑功能连接组的代谢生理基础具有重要指导意义，也是人脑连接组研究领域的一个重要课题(Lord et al., 2013)。

1.2.2 脑连接组和脑能量代谢水平的关系研究

大脑的能量供给主要来源于葡萄糖，而葡萄糖的代谢途径主要包括氧化磷酸化和有氧糖酵解。此外，研究发现局部脑血流(regional cerebral blood flow, rCBF)在静息状态下与葡萄糖代谢率，氧气消耗率及有氧糖酵解都存在着非常紧密的相关关系(Raichle et al., 2001; Vaishnavi et al., 2010)。在任务状态下，rCBF与葡萄糖代谢率会显著增加(Paulson et al., 2010)，而氧代谢率的增加程度相对较小，与rCBF的变化程度保持约1:2的比例关系(Hoge et al., 1999)。因此，除了葡萄糖代谢率和氧气代谢率之外，脑血流量也常常被用来作为测量大脑能量代谢的一个替代指标。

申请人等(Liang et al., 2013)采用多模态功能影像技术首次揭示了大脑网络核心脑区的功能连接强度在静息和任务两种状态下和脑血流量的关联规律，发现脑功能网络的核心节点主要分布于默认网络、脑岛和视觉皮层等区域，并显

示出和 rCBF 显著的空间相关性，且这种关联性受到工作记忆任务难度的调控。此外，脑功能连接强度和 rCBF 两者之间相关的强弱还依赖于大脑功能网络的组织特点。例如，脑血流水平与长距离的功能连接关联性更强；与具有高级认知功能的模块（如默认网络和执行控制网络）的功能连接关联性更强。随后，Tomasi 等(2013)采用 PET 技术测量了静息态下大脑的葡萄糖代谢率，发现了功能连接越高的脑区（如核心脑区），葡萄糖代谢率也越高，进一步证实了脑功能网络连接模式和脑代谢水平之间的关联性。最近，Fulcher 等人(Fulcher and Fornito, 2016)分析了小鼠的脑结构网络连接模式和 17642 个基因的转录偶联模式之间的相关性，发现与非核心脑区之间的连接相比，核心脑区之间的连接强度和基因转录偶联强度的相关性更强，尤其是和那些负责调节 ATP 氧化合成和代谢的基因。这项研究结果为脑网络连接模式和拓扑结构的能量代谢基础提供了基因水平的重要证据。

以上这些研究表明大脑的连接模式和其代谢过程密切相关。这种相关性提示了大脑能量代谢过程的重要性可能不仅仅局限于维持神经组织及其活动的基本需求，大脑代谢活动及其变化还有可能参与和影响大脑的功能网络架构，影响信息的分化和整合，从而进一步引起认知能力和行为的改变(Lord et al., 2013)。**研究大脑代谢活动的变化对脑功能网络连接模式的影响和调控机制**，可以进一步加深对脑功能活动组织结构和能量代谢过程之间的关联规律的理解，厘清能量代谢活动在脑功能网络连接模式的形成和重组过程中的潜在作用。

1.2.3 轻度急性低氧对脑代谢活动和认知行为加工的影响研究

由于氧化代谢是大脑最主要的能量产生形式，因此对大脑氧气供给的严密控制对于代谢和神经活动的正常运行是非常关键的。而氧气供应量的变化，如轻度急性低氧（血氧饱和度>80%），会引起大脑代谢活动的变化以维持能量供给的平衡。

研究发现轻度急性低氧发生时，大脑的全局脑血流量在静息状态下显著增加(Vestergaard et al., 2015; Xu et al., 2012)，这可能反映了大脑以增加血流灌注来弥补血液中降低的氧气供应量的一种代偿机制。Binks 等人(Binks et al., 2008)采用 PET 技术研究了健康被试在实验室低氧环境中 50 个脑区的 rCBF 的变化情况，发现常氧状态下脑血流供应越好的区域在低氧状态下脑血流量的变化越大，提示了急性低氧所引起的脑血流量变化具有空间分布的不一致性。在有任务刺激的状态下，研究发现急性低氧也会影响任务刺激所引起的代谢变化。在被试执

行手指敲击任务或受到视觉刺激时，大脑的局部脑血流量和氧气代谢率的激活强度都会在低氧状态时出现不同程度的减弱(Ho et al., 2008; Tuunanen and Kauppinen, 2006; Tuunanen et al., 2006)，反应了低氧状态可能会使大脑的能量代谢活动在响应任务刺激时受到制约。

轻度急性低氧对认知和行为加工的能力也会有所影响。虽然有研究发现在执行比较初级的任务如手指敲击和视觉刺激任务时，急性缺氧并没有影响被试的任务表现(Tuunanen and Kauppinen, 2006; Tuunanen et al., 2006)；但研究证据显示，急性缺氧会对一系列的高级认知功能造成阶段性的影响，包括注意、决策、学习记忆和工作记忆功能等等 (Noble et al., 1993, Legg et al., 2014)。

综上所述，无论是在静息状态还是任务状态下，轻度急性低氧都会引起大脑能量代谢活动的调节和变化，也会影响认知和行为的加工能力。而另一方面，人体对轻到中度急性低氧的耐受性较高，且急性低氧刺激对脑代谢活动和认知功能的影响都是阶段性的，不会对人体造成长期的生理和认知损伤 (Martin et al., 2013)。因此，借助营造轻度急性低氧环境，可以安全而有效的调控大脑代谢活动。进一步的，以此为切入点，深入研究和探索大脑能量代谢变化对脑功能连接组组织结构的影响规律。然而，迄今为止，相关方面的报道还非常有限。Nasiriavanakia 等人 (Nasiriavanaki et al., 2014)采用光声成像技术研究了小鼠静息状态下的功能连接，发现多个脑区之间的功能连接会随着交替变化的低氧和高氧环境出现显著的减弱和增强，提示了氧气供应量的急性变化会影响大脑多个解剖或功能脑区之间的功能连接。然而类似的研究在人脑功能网络中还尚未见报道。因此，急性低氧引起的脑代谢活动变化如何影响和调控人脑功能网络的连接模式和组织结构，仍然是一个亟待解决的重要问题。

本研究的重要研究路线是利用轻度急性低氧手段干扰大脑在静息和认知任务状态下的能量代谢过程，并结合多模态功能磁共振成像技术和复杂网络理论，观察和分析局部脑血流量和脑功能连接组拓扑结构的变化，探索两者之间的关联规律及其与认知能力的关系。通过这些研究，我们期望建立利用轻度急性低氧调控大脑代谢活动的技术手段，并以此揭示人脑功能网络连接模式和拓扑结构的生理代谢基础，加深理解人脑内部的工作机制，对研究和理解代谢相关的神经疾病（如创伤性脑损伤或脑缺血等）的病理机制、诊断及治疗策略也具有重要的指导意义。

参考文献

- Behrens, T., Sporns, O., 2012. Human connectomics. *Current opinion in neurobiology* 22, 144–53.
- Binks, A.P., Cunningham, V.J., Adams, L., Banzett, R.B., 2008. Gray matter blood flow change is unevenly distributed during moderate isocapnic hypoxia in humans. *J. Appl. Physiol.* 104, 212–7.
- Bullmore, E., Sporns, O., 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 186–198.
- Bullmore, E., Sporns, O., 2012. The economy of brain network organization. *Nature Reviews Neuroscience* 13, 336–349.
- Collin, G., Sporns, O., Mandl, R., Heuvel, M. van den, 2014. Structural and Functional Aspects Relating to Cost and Benefit of Rich Club Organization in the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex* 24, 2258–2267.
- Filippi, M., Heuvel, M.P. van den, Fornito, A., He, Y., Hulshoff Pol, H.E., Agosta, F., Comi, G., Rocca, M.A., 2013. Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. *Lancet Neurol* 12, 1189–99.
- Fox, P.T., Raichle, M.E., Mintun, M.A., Dence, C., 1988. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241, 462–4.
- Fulcher, B.D., Fornito, A., 2016. A transcriptional signature of hub connectivity in the mouse connectome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*
- Heuvel, M. van den, Kahn, R., Goñi, J., Sporns, O., 2012. High-cost, high-capacity backbone for global brain communication. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, 11372–11377.
- Ho, Y.-C.L.C., Vidyasagar, R., Shen, Y., Balanos, G.M., Golay, X., Kauppinen, R.A., 2008. The BOLD response and vascular reactivity during visual stimulation in the presence of hypoxic hypoxia. *Neuroimage* 41, 179–88.
- Hoge, R.D., Atkinson, J., Gill, B., Crelier, G.R., Marrett, S., Pike, G.B., 1999. Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96, 9403–8.
- Kaiser, M., Martin, R., Andras, P., Young, M., 2007. Simulation of robustness against lesions of cortical networks. *arXiv* 25, 3185–3192.
- Kelly, C., Biswal, B.B., Craddock, R.C., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2012. Characterizing variation in the functional connectome: promise and pitfalls. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 16, 181–8.
- Legg, S., Hill, S., Gilbey, A., Raman, A., 2014. Effect of Mild Hypoxia on Working Memory, Complex Logical Reasoning, and Risk Judgment. *Int. J. Aviat. Psychol.* 24, 126–140.
- Liang, X., Zou, Q., He, Y., Yang, Y., 2013. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 1929–34.
- Lord, L.-D.D., Expert, P., Huckins, J.F., Turkheimer, F.E., 2013. Cerebral energy metabolism and the brain's functional network architecture: an integrative review. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 33, 1347–54.
- Martin, D.S., Grocott M.P., 2013. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Critical care medicine.* 41, 423–432.
- Nasiravanaki, M., Xia, J., Wan, H., Bauer, A.Q., Culver, J.P., Wang, L.V., 2014. High-resolution photoacoustic tomography of resting-state functional connectivity in the mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111, 21–6.

Noble, J., Jones, J.G., Davis, E.J., 1993. Cognitive function during moderate hypoxaemia. *Anaesth Intensive Care*. 21, 180-4.

Paulson, O.B., Hasselbalch, S.G., Rostrup, E., Knudsen, G.M., Pelligrino, D., 2010. Cerebral blood flow response to functional activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 30, 2–14.

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 676–82.

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

Tomasi, D., Wang, G.-J.J., Volkow, N.D., 2013. Energetic cost of brain functional connectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 13642–7.

Tuunainen, P.I., Kauppinen, R.A., 2006. Effects of oxygen saturation on BOLD and arterial spin labelling perfusion fMRI signals studied in a motor activation task. *Neuroimage* 30, 102–9.

Tuunainen, P.I., Murray, I.J., Parry, N.R., Kauppinen, R.A., 2006. Heterogeneous oxygen extraction in the visual cortex during activation in mild hypoxic hypoxia revealed by quantitative functional magnetic resonance imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 26, 263–273.

Vaishnavi, S.N., Vlassenko, A.G., Rundle, M.M., Snyder, A.Z., Mintun, M.A., Raichle, M.E., 2010. Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 17757–62.

Vestergaard, M.B., Lindberg, U., Aachmann-Andersen, N.J., Lisbjerg, K., Christensen, S.J.J., Law, I., Rasmussen, P., Olsen, N.V., Larsson, H.B., 2015. Acute hypoxia increases the cerebral metabolic rate - a magnetic resonance imaging study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*

Xu, F., Liu, P., Pascual, J.M., Xiao, G., Lu, H., 2012. Effect of hypoxia and hyperoxia on cerebral blood flow, blood oxygenation, and oxidative metabolism. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 32, 1909–18.

2. 项目的研究内容、研究目标，以及拟解决的关键科学问题 (此部分为重点阐述内容);

2.1 研究内容

本项目拟围绕”大脑能量代谢变化对人脑功能连接组的影响规律”的科学问题，研究以下三个方面的内容：（1）轻度急性低氧在静息和任务状态下对大脑代谢水平的调控作用；（2）在静息和认知任务状态下大脑代谢水平的变化对人脑功能网络连接模式和拓扑结构的影响规律；（3）大脑代谢水平和脑功能网络连接模式与认知能力的关系。

（1）轻度急性低氧在静息和任务状态下对大脑代谢水平的调控作用

为了研究大脑代谢变化对人脑功能网络的影响规律，首要的问题是如何对大脑代谢活动进行调控以引起其变化。如前所述，在本项目中，我们将利用轻度急性低氧作为调控大脑代谢活动的手段，采用动脉自旋标记(Arterial Spin Labeling, ASL)功能磁共振成像技术观测局部脑血流量，在前人研究的基础上，进一步深入的探索急性低氧所引起的大脑代谢变化，尤其是在静息状态和认知任务负载下，大脑不同解剖和功能结构的代谢过程对急性低氧不同的响应机制，为后续研究奠定基础。

（2）在静息和认知任务状态下大脑代谢水平的变化对人脑功能网络连接模式和拓扑结构的影响规律

基于脑功能网络组织结构和能量代谢的紧密关系，我们推测脑功能网络拓扑组织的变化和重组会受到大脑代谢水平的调控，例如，在低氧状态下，脑血流量代偿充分的系统和脑区，其功能连接模式可能会得到保护，不会出现明显的失连接现象。为了研究这部分内容，首先我们将从全脑网络、功能系统和局部脑区三个层面系统描述脑功能网络拓扑组织结构，包括网络效率、模块化结构、节点中心度及富人集团结构等，然后对各拓扑属性变化和脑血流量变化的关系进行分析，探索大脑代谢变化对脑功能网络组织结构的影响规律。

（3）大脑代谢水平和功能网络连接模式与认知功能的关系

以往的研究表明轻度低氧状态下高级认知能力会受到阶段性的损伤，但这种认知损伤和大脑代谢水平及功能网络连接模式变化之间存在怎样的关系，目前还尚无报道。本研究中，我们将采用 N-back 工作记忆任务，评价在不同任务负载下，低氧状态所引起的行为学表现异常，然后分析其与大脑代谢水平及功能网络连接模式变化的相关性，阐明代谢水平和功能网络连接模式与认知功能

的关系。

2.2 研究目标

- (1) 建立利用急性低氧调控大脑代谢活动的技术手段
- (2) 揭示静息和认知任务两种状态下，大脑代谢水平的变化对人脑功能网络连接模式和拓扑结构的影响规律
- (3) 揭示脑代谢水平和功能网络连接模式与认知能力的关系

2.3 拟解决的关键问题

(1) 大脑代谢水平的变化如何影响和调控人脑功能网络组织结构，是本项目拟解决的关键问题之一。

解决方案：以低氧状态引起大脑代谢水平变化，并以常氧状态为对照，利用 ASL 和血氧水平依赖性(Blood oxygen-level dependent, BOLD)fMRI 技术，结合复杂脑网络分析方法，全面比较低氧和常氧状态下脑功能网络拓扑属性的差异，并分析其与脑代谢水平—脑血流量变化的关系，以探索大脑代谢水平变化对人脑功能网络组织结构的影响规律。

(2) 大脑代谢水平以及人脑功能连接组组织结构的变化和认知行为加工能力之间具有怎样的对应关系，是本项目拟解决的关键问题之二。

解决方案：采用工作记忆任务，比较常氧和低氧状态下任务表现的差异，并分析其与代谢变化及脑功能连接组各拓扑属性变化的关系。

3. 拟采取的研究方案及可行性分析（包括研究方法、技术路线、实验手段、关键技术等说明）；

3.1 拟采取的技术路线

为了研究大脑代谢水平变化对脑功能网络拓扑组织的的影响规律，本研究将在常氧和轻度急性低氧状态下，采集 50 例健康被试处于静息和执行工作记忆任务时的 ASL 和 BOLD fMRI 数据，分别用于分析被试的脑血流量变化和脑功能网络属性变化。本研究的技术路线如图 1 所示。

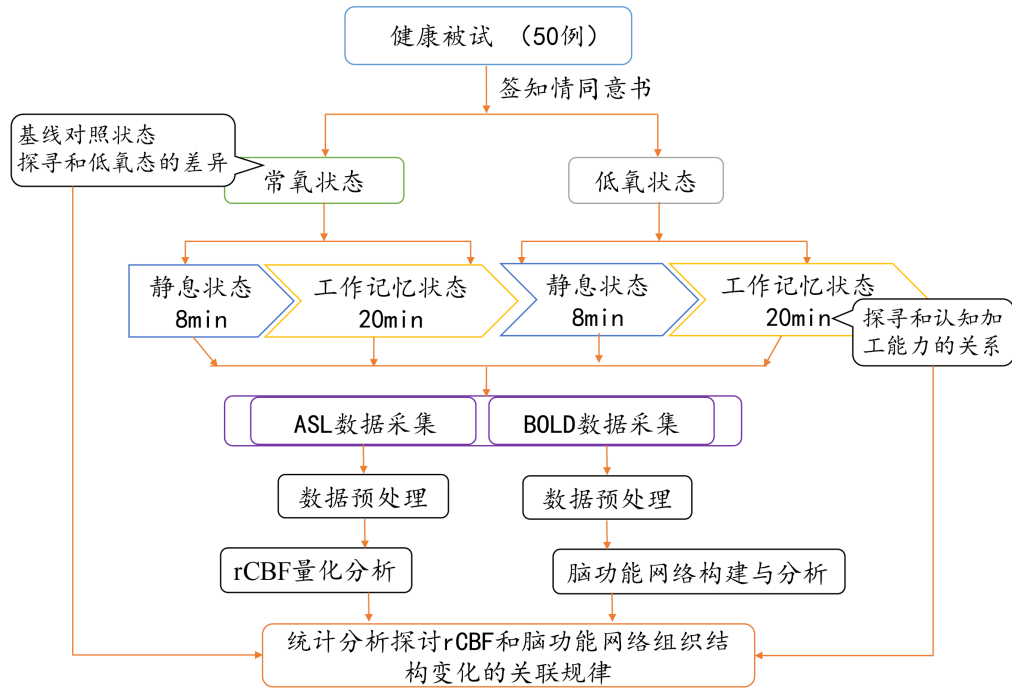


图 1. 本项目拟采取的技术路线图

3.2 拟采取的研究方案

3.2.1 受试者征集

本研究将招募 50 名健康被试(年龄区间:20 - 40 岁, 男女各半)。所有被试都将经过筛选以以确保他们没有神经/精神疾病史或滥用药物。本项目由哈尔滨工业大学伦理委员会批准(见附件)。

3.2.2 实验设计

在磁共振数据扫描过程中, 被试将由人工呼吸机气袋供气进行呼吸以控制氧气供给状态。被试将首先接入正常室内空气(氧含量约为 21%)作为实验中的常氧对照状态。然后接入 14%氮氧混合气体(氧气 14%, 氮气 86%), 模拟急性低氧状态。该氧气含量一般会引起被试轻度缺氧, 不会对被试造成不可恢复的不良反应, 是构建脑低氧环境的常用方法(e.g., Shen et al., 2012, Ho et al., 2008, Tuunanen et al., 2006)。为了研究不同任务负载下的大脑代谢水平和功能网络连接模式的变化, 在常氧和低氧状态下, 被试将从静息态开始, 然后进行 N-back 工作记忆任务态的磁共振扫描。扫描时会随机安排被试的 ASL 和 BOLD fMRI 的扫描顺序, 以实现不同序列间的平衡(counter balance)。扫描过程中使用脉搏血氧仪持续监测被试的血氧饱和度和脉搏。

N-back 工作记忆任务采用组块(block)设计, 共包含 4 个任务状态: 0-back, 1-back, 2-back、3-back。在 0-back 状态下, 任务开始前屏幕上会出现指导语

(press for D), 提示当屏幕上出现字母 D(或 d)时, 被试做出按键反应。在其他三个任务态下, 指导语会提示“N back”(其中 $N = 1, 2, 3$), 当当前屏幕上显示的字母与第 N 个之前显示的字母相同时, 受试者做出按键反应。该任务需要约 20 分钟, 包含 4 个重复过程, 每个过程持续 4 分 24 秒, 会首先呈现注视点 8 秒, 之后是 0-back 组块和随机呈现的 1-back, 2-back 和 3-back 组块, 最后会再次呈现注视点 8 秒。每个组块持续 62 秒, 包含 2 秒中的指导语提示任务难度, 以及 30 个连续的单个字母刺激试列(每个试列持续 500 毫秒, 试列间隔 1500 毫秒)。实验将应用 E-Prime (Psychology Software Tools, Inc.)编程来呈现视觉刺激并收集被试的行为反应数据。

3.2.3 磁共振数据采集

磁共振扫描将在哈尔滨医科大学附属第二医院磁共振成像诊断科进行, 采用飞利浦 Achieva 3.0T 磁共振扫描系统。具体扫描参数如下。

结构磁共振图像: 3D T1-weighted MPRAGE T1 加权序列, 矢状位扫描, 160 层, $TR/TE=2500/4.38ms$, 层厚 1mm, $FOV=220mm \times 220mm$, 成像矩阵 $=220 \times 220$, 面内分辨率 $=1mm \times 1mm$, $FA=7$ 度。

BOLD 功能磁共振图像: EPI 序列, 轴状位扫描, 40 层, $TR/TE=2000/27ms$, 层厚 4mm, 层间无间隔, $FOV=220mm \times 220mm$, $matrix=64 \times 64$, 面内分辨率 $=3.44mm \times 3.44mm$, $FA=77$ 度。

ASL 功能磁共振图像: 伪连续动脉自旋标记法(pCASL), 利用梯度回波 EPI 序列间隔的采集控制像和标记像, 采集参数为: $TR/TE=4500/21ms$, 20 层, 层厚 5mm, 层间距 1mm, $FOV=220mm \times 220mm$, $matrix=64 \times 64$, 面内分辨率 $=3.44mm \times 3.44mm$, $FA=90$ 度, 标记时间 = 1.6s, 标记起始时间 = 80mm, 标记后延迟 = 1.2s, 双极梯度 = 9 sec/mm²。

3.2.4 磁共振数据处理和分析

(1) 轻度急性低氧对大脑代谢水平的调控作用分析

ASL 图像处理和分析: 采用 AFNI 软件包对 ASL 图像进行预处理, 包括头动矫正和空间平滑和空间配准等。然后通过将标记像和控制像进行相减, 利用 one-compartment 模型得到个体层面的 rCBF 量化图像。对于工作记忆任务状态, 我们将先提取不同任务负载下(0-back, 1-back, 2-back 和 3-back)的 ASL 数据, 然后分别估计 rCBF 的量化图像。ASL 数据的处理和分析方法已经在申请人发表的论文中使用(Liang et al., PNAS 2013)。

统计分析：首先对常氧和低氧状态下静息和各个任务态的 rCBF 结果分别进行分析（单样本 t 检验），以确定脑血流量在各个状态下的分布模式。然后，对于静息态数据，采用配对 t-检验比较急性低氧和常氧态之间 rCBF 的差异；对于工作记忆态数据，采用两因素重复测量方差分析方法，检验任务负载和氧气供应量对 rCBF 的主效应，以及两者之间的交互效应。并在此基础上，通过 post hoc 配对 t 检验分析在不同任务负载情况下，低氧状态对局部脑血流量的影响差异。

（2）大脑代谢水平的变化对人脑功能网络组织结构的影响规律分析

BOLD 图像处理：使用 AFNI 软件包对 BOLD 功能像进行数据预处理，包括层间时间差校正，头动校正，带通时间滤波(0.01-0.1Hz)，空间平滑(FWHM=6mm)及配准。最后，利用多元线性回归模型去除头动参数，白质和脑脊液信号的影响。

脑功能网络构建和分析：以体素为网络节点，采用皮尔森相关方法度量任意两节点的时间序列的相关性得到功能连接，得到每个被试的脑功能连接矩阵。然后对功能连接矩阵进行稀疏化处理得到脑功能网络。最后，计算个体水平的脑功能网络的全局及局部网络属性，包括“小世界”特性、模块化结构，节点的中心度及富人结构等。

关于 BOLD 图像预处理方法、脑网络构建和分析方法，已经在申请人发表的论文中多次使用(Liang et al., PLoS ONE 2012; Liang et al., Cereb Cortex 2015; Liang et al., J Neurosci 2015)。

统计分析：首先对常氧状态和低氧状态下静息和各个任务态的脑功能网络的拓扑属性结果分别进行分析（单样本 t 检验），以确定各个状态下的脑功能网络的组织模式。然后，对于静息态数据，采用配对 t-检验比较急性低氧和常氧态之间脑功能网络各个拓扑属性的差异；对于工作记忆态数据，采用两因素重复测量方差分析方法，检验任务负载和氧气供应量对功能网络各拓扑属性的主效应，以及两者之间的交互效应。并在此基础上，通过 post hoc 配对 t 检验分析在不同任务负载情况下，低氧状态对功能网络各拓扑属性的影响差异。

通过相关性分析比较脑功能网络各拓扑属性和 rCBF 水平变化之间的关系，以研究脑代谢变化对脑功能网络的影响规律。相关方法已经部分发表在申请人的论文中(Liang et al., PNAS 2013)

（3）大脑代谢水平和功能网络连接模式与认知能力的关系

首先通过两因素重复测量方差分析和 post hoc 配对 t 检验，确定在不同任务负载情况下，低氧状态对工作记忆任务行为表现的影响差异。然后分析低氧状态引起的工作记忆任务表现变化和rCBF及脑功能网络各组织特性的相关性，以确立三者之间的相关关系。

3.2 可行性分析

研究理论的充分性：本课题的设计充分考虑了申请人既往的研究基础，并对国内外的相关研究进行了深入的文献调研，具有可行的理论基础。人脑功能网络具有许多优化的组织特点，而研究这些组织特点背后的生理基础，可以帮助我们进一步探索和理解人脑功能活动的发生、发展规律和机制。最近的研究表明，脑网络的一些组织模式和脑代谢活动水平之间存在显著的相关关系。因此，我们推测，脑代谢活动在脑网络拓扑结构的形成和重组过程中具有潜在的重要作用。而通过调节脑代谢活动，可以利于观察和研究脑代谢水平变化对脑功能网络拓扑组织的调控作用和规律，揭示脑功能网络的代谢生理基础。

研究方案可行：本研究主要利用轻度急性低氧刺激调节大脑的能量代谢活动，同时采用多模态 MRI 技术采集受试者在静息和工作记忆任务态时的功能影像数据，实验手段先进且安全有效。首先，受试者通过吸入 14%氮氧混合气体模拟轻度急性低氧状态。该方法不会对被试造成不可恢复的不良反应，是构建脑低氧环境的常用手段，已被广泛应用于脑功能研究中。其次，静息态 fMRI 不需要任何任务刺激，可以揭示大脑自发神经活动的规律特点，是一种探测脑功能的操作简单、可重复性较高的新手段。最后，以往的研究证实，工作记忆是被试在轻度急性低氧状态下受到影响的高级认知功能之一。因此，扫描中所采用的工作记忆任务可以有效的帮助探索低氧刺激影响认知功能的神经机制。

实验条件及人员配备可靠：本项目所有的影像学数据均在哈尔滨医科大学附属第二医院磁共振影像诊断科进行采集。该科室拥有先进的飞利浦 Achieva 3.0T 磁共振扫描仪，并配有完备的扫描序列，可以顺利完成本课题所需要的数据采集。本项目的主要申请人梁夏近年来主要从事基于神经影像的复杂脑网络的方法学和在认知神经科学中的应用研究，在国际期刊已发表多篇高质量的研究论文(参见“申请人简介”部分)，为本项目的实施提供了重要的理论和方法学积累。项目组的其他成员具有数学、信息科学以及医学背景，熟练掌握脑功能影像数据采集和分析以及复杂脑功能网络分析技术，保证影像数据采集和分析处理的可行性。

4. 本项目的特色与创新之处;

4.1 本项目的特色

本项目的特色是利用轻度急性低氧调控脑代谢水平的变化，分别在静息和工作记忆任务态下，结合 ASL 和 BOLD 功能磁共振成像技术以及复杂网络分析方法研究脑代谢水平的变化对脑功能连接组组织结构的影响规律，探讨脑功能连接组的代谢生理基础和重组机制，目前类似的研究尚未见报道。

4.2 本项目的创新之处

理论创新：申请人最近的研究工作发现，大脑功能网络的组织模式和大脑的能量代谢水平高度相关，揭示了人脑连接组的生理代谢基础（*Liang et al., PNAS 2013*）。在本项目中，我们将进一步研究大脑代谢活动的变化对脑功能网络连接模式的影响规律，以阐明大脑能量代谢活动在脑功能网络架构和重塑中的作用机制，从理论上进一步完善对脑功能网络组织模式的生理代谢基础的理解。

方法创新：如果本项目得以顺利实施，我们将建立一套调节脑能量代谢活动的方法，以应用于脑功能网络生理代谢基础的研究中。该研究框架和思路还可以被推广到神经精神疾病的脑网络研究中，以期发现基于脑网络特征的影像学标记和其潜在的生理代谢基础，为神经精神疾病的病理机制的理解，诊断和治疗评价做出贡献。

5. 年度研究计划及预期研究结果（包括拟组织的重要学术交流活动、国际合作与交流计划等）。

5.1 年度研究计划

计划用四年时间完成本项目的研究，具体安排如下：

2017 年 1 月-2017 年 12 月：征集健康年轻被试，完成该实验全部影像学数据采集工作。

2018 年 1 月-2018 年 12 月：完成该实验的 ASL 数据分析工作。基于 ASL 数据分析在静息和任务状态下，急性低氧对脑血流量的影响模式，完成高质量论文 1-2 篇，争取发表在 SCI 影响因子 5 以上的国际期刊上。在此期间，参加国际学术会议并报告我们的研究结果。

2019 年 1 月-2019 年 12 月：完成该实验静息部分的 BOLD 数据分析工作，包括数据预处理和脑功能网络构建和分析。研究急性低氧对静息状态下的脑功能网络组织特点的影响模式，并结合 ASL 的研究结果分析其于 rCBF 变化的关

系。基于这些工作内容，完成高质量论文 2-3 篇，争取发表在 SCI 影响因子 5 以上的国际期刊上。在此期间，参加国际学术会议并报告我们的研究成果。

2020 年 1 月-2020 年 12 月：完成该实验工作记忆任务部分的 BOLD 数据分析工作，包括数据预处理和脑功能网络构建和分析。研究急性低氧对工作记忆任务状态下的脑功能网络组织特点的影响模式，并结合 ASL 的研究结果分析其于 rCBF 变化的关系。基于这些工作内容，完成高质量论文 2-3 篇，争取发表在 SCI 影响因子 5 以上的国际期刊上。全面总结整体实验结果，汇总整体研究成果，撰写结题报告，对试验中发现的新的科学问题展开后续研究。

5.2 预期研究成果

通过本项目的开展，可以形成和培养一个稳定的、多学科交叉的研究团队。研究成果将以论文形式在国内外一流杂志和国际学术会议上发表，预计在 SCI 收录的学术期刊上发表论文 5-8 篇，其中影响因子 5 分以上 3-5 篇。

（二）研究基础与工作条件

1. 研究基础（与本项目相关的研究工作积累和已取得的研究工作成绩）；

主要申请人梁夏近年来一直从事基于多模态神经影像的脑网络方法学及在认知科学中的应用的研究工作，已经在基于磁共振影像的脑功能网络计算理论和方法学及应用方面做出了一系列的研究工作。最近五年在本领域国际期刊发表 SCI 全文论文 11 篇（其中影响因子 5 以上的 6 篇）。与本项目直接相关的研究论文已经以全文形式被本领域的权威期刊，如 PNAS, Journal of Neuroscience, Cerebral Cortex 等发表。发表的论文已经被国际权威刊物多次正面引用。这些都表明了申请人在复杂脑网络这个新兴的神经科学研究领域，已经取得了重要的研究成果并得到了国际权威同行的认可。

此外，与本项目有关的工作也已经取得了重要进展，现分别介绍如下：

（1）**系统评价了脑功能网络构建和分析策略的重测可靠性：**人脑连接组学为理解人脑信息处理和神经精神疾病的病理生理机制开辟了新的途径，已经成为认知神经科学领域一个重要的研究方向。然而，人脑功能网络的拓扑指标的重测信度各不相同并受到诸多因素影响，如数据预处理、网络构建方法等。因此，评价人脑网络指标的重测信度对人脑连接组学研究至关重要。申请人等系统评价了不同的脑连接度量和图像预处理策略对静息态脑功能网络的影响，发现无论脑网络的全局还是局部拓扑属性都会受到连接度量、全脑平均信号和滤波频段的影响。重测可靠性分析发现，在频段 0.027-0.073 Hz 内，基于未去除全脑信号和皮尔森相关构建的脑功能网络重测可靠性最高(图 2-3)。这些结果为连接度量和预处理方式的选择对脑功能网络的局部和全局拓扑属性的影响提供了直接的定量的证据，也为本研究项目如何选择可靠的脑网络构建和分析策略提供了重要的方法学指导（*Liang et al., PLoS ONE 2012*）。

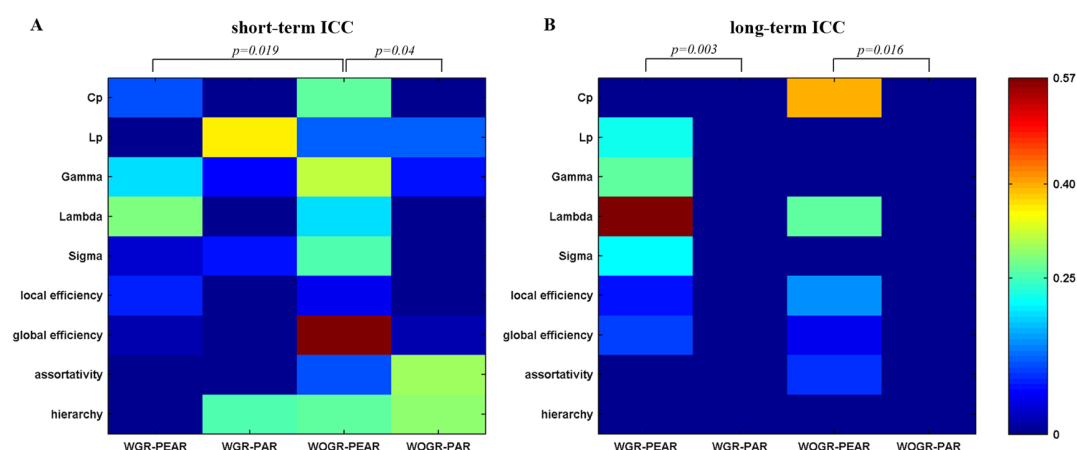


图 2. 脑功能网络全局拓扑属性的重测可靠性

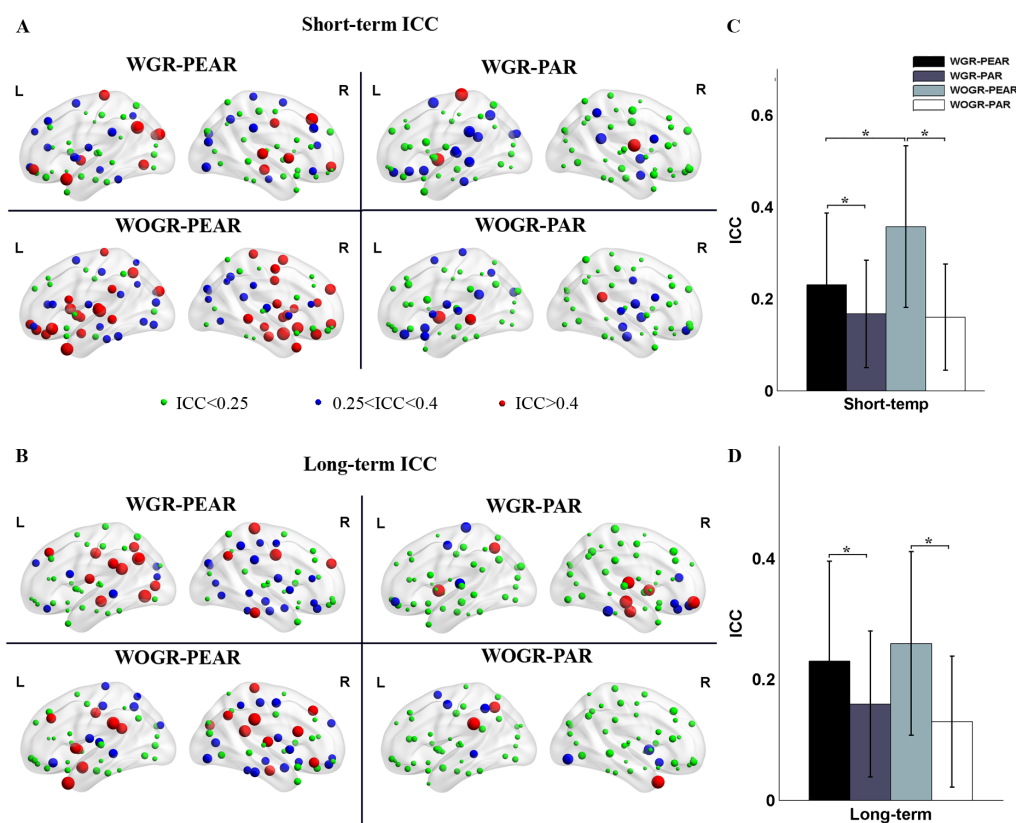


图 3. 脑功能网络节点度的重测可靠性

(PLoS ONE 2012; 7(3): e32766)

(2) 采用多模态功能磁共振影像数据揭示了脑功能连接组的代谢生理基础：多模态神经影像研究表明脑网络所具有的优化的拓扑结构对于其实现低成本的高效信息传输起着关键作用，揭示其潜在的生理基础对于理解这些拓扑结构物质基础具有非常重要的指导意义。申请人等采用多模态功能磁共振影像技术研究了大脑功能网络的连通性和脑血流水平之间的关系，发现脑功能网络的

节点连接强度和 rCBF 具有显著的空间相关性，而且在默认和执行控制网络中表现出比视觉和感觉运动网络中更高的空间相关性（图 4）。更进一步，当被试在执行工作记忆任务时，脑功能网络的节点连接强度和 rCBF 的相关性，尤其是在执行控制网络中随着任务强度的增加而显著增强（图 5）。这些研究结果首次发现了人脑功能网络中枢节点的连接强度与局部脑血流量的关联规律，揭示了人脑连接组的生理基础，也为本项目深入研究脑代谢水平变化对脑功能网络组织结构的影响规律提供了重要的研究思路和工作基础（*Liang et al.,PNAS 2013*）。

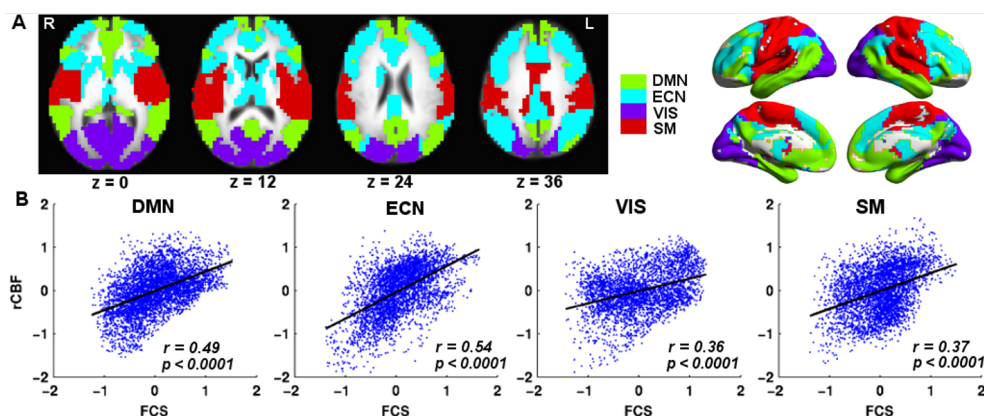


图 4. 脑功能网络与局部脑血流的关系。在默认网络和执行控制系统中局部脑区的功能连接强度与局部脑血流量高度相关。

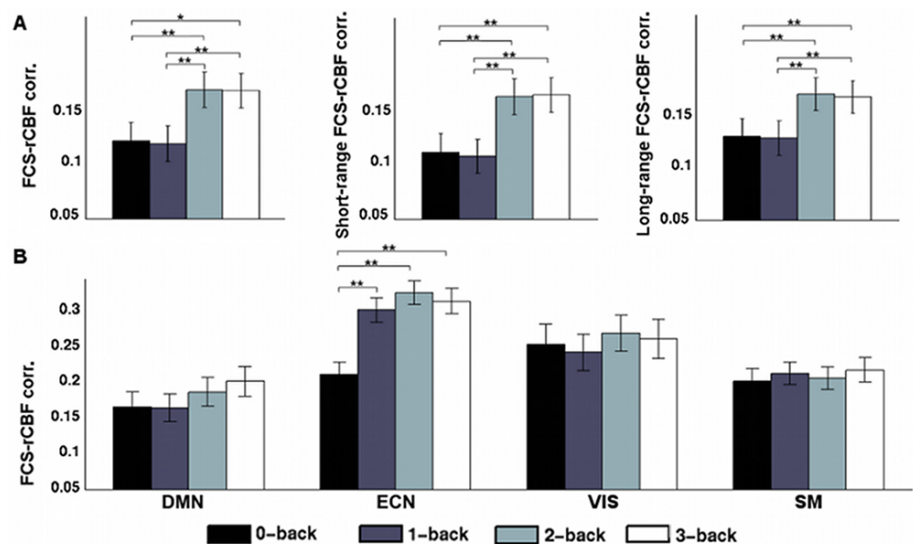


图 5. 工作记忆任务负载对脑功能网络连接和局部脑血流量关系的调控。随着工作记忆负载的增强，执行控制系统内局部脑区功能连接强度和局部脑血流量之间的相关性越强。

（PNAS 2013; 10:1929-1934）

(3) 系统研究了工作记忆任务对脑功能网络拓扑结构的调制：静息态脑功能网络研究已经揭示了大脑具有很多重要的拓扑性质，然而，这些拓扑结构在任务状态下是否依然存在，以及是否受任务负载变化的调控仍然是脑功能连接组研究中尚待解决的一个重要问题。申请人等研究了工作记忆任务负载强度对脑功能网络拓扑结构的调控模式，发现在工作记忆任务状态下，大脑功能网络也具有模块化结构，但任务负载的增加会显著的调控默认网络和执行控制网络模块内和模块间的连接强度（图 6）。此外，我们还发现，在高任务负载下(3-back)，模块间总连接的变化与行为表现之间呈现出显著的正相关关系，这为理解大脑在复杂认知任务状态下的工作机制提供了新见解。这些前期的工作为本项目探索工作记忆状态下脑功能网络和代谢变化的关系提供了重要的研究思路和方法学基础 (Liang *et al.*, *Cereb Cortex* 2015)。

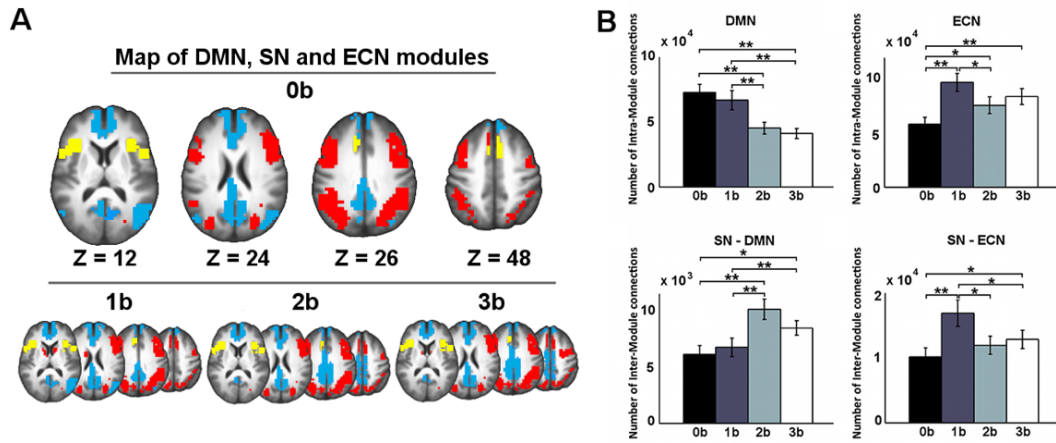


图 6. (A) 工作记忆任务下脑功能网络的模块化结构。(B)工作记忆负载对模块内部和模块之间的功能连接模式的影响。

(Cerebral Cortex 2015; doi: 10.1093/cercor/bhu316)

2. 工作条件（包括已具备的实验条件，尚缺少的实验条件和拟解决的途径，包括利用国家实验室、国家重点实验室和部门重点实验室等研究基地的计划与落实情况）；

本项目将以哈尔滨工业大学“空间基础科学研究中心”为依托，在该实验室完成实验设计和数据处理工作。该实验室是国家重大科技基础设施项目“空间环境地面模拟设施”的重要试验基地，整合了哈尔滨工业大学各个学科，包括空间科学、信息科学和生命科学等领域的优势力量，以探索在空间环境下人类活动

所引发的新现象和新规律。实验室在建的生命科学研究系统正在计划购入磁共振扫描仪和正电子断层扫描仪等设备，如果购置过程顺利，将为本项目的实施提供新的成像硬件和设备保障。此外，本项目合作单位为哈尔滨医科大学附属第二医院，该院磁共振成像诊断科拥有 6 台世界先进的磁共振成像仪器，并且具备完善的检查序列，及强大的后期图像处理软件。本项目所有的影像学数据均在哈尔滨医科大学附属第二医院影像科的飞利浦 Achieva 3.0T TX 机器上获取。该机器是业内最先进最高端的磁共振成像系统之一，保证高质量的脑部图像扫描和充足的实验时间。最后，美国国立健康研究院高级研究员 Yihong Yang 教授将作为研究顾问，为本项目中的影像学数据采集和质量控制提供持续的指导。

3. 正在承担的与本项目相关的科研项目情况（申请人和项目组主要参与者正在承担的与本项目相关的科研项目情况，包括国家自然科学基金的项目和国家其他科技计划项目，要注明项目的名称和编号、经费来源、起止年月、与本项目的关系及负责的内容等）；

无。

4. 完成国家自然科学基金项目情况（对申请人负责的前一个已结题科学基金项目（项目名称及批准号）完成情况、后续研究进展及与本申请项目的关系加以详细说明。另附该已结题项目研究工作总结摘要（限 500 字）和相关成果的详细目录）。

无。

（三）其他需要说明的问题

1. 申请人同年申请不同类型的国家自然科学基金项目情况（列明同年申请的其他项目的项目类型、项目名称信息，并说明与本项目之间的区别与联系）。

无。

2. 具有高级专业技术职务（职称）的申请人或者主要参与者是否存在同年申请或者参与申请国家自然科学基金项目的单位不一致的情况；如存在上述情况，列明所涉及人员的姓名，申请或参与申请的其他项目的项目类型、项目名称、单位名称、上述人员在该项目中是申请人还是参与者，并说明单位不一致原因。

无。

3. 具有高级专业技术职务（职称）的申请人或者主要参与者是否存在与正在承担的国家自然科学基金项目的单位不一致的情况；如存在上述情况，列明所涉及人员的姓名，正在承担项目的批准号、项目类型、项目名称、单位名称、起止年月，并说明单位不一致原因。

无。

4. 其他。

无。