

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2022.04.016

医学信号处理与医学仪器

## 血流动力学响应函数在脑疾病中的研究进展

卢梁<sup>1</sup>, 曾晓天<sup>1</sup>, 董国昭<sup>2</sup>, 宋泽雨<sup>2</sup>, 唐晓英<sup>1</sup>

1. 北京理工大学生命学院, 北京 100081; 2. 北京理工大学医学技术学院, 北京 100081

**【摘要】**血流动力学响应函数(HRF)是神经活动和功能磁共振成像(fMRI)之间的数学传递函数,与神经血管生理相关,其中携带着很多与脑功能和脑疾病病理相关的信息,而这些信息是不能用传统的fMRI分析得到的。本研究主要对HRF的研究进展进行综述,对fMRI和HRF进行介绍分析,重点介绍HRF的3个参数,即响应高度、到达峰值时间和半高全宽,随后介绍了一种反卷积估计HRF参数的方法,并对近年来HRF与脑疾病病理相关的研究现状进行总结。HRF与强迫症、自闭症谱系障碍、创伤后应激障碍和脑损伤等脑疾病的病理相关,对HRF进行建模和参数提取可以得到更多潜在的神经病理信息。HRF分析可以作为脑疾病病理研究的窗口,为传统的fMRI分析提供新的研究视角和方法。

**【关键词】**血流动力学响应函数;功能磁共振成像;脑疾病;综述

**【中图分类号】**R318

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2022)04-0479-05

## Advances in hemodynamic response function in brain disease research

LU Liang<sup>1</sup>, ZENG Xiaotian<sup>1</sup>, DONG Guozhao<sup>2</sup>, SONG Zeyu<sup>2</sup>, TANG Xiaoying<sup>1</sup>

1. School of Life Science, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China; 2. School of Medical Technology, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

**Abstract:** Hemodynamic response function (HRF) which is a mathematical transfer function between neural activity and functional magnetic resonance imaging (fMRI) is related to neurovascular physiology and carries a lot of information related to brain function and pathology of brain diseases which can't be obtained by traditional fMRI analysis. Herein the advances in HRF are reviewed. A basic introduction to fMRI and HRF is given, mainly focusing on 3 parameters of HRF, namely response height, time-to-peak and full-width at half-max. Then, a deconvolution method to estimate HRF parameters is introduced, and the research status of HRF related to the pathology of brain diseases in recent years is summarized. It is found that HRF is associated with the pathology of brain diseases such as obsessive-compulsive disorder, autism spectrum disorder, post-traumatic stress disorder and brain injuries. Modeling and parameters extraction of HRF can provide more potential neuropathological information. HRF analysis can be used as a window for pathological study of brain diseases and provides a new perspective and method for traditional fMRI analysis.

**Keywords:** hemodynamic response function; functional magnetic resonance imaging; brain disease; review

### 前言

功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)通过测量不同脑区的血氧水平依赖(Blood Oxygenation Level Dependent, BOLD)信号来间接研究神经活动,已被广泛用于脑功能连接相关性的研究。BOLD信号受神经活动、血流特性以及血

液化学等多种因素的影响<sup>[1]</sup>。基于BOLD的fMRI信号和相应的局部神经活动之间的数学传递函数模型被称为血流动力学响应函数(Hemodynamic Response Function, HRF),即fMRI信号是HRF和潜在神经信号之间的卷积。有研究表明,神经和非神经因素都控制着HRF的形状,而且不同的个体和不同的脑区之间的HRF形状都是不同的<sup>[2-3]</sup>。

由于HRF会受到非神经因素的影响,到目前为止,HRF在很大程度上被当作一种神经活动的混淆因素,并且在许多分析中被忽略掉。然而,有研究表明,HRF包含着与神经活动相关的重要信息,这些信息与脑功能和神经疾病的病理相关,并且这些信息是无法从传统的fMRI分析中得到<sup>[4]</sup>。HRF在大脑中的可变性已得到证实<sup>[3]</sup>,而且有研究证明忽视HRF

**【收稿日期】**2021-09-20

**【基金项目】**国家重点研发计划(2020YFC2007300)

**【作者简介】**卢梁,硕士研究生,研究方向:医学信号处理, E-mail: liliang-2020@qq.com

**【通信作者】**唐晓英,教授,博士生导师,研究方向:生物医学信号检测与处理, E-mail: xiaoying@bit.edu.cn

会导致在脑功能连接的估计中产生混淆<sup>[5]</sup>。因此,HRF的研究具有重要意义,可以把HRF作为脑功能和脑疾病病理的一种可靠标记,用来研究传统fMRI分析不能得到的新发现;研究成果既能验证传统分析方法的实验结论,还能指导未来的研究,具有较高的科研价值和应用价值。

## 1 HRF的基本介绍

血流动力学反应(Hemodynamic Response, HR)与神经活动直接相关,是fMRI的基础。神经活动的变化是在ms量级上发生的,当神经元的活动发生变化时,HR也会发生一致的变化,但与大多数直接测量神经活动的方法不同,HR的时间以s为量级,速度较慢,并且在不同体素、脑区、受试者人群以及实验任务之间有着不同的形状和时间<sup>[6]</sup>。在一项与事件相关的fMRI研究中发现,一个短暂的神经活动事件能产生持续超过20 s的HR<sup>[7]</sup>。HRF作为广泛代表神经血管耦合的传递函数,不仅在不同个体之间有较大的可变性,在同一个个体的不同脑区也有着变异性<sup>[6]</sup>。很多传统研究都把HRF作为神经活动的混淆因素,但是有证据表明HRF携带着与脑功能和病理相关的信息。

### 1.1 HRF的影响因素

HRF与脑功能和病理相关,这背后的生物学机制非常复杂,但可以简单概括为:神经活动通过影响脑血流量、神经血管耦合、脑血管反应性以及血管的收缩和舒张来影响HRF的时间和形状<sup>[4]</sup>。fMRI的气球模型阐明了局部神经元的激活会导致血管的扩张和脑血流量的增加<sup>[8]</sup>,给HRF造成影响。很多研究表明,在一些神经与血管疾病中,例如精神分裂症、强迫症、抑郁症、痴呆、自闭症谱系障碍等,脑血流量存在异常<sup>[9-13]</sup>。Cohen等<sup>[14]</sup>的实验研究为脑血流量会影响HRF提供了很好的证据,随着脑血流量的增加,受试者对实验任务刺激的反应幅度降低,受试者脑血流量的改变会引起HRF的滞后差异。脑血管反应性可以理解为脑血流量对神经活动的响应变化,这与局部血管收缩和血管舒张机制密切相关,进而调节HRF<sup>[15-16]</sup>。使用红外光谱和多普勒超声作为工具的研究表明,脑血管反应性在神经和精神类疾病中存在异常<sup>[17-18]</sup>。除此之外,神经血管耦合可以理解为脑血流量和局部神经活动之间的耦合,这与脑功能和病理相关<sup>[19]</sup>,并且能够影响HRF<sup>[16]</sup>。总之,神经元活动通过脑血流量、脑血管反应性、神经血管耦合以及血管的收缩和舒张来影响HRF,这也充分证明HRF携带着与脑功能和病理相关信息。

事实上,除了神经血管生理因素外,每一种精神或神经疾病的状态、个体年龄差异以及个体摄入的物质都会导致HRF形状发生变化。酒精、咖啡因、脂肪、吸入的二氧化碳和氧气浓度的变化、静脉注射生理盐水等都能改变HRF的反应强度<sup>[6]</sup>;但是尼古丁是一个明显的例外。Jacobsen等<sup>[20]</sup>的研究表明,使用不同剂量的尼古丁虽然能引起心率的改变,但是HRF仍保持恒定。在群体案例研究中发现,在衰老、痴呆和中风人群中,HRF的差异性可能是由血管因素引起的,并且在受试者数量较大的前提下具有统计学意义<sup>[6]</sup>。

### 1.2 HRF的3个参数

HRF的形状可以由3个主要的参数来表征,即响应高度(Response Height, RH)、到达峰值时间(Time-to-Peak, TTP)和半高全宽(Full-Width at Half-Max, FWHM)(图1)。RH可以看成HRF振幅的量度;TTP即HRF到达最大值所需的时间,能够表征HRF的延迟;FWHM即为最大值一半时的宽度,表征HRF的持续时间,这个值与BOLD信号的持续时间有关。

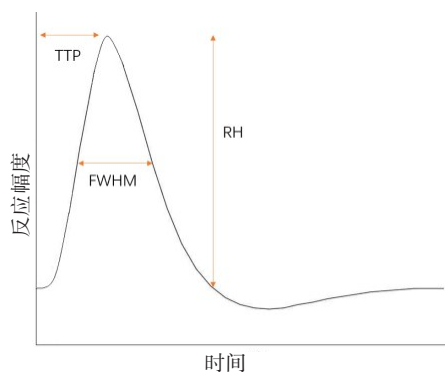


图1 HRF波形

Figure 1 Hemodynamic response function waveform

有研究表明HRF的RH增加以及TTP和FWHM的降低与大脑病理中的生理代谢和微血管系统的损伤相关。Mayer等<sup>[21]</sup>通过研究患有轻度创伤性脑损伤的患者并与健康对照组对比,发现患者相对对照组HRF的TTP和RH都存在明显偏移。除此之外,衰老也会导致TTP和FWHM的降低以及RH的增加。Arichi等<sup>[22]</sup>通过研究健康婴儿出生前后的HRF,并且与健康成人HRF相比较,发现随着年龄的增加,HRF到达峰值的时间逐渐减少,并且峰值的振幅逐渐增加。脑功能及大脑中生理病理的变化会导致HRF的变异,进而表现为HRF的3个参数的变化。所以,HRF的这3个表征参数可以作为一种新的脑功能标记,用来进行大脑生理和病理的研究。

2 HRF 的提取方法

fMRI得到的数据是“3D+时间”的,这些数据能通过血流动力学反卷积获得每个体素处的潜在神经时间序列。Friston等<sup>[23]</sup>认为HRF可以作为神经活动fMRI信号响应的预测,并提出可以用泊松函数来模拟HRF的形状;Boynton等<sup>[24]</sup>发现带有两个自由参数的Gamma函数能很好地模拟实验对象的HRF;Courtney等<sup>[25]</sup>和Clark等<sup>[26]</sup>使用Gamma函数模型和Boynton等<sup>[24]</sup>提出的参数拟合HRF,生成fMRI信号预测。Wu等<sup>[27]</sup>提出一种反卷积提取HRF的新技术,即对BOLD信号进行血流动力学反卷积。假设从局部神经活动到BOLD信号的改变可以被建模为一个线性时不变系统,测量的

fMRI数据 $f(t)$ 可以看作是神经活动状态 $s(t)$ 和HRF即 $h(t)$ 的卷积结果,如式(1)所示:

$$f(t) = s(t) * h(t) + \varepsilon(t)$$

(1)

其中, $t$ 表示时间,\*表示卷积, $\varepsilon(t)$ 表示测量过程中的噪声,假设为白噪声。在式(1)的右侧有3个不可观测的变量,为求解 $h(t)$ ,可以用假设的神经激活模型来代替 $s(t)$ , $s(t)$ 有一个简单的开关激活模型,如式(2)所示:

$$\tilde{s}(t) = \sum_{\tau=0}^{\infty} \delta(t - \tau)$$

(2)

其中, $\delta(t - \tau)$ 是冲击函数。这样就能根据 $\tilde{s}(t)$ 得到符合的 $h(t)$ ,通过使用一个标准的HRF模型(由两个Gamma函数建模、包含二阶导数的经典模型)<sup>[28]</sup>。反卷积提取HRF的流程图如图2所示。

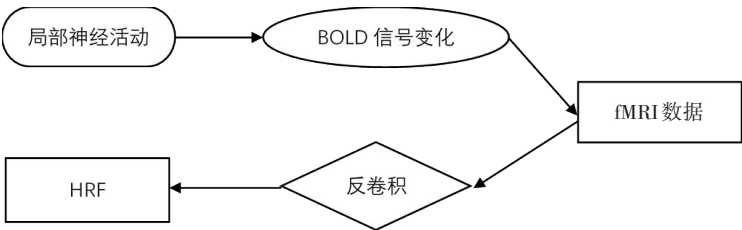


图2 反卷积流程图

Figure 2 Flowchart of deconvolution

简而言之,反卷积的方法基于点过程理论,将静息态fMRI数据建模为事件相关的时间序列,然后使用Wiener反卷积得到体素水平的HRF。反卷积得到的结果是每个受试者在体素水平上HRF的估计,其表征特点便是HRF的3个参数,即RH、TTP和FWHM。这种反卷积的方法具有易于接受、有效且可解释、简单易操作的优点<sup>[29]</sup>,但是这种反卷积的过程是盲目的,因为该方法只能通过fMRI的时间序列这一个变量来估计HRF和潜在的神经时间序列。

3 HRF 的研究现状

HRF携带着很多潜在的神经生理信息,这些信息与脑功能和一些脑疾病病理相关,而且有些信息是不能利用传统的fMRI分析方法获得的,HRF与病理相关的研究有着重要的科研意义和潜在的临床价值。HRF的概念虽然在很早就被提出,但是经常被当作神经信号的混淆因素,导致很多研究都忽略了这一点。目前,关于HRF的研究相对较少,将HRF与病理相结合的研究更少,目前在强迫症<sup>[4]</sup>、创伤患者<sup>[21,29]</sup>、自闭症谱系障碍<sup>[30]</sup>等领域已进行HRF的相关研究,并获得较好的结果。

3.1 HRF 在强迫症中的研究

强迫症是一种常见的、具有损害性的精神障碍疾病,其特征是反复出现侵入性的强迫观念和强迫冲动

或行为,患者明知这些行为和观念都是不必要且不合理的,但是却无法控制,因而感到痛苦和焦虑<sup>[31]</sup>。认知行为疗法(Cognitive-Behavioral Therapy, CBT)是一种很成熟的治疗强迫症的方法,但通常不完全有效<sup>[32]</sup>。研究CBT治疗下的脑机制有助于改善强迫症的治疗现状,并为治疗强迫症开辟新的治疗途径。

Moody等<sup>[33]</sup>使用静息状态fMRI功能网络连接研究强迫症患者在接受CBT下的大脑变化,结果发现脑功能连接对强迫症患者和健康对照组之间的脑功能连接差异相对不敏感。Rangaprakash等<sup>[4]</sup>试图通过评估HRF检测这种差异来确定强迫症患者是否存在HRF畸变,并探讨HRF与临床症状之间的联系,利用前面所提到的反卷积的方法<sup>[27]</sup>提取HRF参数,发现HRF跟强迫症病理相关,强迫症患者的HRF存在畸变,主要体现在尾状核区域,而且HRF对强迫症的CBT敏感,接受CBT的患者HRF会发生显著变化,部分患者的HRF会恢复正常;尾状核的HRF参数不仅与强迫症病理相关,还能体现治疗效果,具有治疗预测能力。尾状核是纹状体的一部分,主要在学习和记忆程序中发挥作用<sup>[34]</sup>,这也验证了先前Rasgon等<sup>[35]</sup>的研究,尾状核与强迫症的症状有关。

利用HRF研究强迫症具有较高的临床价值,研究成果可以应用于强迫症的诊断、治疗和跟踪治疗



进展等,并且有助于理解强迫症病理中潜在神经生物学生理机制。除此之外,还能提供证据证明利用HRF所获得的信息与传统的通过BOLD信号以及功能连接分析所得到的信息是不同性质的;而且有充分理由可以说明,通过静息态fMRI得到的HRF可以作为脑功能和病理的标记。

### 3.2 HRF在自闭症谱系障碍中的研究

自闭症谱系障碍是一种复杂的发育障碍,多发病于儿童,其主要特征表现为在社会交流和互动之间存在困难,体现在兴趣和行为怪异、语言能力异常和交往能力异常<sup>[36]</sup>。静息态fMRI能通过研究BOLD信号在不同脑区的时间相关性,广泛用于脑网络的研究,但是,BOLD信号提供的只是间接测量的神经活动。在自闭症谱系障碍中,基于静息态fMRI的功能连接研究可以识别潜在的生物标志物<sup>[37-38]</sup>。有研究表明自闭症情绪识别缺陷患者的颞上沟连接不足<sup>[39]</sup>,这是通过潜在的神经活动和HRF的卷积得到的,而HRF在不同受试者和同一受试者的不同脑区都有很大变异性,如果忽略HRF的差异就有可能引发许多问题<sup>[6]</sup>。Yan等<sup>[30]</sup>研究HRF的变异性对自闭症谱系障碍人群的静息态fMRI功能连接估计的影响,采用Wu等<sup>[27]</sup>提出的反卷积的方法,结果发现患者楔前叶和某些大脑区域之间的组间差异,而这个发现是无法通过传统的功能连接分析得到的。这项研究确定了自闭症谱系障碍组和健康对照之间HRF显著改变的大脑区域,说明自闭症谱系障碍的病理与神经血管中的血流动力学和神经化学的异常相关,这对静息态fMRI的功能连接研究有方法学意义。除此之外,这也说明反卷积的方法可以广泛适用于伴随神经化学异常的脑疾病。

### 3.3 HRF在创伤后应激障碍和脑损伤中的研究

创伤后应激障碍是指个体在经历和对抗自身或他人遭受的死亡威胁或重大压力后,导致个体心理失调,产生持续存在的精神障碍,这是最常见的精神障碍之一<sup>[40]</sup>。创伤后应激障碍和轻度脑损伤有着很高的共同发病率,在一定程度上,它们有着相似的症状<sup>[41]</sup>。Mayer等<sup>[21]</sup>研究轻度脑损伤患者的fMRI数据并与健康对照组对比,发现患者的HRF相对于正常人发生了偏移,而且这些差异不能在传统的神经心理学检查中发现。

为研究精神障碍对HRF变异性的影响,Rangaprakash等<sup>[42]</sup>使用同时患有创伤后应激障碍和轻度脑损伤患者的fMRI数据,采用反卷积的方法,展开对HRF的研究。研究发现传统的静息态fMRI功能连接得到的组间差异可能是由于HRF的可变性导致的,这些发现可能引发关于传统的静息态fMRI研究结果可信度的问题,但是如果在研究过程中采用反卷积的方法,就能最小化HRF变异性的影响。这项研究对于静息态

fMRI功能连接具有启示意义,采用血流动力学反卷积能更好地理解各种疾病病理状态的神经生物学基础。事实证明,对HRF进行建模和参数提取可以得到更多潜在的神经病理信息,而这些信息是无法通过一些传统的标准fMRI分析技术获得的,这也是一种更全面和有效的神经病理研究方法。

## 4 HRF的研究展望

### 4.1 HRF参数分析提供新方法

HRF参数分析方法与传统的fMRI测量方法有本质的不同,因此可以得出传统分析方法不能得到的新见解。HRF的形状由非神经因素和神经因素共同控制,这些因素使得HRF在不同个体以及同一个体的不同脑区存在差异。fMRI的BOLD信号激活能量化大脑活动的相对幅度,但是却不能测得BOLD反应的潜伏期,这可以通过HRF的参数TTP和FWHM来测量。正如前面所提到的,BOLD信号同时受血流动力学响应和潜在神经活动的影响,BOLD信号的改变可能是由于神经活动的改变或HRF的变化,也可能两者都有,而通过反卷积的方法对HRF进行参数分析,能够直接研究神经活动背后的生理因素。HRF的参数分析方法不仅能研究不同大脑区域的HRF差异,还能结合传统的fMRI分析方法共同验证潜在的生理机制。

HRF的形状可以由RH、TTP、FWHM这3个参数来表征,但是影响HRF形状的生理化学机制和HRF形状之间的关系尚未清楚,而且HRF形状的其他特征与影响HRF的神经化学机制之间的关系有待进一步的研究,HRF的各个参数之间的关系也需进一步的研究来评估。尽管如此,基于前面所提到的研究,有足够的理由证明HRF的3个参数跟脑疾病的病理相关,而且会随着脑疾病的治疗发生改变。HRF参数分析能提供一种研究新方法,可作为脑疾病病理研究和治疗进程研究的窗口。

### 4.2 HRF提供新的研究视角

HRF是一种源于fMRI的区域性的研究方法,可以通过反卷积的方法获得。HRF对脑功能、脑疾病病理以及治疗结果都敏感,未来的研究可以利用这项技术研究健康大脑和患有精神或神经疾病的大脑,以一个新的视角去获得新的见解。此外,关于HRF的研究还具有更实际的临床意义。HRF与脑疾病病理相关,可用于探讨一些脑疾病的病理特征,这些特征可能是在临床上相关的;并且HRF与脑疾病的治疗相关,这个方法也可用于跟踪脑疾病的治疗进展。总之,HRF提供了一个新的研究视角,这对于脑疾病的诊断、预后、追踪治疗进展以及理解脑疾病的潜在神经生物学机制都有着重要的实际意义。

## 5 总结

fMRI是一种间接测量大脑活动的方法,HRF是fMRI与潜在神经活动之间的传递函数,主要由RH、TTP、FWHM这3个参数来表征。反卷积是一种有效的估计HRF和潜在神经活动的方法,该方法具有实现简便和接受性强的优点,正逐渐被越来越多的研究者采用。HRF受神经和非神经因素的影响,在不同脑区和不同个体之间有差异性,HRF携带着与脑功能和脑疾病病理相关的信息。关于HRF的研究有着重要的科研意义和潜在的临床价值,通过反卷积的方法得到HRF并进行参数分析能得到很多潜在的神经病理信息,而且这些信息是不能通过传统的分析方法得到的。HRF分析为传统的fMRI研究提供了新的研究视角和研究方法,可以作为脑疾病病理研究和治疗进程研究的窗口,具有很高的潜在临床价值,这对脑疾病的诊疗和神经生物学病理研究都具有十分重要的意义。

## 【参考文献】

- [1] HANDWERKER D A, OLLINGER J M, D'ESPOSITO M. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses[J]. *Neuroimage*, 2004, 21(4): 1639-1651.
- [2] BIESSMANN F, MURAYAMA Y, LOGOTHETIS N K, et al. Improved decoding of neural activity from fMRI signals using non-separable spatiotemporal deconvolutions[J]. *Neuroimage*, 2012, 61(4): 1031-1042.
- [3] AGUIRRE G K, ZARAHN E, D'ESPOSITO M. The variability of human, BOLD hemodynamic responses[J]. *Neuroimage*, 1998, 8(4): 360-369.
- [4] RANGAPRAKASH D, TADAYONNEJAD R, DESHPANDE G, et al. fMRI hemodynamic response function (HRF) as a novel marker of brain function: applications for understanding obsessive-compulsive disorder pathology and treatment response[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 15(3): 1622-1640.
- [5] RANGAPRAKASH D, WU G R, MARINAZZO D, et al. Hemodynamic response function (HRF) variability confounds resting-state fMRI functional connectivity[J]. *Magn Reson Med*, 2018, 80(4): 1697-1713.
- [6] HANDWERKER D A, GONZALEZ-CASTILLO J, D'ESPOSITO M, et al. The continuing challenge of understanding and modeling hemodynamic variation in fMRI[J]. *Neuroimage*, 2012, 62(2): 1017-1023.
- [7] ULUDAĞ K, BLINDER P. Linking brain vascular physiology to hemodynamic response in ultra-high field MRI[J]. *Neuroimage*, 2018, 168: 279-295.
- [8] BUXTON R B. Dynamic models of BOLD contrast[J]. *Neuroimage*, 2012, 62(2): 953-961.
- [9] HAMILTON J P, FARMER M, FOGELMAN P, et al. Depressive rumination, the default-mode network, and the dark matter of clinical neuroscience[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(4): 224-230.
- [10] GRIEDER M, CRINELLI R M, JANN K, et al. Correlation between topographic N400 anomalies and reduced cerebral blood flow in the anterior temporal lobes of patients with dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(4): 711-731.
- [11] HALANI S, KWINTA J B, GOLESTANI A M, et al. Comparing cerebrovascular reactivity measured using BOLD and cerebral blood flow MRI: the effect of basal vascular tension on vasodilatory and vasoconstrictive reactivity[J]. *Neuroimage*, 2015, 110: 110-123.
- [12] LIU F, ZHUO C, YU C. Altered cerebral blood flow covariance network in schizophrenia[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 308.
- [13] ZHOU H X, CHEN X, SHEN Y Q, et al. Rumination and the default mode network: meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression[J]. *Neuroimage*, 2020, 206: 116287.
- [14] COHEN E R, UGURBIL K, KIM S G. Effect of basal conditions on the magnitude and dynamics of the blood oxygenation level-dependent fMRI response[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(9): 1042-1053.
- [15] KIM J H, RESS D. Arterial impulse model for the BOLD response to brief neural activation[J]. *Neuroimage*, 2016, 124(Pt A): 394-408.
- [16] WEN S L, CHENG M F, CHENG M H, et al. Neurocognitive dysfunction and regional cerebral blood flow in medically naïve patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *Dev Neuropsychol*, 2014, 39(1): 37-50.
- [17] LEMKE H, DE CASTRO A G, SCHLATTMANN P, et al. Cerebrovascular reactivity over time-course-from major depressive episode to remission[J]. *J Psychiat Res*, 2010, 44(3): 132-136.
- [18] LEN T K, NEARY J P. Cerebrovascular pathophysiology following mild traumatic brain injury[J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2011, 31(2): 85-93.
- [19] REYNELL C, HARRIS J. The BOLD signal and neurovascular coupling in autism[J]. *Dev Cogn Neurosci*, 2013, 6: 72-79.
- [20] JACOBSEN L K, GORE J C, SKUDLARSKI P, et al. Impact of intravenous nicotine on BOLD signal response to photic stimulation[J]. *Magn Reson Imaging*, 2002, 20(2): 141-145.
- [21] MAYER A R, TOULOUSE T, KLIMAJ S, et al. Investigating the properties of the hemodynamic response function after mild traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(2): 189-197.
- [22] ARICHI T, FAGIOLO G, VARELA M, et al. Development of BOLD signal hemodynamic responses in the human brain[J]. *Neuroimage*, 2012, 63(2): 663-673.
- [23] FRISTON K J, JEZZARD P, TURNER R. Analysis of functional MRI time-series[J]. *Hum Brain Mapp*, 1994, 1(2): 153-171.
- [24] BOYNTON G M, ENGEL S A, GLOVER G H, et al. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. [J]. *J Neurosci*, 1996, 16(13): 4207-4221.
- [25] COURTNEY S M, UNGERLEIDER L G, KEIL K, et al. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory[J]. *Nature*, 1997, 386(6625): 608-611.
- [26] CLARK V P, MAISOG J M, HAXBY J V. An fMRI study of face perception and memory using random stimulus sequences[J]. *J Neurophysiol*, 1998, 79(6): 3257-3265.
- [27] WU G R, LIAO W, STRAMAGLIA S, et al. A blind deconvolution approach to recover effective connectivity brain networks from resting state fMRI data[J]. *Med Image Anal*, 2013, 17(3): 365-374.
- [28] FRISTON K J, MECHELLI A, TURNER R, et al. Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics[J]. *Neuroimage*, 2000, 12(4): 466-477.
- [29] RANGAPRAKASH D, DRETSCH M N, YAN W, et al. Hemodynamic response function parameters obtained from resting-state functional MRI data in soldiers with trauma[J]. *Data Brief*, 2017, 14: 558-562.
- [30] YAN W, RANGAPRAKASH D, DESHPANDE G. Aberrant hemodynamic responses in autism: implications for resting state fMRI functional connectivity studies[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 19: 320-330.
- [31] COOPER R V. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)[J]. *Knowl Organ*, 2017, 44(8): 668-676.
- [32] ROSA-ALCÁZAR A I, SÁNCHEZ-MECA J, ROSA-ALCÁZAR Á, et al. Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a meta-analysis[J]. *Span J Psychol*, 2015, 18: E20.
- [33] MOODY T D, MORFINI F, CHENG G, et al. Mechanisms of cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder involve robust and extensive increases in brain network connectivity[J]. *Transl Psychiat*, 2017, 7(9): e1230.
- [34] MORRIS L S, BAEK K, VOON V. Distinct cortico-striatal connections with subthalamic nucleus underlie facets of compulsivity[J]. *Cortex*, 2017, 88: 143-150.
- [35] RASGON A, LEE W H, LEIBU E, et al. Neural correlates of affective and non-affective cognition in obsessive compulsive disorder: a meta-analysis of functional imaging studies[J]. *Eur Psychiat*, 2017, 46: 25-32.
- [36] LAI M C, LOMBARDO M V, BARON-COHEN S. Autism[J]. *Lancet*, 2014, 383(9920): 896-910.
- [37] CHENG W, ROLLS E T, GU H, et al. Autism: reduced connectivity between cortical areas involved in face expression, theory of mind, and the sense of self[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 5): 1382-1393.
- [38] ABRAHAM A, MILHAM M P, DI MARTINO A, et al. Deriving reproducible biomarkers from multi-site resting-state data: an autism-based example[J]. *Neuroimage*, 2017, 147: 736-745.
- [39] ALAERTS K, WOOLLEY D G, STEYAERT J, et al. Underconnectivity of the superior temporal sulcus predicts emotion recognition deficits in autism[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2014, 9(10): 1589-1600.
- [40] BRADLEY R, GREENE J, RUSS E, et al. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD[J]. *Am J Psychiat*, 2005, 162(2): 214-227.
- [41] EIERUD C, CRADDOCK R C, FLETCHER S, et al. Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 283-294.
- [42] RANGAPRAKASH D, DRETSCH M N, YAN W, et al. Hemodynamic variability in soldiers with trauma: implications for functional MRI connectivity studies[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 16: 409-417.

(编辑:谭斯允)