

## 基于无监督学习的神经精神疾病辅助诊断研究进展

王昱然<sup>1</sup>, 彭润霖<sup>1</sup>, 周钰斌<sup>1</sup>, 陈鹏天<sup>1</sup>, 吴凯<sup>1,3,4,5,6</sup>, 周静<sup>2,3,4,5,6</sup>

1. 华南理工大学生物医学科学与工程学院, 广东 广州 511442; 2. 华南理工大学材料科学与工程学院, 广东 广州 510006; 3. 华南理工大学国家人体组织功能重建工程技术研究中心, 广东 广州 510006; 4. 广东省精神疾病转化医学工程技术研究中心, 广东 广州 510370; 5. 广东省老年痴呆诊断与康复工程技术研究中心, 广东 广州 510500; 6. 华南理工大学广东省生物医学工程重点实验室, 广东 广州 510006

**【摘要】**传统的神经精神疾病诊断主要依赖于专科医生的主观评价、神经心理测试、生化检查等方式, 缺乏客观、精准、智能的生物标志物。近年来, 随着神经影像及人工智能技术的快速发展, 无监督学习这种具有不依赖外部标签、模型泛化性高、特征自动提取等优点的机器学习方法, 已经被广泛应用于神经精神疾病辅助诊断领域。相较于传统的监督学习方法, 无监督学习更能实现个体化、精准化、智能化的神经精神疾病诊断。文章综述了近年来无监督学习在神经精神疾病辅助诊断中的研究进展, 总结了无监督学习在阿尔兹海默症、精神分裂症、重度抑郁症以及自闭症谱系障碍中的研究成果, 并指出当前研究存在图像处理能力差、样本量小、缺少生化指标数据等问题及难点, 融合神经网络、多站点大样本、多维度数据深度融合是无监督学习方法应用的发展方向。

**【关键词】**无监督学习; 神经精神疾病; 辅助诊断; 生物亚型; 综述

**【中图分类号】**R318; R74

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2024)06-0782-06

## Advances in auxiliary diagnosis of neuropsychiatric disorders based on unsupervised learning

WANG Yuran<sup>1</sup>, PENG Runlin<sup>1</sup>, ZHOU Yubin<sup>1</sup>, CHEN Pengtian<sup>1</sup>, WU Kai<sup>1,3,4,5,6</sup>, ZHOU Jing<sup>2,3,4,5,6</sup>

1. School of Biomedical Sciences and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 511442, China; 2. School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 3. National Engineering Research Center for Tissue Restoration and Reconstruction, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 4. Guangdong Engineering Technology Research Center for Translational Medicine of Mental Disorders, Guangzhou 510370, China; 5. Guangdong Engineering Technology Research Center for Diagnosis and Rehabilitation of Dementia, Guangzhou 510500, China; 6. Guangdong Key Laboratory of Biomedical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China

**Abstract:** The traditional diagnosis of neuropsychiatric disorders mainly depends on the subjective evaluation of specialists, neuropsychological test, biochemical examination and other methods, which lacks objective, accurate and intelligent biomarkers. With the rapid development of neuroimaging and artificial intelligence technology, unsupervised learning has been widely used in the auxiliary diagnosis of neuropsychiatric disorders for it has the advantages of independence of external labels, high model generalization, and automatic feature extraction. Compared with the traditional supervised learning methods, unsupervised learning is more capable of achieving objective, accurate and intelligent diagnosis of neuropsychiatric disorders. Herein an overview on the applications of unsupervised learning in the auxiliary diagnosis of neuropsychiatric disorders is provided, summarizing the findings of unsupervised learning in Alzheimer's disease, schizophrenia, major depressive disorder, and autism spectrum disorder, and discussing the research challenges such as insufficient image processing capability, small sample size, insufficient biochemical index data. The corporation with neural network, multi-site large sample size, and deep fusion of multidimensional data are the development trends of unsupervised learning method.

**Keywords:** unsupervised learning; neuropsychiatric disorder; auxiliary diagnosis; biological subtype; review

**【收稿日期】**2024-01-12

**【基金项目】**广东省科技重点领域研发计划项目(2020B0101130020, 2020B0404010002, 2018B030335001); 国家重点研发计划(2020YFC2004300, 2020YFC2004301, 2021YFC2009400, 2021YFC2009404); 国家自然科学基金(72174082); 广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金杰出青年项目(2021B1515020064); 广州市科技计划(201903010032, 202103000032, 202206010077, 202206060005, 202206080005, 202206010034); 广东省普通高校重点实验室项目(2020KSYS001)

**【作者简介】**王昱然, 硕士, 研究方向: 医学人工智能, E-mail: 202220160476@mail.scut.edu.cn

**【通信作者】**周静, 博士, 讲师, 研究方向: 生物医学信号处理、医学人工智能, E-mail: hellozj@scut.edu.cn

前言

脑是人类最重要的器官,意识、情绪、精神、学习、语言、记忆等高级神经活动依靠脑来维持运作<sup>[1]</sup>,多种神经精神疾病如阿尔兹海默症(Alzheimer's Disease, AD)、精神分裂症(Schizophrenia, SZ)、重度抑郁症(Major Depressive Disorder, MDD)、自闭症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)等均会严重影响患者的脑结构与功能<sup>[2-5]</sup>。传统的疾病诊断由医生根据经验主观判断或由患者填写量表信息完成,有误诊、漏诊的概率<sup>[6]</sup>。近年来,随着磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)与无监督学习等技术的不断兴起,越来越多的研究人员将两者结合运用至神经精神疾病的辅助诊断领域,对疾病分类<sup>[7]</sup>、疾病亚型分类<sup>[8]</sup>、预后预测<sup>[9]</sup>,从而得到神经精神疾病的客观影像学生物标志物<sup>[10-11]</sup>。本文主要总结了无监督学习在神经精神疾病辅助诊断中的应用,介绍了神经精神疾病辅助诊断的基本步骤与无监督学习的基础、创新模型,以及无监督学习在AD、SZ、MDD、ASD中的研究成果,指出当前研究的不足之处,并对该领域的未来进行展望。

1 基于无监督学习的神经精神疾病辅助诊断流程

基于无监督学习的神经精神疾病辅助诊断步骤包括数据预处理、无监督学习算法训练、模型验证,以及得到客观影像学生物标志物。

1.1 数据预处理

神经影像原始数据通常包含大量冗余信息与噪声,通常难以获得良好的数据表达。因此,在模型训练前,常用到DPABI<sup>[12]</sup>、PANDA<sup>[13]</sup>、GRETNA<sup>[14]</sup>等工具包对原始MRI图像进行预处理,以确保数据质量、提高后续模型的可靠性与适用性。目前MRI主流技术包括展示脑形态学特征的结构磁共振成像(sMRI)、弥散张量成像(DTI)以及反应脑功能活动的功能磁共振成像(fMRI)<sup>[15]</sup>。不同的成像方式有不同的特征,将这些特征输入至无监督学习模型中,可完成对神经精神疾病的辅助诊断<sup>[16]</sup>。

1.2 无监督学习算法训练

不同于监督学习在训练前需手动标记样本,无监督学习直接通过模型自行学习来解决各种问题<sup>[17]</sup>。常见的无监督学习包含数据降维、特征聚类等。由于预处理后的数据维度过高,易导致模型过拟合,通常利用独立成分分析、主成分分析、非负矩阵分解等数据降维方法删除冗余特征或将高维特征映射至低维<sup>[18]</sup>。特征聚类作为最常见的无监督学习方法,多用于疾病亚型分类领域,其核心是根据数据的欧氏距离或余弦相似度等指标来衡量各数据点之

间的相似性,并将数据分为多个簇,例如K-means聚类、构建层次化簇结构的层次聚类、基于数据密度的均值漂移聚类等<sup>[19]</sup>。除以上传统无监督学习模型外,越来越多创新无监督学习模型正被引入研究。南京医科大学附属脑科医院王菲教授团队利用多个神经网络构成自编码器,用来直接提取fMRI图像特征,与先前研究方法相比更具高维非线性优点<sup>[20]</sup>。Chand等<sup>[21]</sup>将无监督学习与线性最大分类器相结合,同时对数据聚类、分类,得到SZ的亚型。此外,基于概率分布的高斯混合聚类<sup>[22]</sup>、基于图论的密度谱聚类<sup>[23]</sup>等创新聚类方法也相继被提出使用。无监督学习的另一大优点在于模型泛化性较高,Cai等<sup>[24]</sup>使用无监督学习对SZ的分类模型进行跨中心泛化性评估,实验结果显示,相较于监督学习,使用无监督学习的跨中心分类模型准确率提高10%,结果更具有可解释性。无监督学习在神经精神疾病辅助诊断中的应用流程如图1所示。

2 神经精神疾病辅助诊断

本文归纳了近年来无监督学习在神经精神疾病辅助诊断中的研究进展<sup>[21,25-37]</sup>,如表1所示。

2.1 AD

AD是一种不可逆的神经系统退行性疾病,因其隐形发病的特征,患者的智力、记忆力和生活能力均会逐渐丧失,甚至出现情感问题<sup>[38]</sup>。然而,其致病机理仍未完全明晰<sup>[39]</sup>,缺少针对性的治疗方法<sup>[40]</sup>。使用无监督学习对AD患者进行亚型的分类,得到客观的生物标志物,可达到个性化诊断的效果。Poulakis等<sup>[25]</sup>提出一种纵向聚类的框架,该框架可在聚类的同时提供可视化亚型,实验结果发现典型、最小萎缩和海马保留3种截然不同的纵向AD的脑萎缩模式。类似地,Durieux等<sup>[26]</sup>提出一种名为聚类独立成分分析(Cluster Independent Component Analysis, C-ICA)的方法,该方法能够有效地提取多位AD患者的fMRI数据,并通过静息态网络差异将AD患者聚类为神经功能同质、神经功能异常两个神经功能亚型。此外,北京邮电大学刘勇团队还利用聚类、非负矩阵分解等无监督学习方法对AD分类,直接使用先前文献<sup>[41]</sup>实验得到的216个异常脑区作为聚类特征,根据功能连接(Functional Connectivity, FC)的最小权重对AD患者聚类,最终将AD患者分为4个不同的FC亚型,这4个亚型不仅在默认模式网络、前扣带皮层、前额叶皮层、基底神经节等部位的功能连接上存在差异,且在认知能力、空间萎缩模式与空间结构上也存在差异<sup>[27]</sup>。以上结果表明,不同的AD亚型通常会在海马体积、默认模式网络、前扣带皮层、前额叶皮

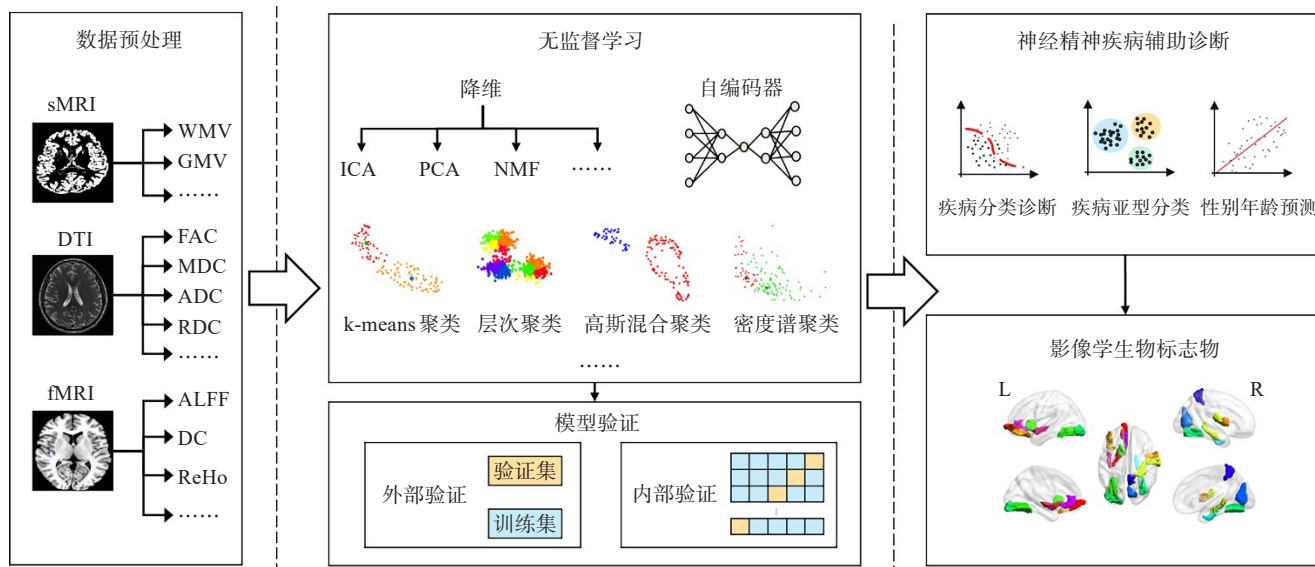


图1 无监督学习在神经精神疾病辅助诊断中的应用流程图

Figure 1 Flowchart of unsupervised learning in auxiliary diagnosis of neuropsychiatric disorders

WMV:白质体积;GMV:灰质体积;FAC:各向异性分数;MDC:平均扩散系数;ADC:轴向扩散系数;RDC:径向扩散系数;ALFF:低频波动振幅;DC:度中心性;ReHo:局部一致性;ICA:独立成分分析;PCA:主成分分析;NMF:非负矩阵分解

层、基底神经节等部位的FC出现显著差异,以上指标可作为AD个性化诊断的可靠影像学生物标志物,达到针对性诊断的效果。

## 2.2 SZ

SZ是一种高度异质性的精神疾病,受遗传和神经生物系统等因素影响。患者发病时常常会出现幻觉、妄想、听觉幻听、思维混乱、语言和情感表达困难等症状<sup>[42]</sup>。利用无监督学习可以对SZ的异质性做出解释,并找到影像学生物标志物。Calhoun<sup>[28]</sup>利用独立成分分析的方法得到SZ患者与健康志愿者在灰质、白质和功能区域网络均表现出广泛的显著差异。复旦大学计算神经科学与类脑智能实验室<sup>[29]</sup>利用区域灰质体积来构建个体差分结构协方差网络(Individual Difference Structure Covariance Networks, IDSCN)来对SZ的异质性进行研究,研究得到灰质体积变化相反的两组亚型。Chand等<sup>[21]</sup>则通过HYDRA模型同时对SZ患者进行聚类与线性最大分类,模型将SZ患者分成两类:一类灰质与白质体积减少;另一类两者体积增加。天津医科大学秦文教授实验组对SZ患者FC紊乱的异质性进行研究,聚类将大脑区域分为两组,分别是感觉运动网络和视觉网络区域FC紊乱与注意力网络FC紊乱<sup>[30]</sup>。大量研究表明,SZ和健康志愿者在灰质、白质和功能区域网络均表现出广泛的显著差异,这种差异在亚型组间也不尽相同,有的亚型灰质、白质体积升高;有的亚型灰质、白质体积降低,且FC的异常主要表现在感觉运动网络、视

觉网络以及注意力网络区域,以上指标可作为SZ个性化诊断可重复、可靠的影像学生物标志物。另外,亚型组间的抑郁、焦虑指数也不同。

## 2.3 MDD

MDD是一种高度异质性的情绪障碍,通常表现为持续的、严重的、影响生活质量的抑郁和消极情绪,而无监督学习为MDD亚型与生物标志物的研究提供有力手段<sup>[43]</sup>。四川大学华西医院联合中科院心理所使用基线降维算法去除较弱的FC,将MDD患者聚类为全脑FC变化相反的两类亚型<sup>[31]</sup>。北京师范大学夏明睿等构建功能连接强度(Functional Connectivity Strength, FCS),并根据健康志愿者的FCS建立规范模型,从而使用两者差值作为特征来对MDD聚类亚型,实验结果显示默认模式网络和皮层下区域表现出正偏差,而皮层上则多表现为负偏差,且患者之间偏差严重性不同<sup>[32]</sup>。华西医院龚启勇教授团队与哈佛医学院刘河生教授团队合作,通过建立全脑分割迭代聚类矩阵计算各脑区功能连通性,得到抑郁和焦虑两种临床表现亚型<sup>[33]</sup>。华西磁共振研究中心则将生物学与临床表型两种特征加权融合,利用正则化相关性分析(Regularized Correlation Analysis, RCA)与聚类来区分MDD亚型,得到腹侧注意网络超连接且高度失眠与背侧注意网络连接不足且快感缺乏的两类亚型,该结果罕见地将快感缺乏与MDD联系起来<sup>[34]</sup>。大量相关研究表明,MDD患者多在默认模式网络、腹侧注意网络、背侧注意网



表 1 无监督学习在神经精神疾病辅助诊断中的研究进展

Table 1 Recent studies of unsupervised learning in auxiliary diagnosis of neuropsychiatric disorders

疾病类型	参考文献	样本量	模态	输入特征	无监督学习模型	分析结果
AD	Poulakis等 <sup>[25]</sup> ,2020年	AD=72, CU=31	sMRI	皮层厚度和皮层下体积	纵向聚类	亚型1:典型的AD模式; 亚型2:最小萎缩模式; 亚型3:海马保留模式
	Durieux等 <sup>[26]</sup> ,2022年	AD=250	rs-fMRI	静态FC	C-ICA	亚型1:神经功能同质; 亚型2:神经功能异常
	Chen等 <sup>[27]</sup> ,2023年	AD=377, MCI=350, NC=373	fMRI	先前实验216个异常脑区的FC最小权重	聚类 NMF	亚型1:轻度功能连接中断; 亚型2:DMN连接减少; 亚型3:ACC连接减少、PFC连接增加; 亚型4:BG连接减少、PFC连接增加
SZ	Calhoun <sup>[28]</sup> ,2018年	NC=574, SZ若干	fMRI sMRI DTI	fALFF、FAC、GMV	ICA、聚类	SZ患者与NC在灰质、白质和功能区域网络均表现出广泛的显著差异
	Liu等 <sup>[29]</sup> ,2021年	SZ=107, NC=71	sMRI	脑区对GMV影响的协方差	IDSCN	亚型1:协方差增加; 亚型2:协方差降低,且抑郁和焦虑评分增加
	Chand等 <sup>[21]</sup> ,2020年	SZ=364, NC=307	sMRI	GMV、WMV、CSF	HYDRA模型	亚型1:GMV降低、WMV减少; 亚型2:GMV升高、WMV增大
	Du等 <sup>[30]</sup> ,2023年	SZ=369, NC=355	rs-fMRI	FC水平组间差异统计值矩阵	水平组间聚类	亚型1:感觉运动网络和视觉网络区域FC紊乱; 亚型2:注意力网络FC紊乱
MDD	Liang等 <sup>[31]</sup> ,2020年	MDD=492, NC=523	rs-fMRI	FC	基线降维 K-means聚类	亚型1:脑连接增加; 亚型2:脑连接降低
	Sun等 <sup>[32]</sup> ,2023年	MDD=1 148, NC=1 079	fMRI	FCS与NC的规范模型的差值	聚类	患者:DMN和皮层下出现正偏差,皮层上出现负偏差; 亚型1:显示出严重偏差; 亚型2:显示出中等但有交流的偏差
	Zhao等 <sup>[33]</sup> ,2023年	MDD=189	fMRI	各脑区功能连通性	全脑分割迭代聚类矩阵	亚型1:包含抑郁情绪、自伤倾向等9种症状; 亚型2:包含情绪焦虑、失眠等19种症状
	Wang等 <sup>[34]</sup> ,2021年	MDD=115, NC=129	rs-fMRI	FC	RCA、聚类	亚型1:59人,失眠,VAN超连接; 亚型2:56人,快感缺乏,皮下区域和DAN连接不足
ASD	Mhiri等 <sup>[35]</sup> ,2020年	ASD=266, NC=239	rs-fMRI	重复异常大脑FC	多拓扑残差图流形学习法	FC在颞叶皮层和额叶部位异常重复;大脑分类准确率相较于以往实验提高16.5%
	Khosla等 <sup>[36]</sup> ,2019年	ASD=67, NC=54	rs-fMRI	静息状态活动变异性	自编码器	ASD/NC:69.6%
	Buch等 <sup>[37]</sup> ,2023年	ASD=299	rs-fMRI	大脑潜在行为维度的FC	CCA	亚型1:未出现大脑行为异常衰减; 亚型2:语言智商少于平均; 亚型3:重复行为少于平均; 亚型4:社会影响少于平均

AD:阿尔兹海默症;CU:认知未受损的受试者;rs-fMRI:静息态功能磁共振;FC:功能连接;C-ICA:聚类独立成分分析;NC:健康志愿者;DMN:默认模式网络;ACC:前扣带皮层;PFC:前额叶皮层;BG:基底神经节;SZ:精神分裂症;fALFF:分数低频振幅;IDSCN:个体差分结构协方差网络;CSF:脑脊液;MDD:重度抑郁症;FCS:功能连接强度;RCA:正则化相关性分析;VAN:腹侧注意网络;DAN:背侧注意网络;ASD:自闭症谱系障碍;CCA:典型相关分析

络和皮层区域出现异常连接,且在默认模式网络、皮层下与皮层上区域的FCS与健康志愿者存在不同程度的偏差,而像这样异常的大脑变化似乎是导致快感缺乏、情绪问题、失眠、自伤等严重抑郁症状的诱

因,可将这些指标作为个性化诊断MDD的客观、精确、智能的影像学生物标志物。

2.4 ASD

ASD是一种影响大脑的神经系统疾病,这种疾

病影响着社交互动、语言和行为的发展<sup>[44]</sup>。可以利用无监督学习将ASD分为多个类型,并揭示各类型的病理原因。Mhiri等<sup>[35]</sup>使用无监督多拓扑残差图流形学习法来确定ASD患者异常大脑FC,研究得到3种主要出现在颞叶皮层和额叶的重复异常大脑FC,且模型分类准确率相较于以往实验提高16.5%。Khosla等<sup>[36]</sup>根据ASD患者的静息状态活动变异性,利用自编码器自动完成对ASD与健康志愿者的分类,模型准确率达69.6%。Logan和Conor团队将基因表达数据与影像学数据结合,利用典型相关分析(Canonical Correlation Analysis, CCA)识别大脑的潜在行为维度,并以维度的FC相关为特征聚类,将ASD患者分为四大亚型,这些亚型在临床症状、维度间连接、非典型连通性、基因表达等方面都表现出不同<sup>[37]</sup>。综上,无监督学习在分类ASD与健康志愿者方面准确率有显著的提高。而聚类结果表明ASD患者颞叶皮层和额叶的FC重复异常,且在表型方面存在缺少语言智商、重复行为动作、对社会行为有影响等症状。这些结果表明ASD患者的认知表现可能与颞叶皮层和额叶紊乱的动态FC显著相关,这一发现为ASD的个性化、精准化、智能化诊断提供可靠的影像学生物标志物。

### 3 结论

随着近些年人工智能的应用,无监督学习方法在脑疾病的影像诊断中发挥着重要的作用。本文着重介绍了无监督学习在AD、SZ、MDD、ASD辅助诊断中的应用与研究进展。但就目前来说,该领域仍存在种种问题与局限性。在无监督学习模型中,常常使用到机器学习,但普通的机器学习不能很好地处理含有复杂特征的图像,因此可以将深度学习引入该领域,来提高无监督学习模型处理图像的能力<sup>[45]</sup>。例如北京师范大学隋婧教授团队正在研究图卷积神经网络<sup>[46]</sup>、注意力网络<sup>[47]</sup>等深度学习模型,若将此类网络与无监督学习相结合,则不仅能准确地对患者自动分类,还能根据患者FC网络自动定位鉴别脑区。由于无监督学习是自动的、无需人为操作选择标签,这需要庞大的样本大量训练,才能提高模型的准确率<sup>[48]</sup>,例如包括约25 000个被试的脑影像与基因信息的数据库ENIGMA<sup>[49]</sup>、超50万人信息的生物数据库UK Biobank<sup>[50]</sup>等越来越多的公开数据集被创立、被扩展,这使得该领域的研究更加便利、准确。此外,受教育年限、患者用药、首发病症、病程持续时间还有微观的基因层面等因素的影响,患者可能会出现生物学与人口学方面的异质性,这点并未在MRI数据上体现<sup>[51-52]</sup>。在今后的研究中,还需要引入

更多生物学与人口学方面的数据来支撑实验。

综上所述,将无监督学习方法大力推广至神经精神疾病的辅助诊断方面,可以帮助医生快速诊断疾病、判断疾病亚型、减少因主观原因所产生的错误诊断,让神经精神疾病的诊断面向个体,并能够大力推动精确医疗、智能医疗的发展。

### 【参考文献】

- [1] Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2006, 29: 449-476.
- [2] Zhou J, Seeley WW. Network dysfunction in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: implications for psychiatry[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(7): 565-573.
- [3] Khalil M, Hollander P, Raucher-Chéné D, et al. Structural brain correlates of cognitive function in schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 132: 37-49.
- [4] Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, et al. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 56: 330-344.
- [5] Hull JV, Dokovna LB, Jacokes ZJ, et al. Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: a review[J]. *Front Psychiatry*, 2017, 7: 205.
- [6] 陈小怡,周静,柯鹏飞,等.神经精神疾病自动分类与预测研究进展[J]. *中国生物医学工程学报*, 2021, 40(6): 752-763.  
Chen XY, Zhou J, Ke PF, et al. Advances in automatic classification and prediction study of neuropsychiatric diseases[J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2021, 40(6): 752-763.
- [7] 夏明睿,贺永.功能磁共振脑成像机遇和挑战——中国十年来发展成果及展望[J]. *磁共振成像*, 2022, 13(10): 23-36.  
Xia MR, He Y. Opportunities and challenges of functional magnetic resonance imaging for human brain research: achievements and prospects over the past decade in China[J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2022, 13(10): 23-36.
- [8] Saad JF, Griffiths KR, Korgaonkar MS. A systematic review of imaging studies in the combined and inattentive subtypes of attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Front Integr Neurosci*, 2020, 14: 31.
- [9] Huang JY, Ke PF, Chen XY, et al. Multimodal magnetic resonance imaging reveals aberrant brain age trajectory during youth in schizophrenia patients[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 823502.
- [10] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(24): 9868-9872.
- [11] Avberšek LK, Repovš G. Deep learning in neuroimaging data analysis: applications, challenges, and solutions[J]. *Front Neuroimaging*, 2022, 1: 981642.
- [12] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: data processing & analysis for (resting-state) brain imaging[J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3): 339-351.
- [13] Cui ZX, Zhong SY, Xu PF, et al. PANDA: a pipeline toolbox for analyzing brain diffusion images[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 42.
- [14] Wang JH, Wang XD, Xia MR, et al. GRETN: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 386.
- [15] 高家红,雷皓,陈群,等.磁共振成像发展综述[J]. *中国科学(生命科学)*, 2020, 50(11): 1285-1295.  
Gao JH, Lei H, Chen Q, et al. Magnetic resonance imaging: progresses and perspective[J]. *Scientia Sinica (Vita)*, 2020, 50(11): 1285-1295.
- [16] Isobe M, Miyata J, Hazama M, et al. Multimodal neuroimaging as a window into the pathological physiology of schizophrenia: current trends and issues[J]. *Neurosci Res*, 2016, 102: 29-38.
- [17] Raza K, Singh NK. A tour of unsupervised deep learning for medical image analysis[J]. *Curr Med Imaging*, 2021, 17(9): 1059-1077.
- [18] Anwar F, Sadaoui S, Selim B. Conceptual and empirical comparison of dimensionality reduction algorithms (PCA, KPCA, LDA, MDS, SVD, LLE, ISOMAP, LE, ICA, t-SNE)[J]. *Comput Sci Rev*, 2021, 40: 100378.
- [19] Li YF, Wu FX, Ngom A. A review on machine learning principles for multi-view biological data integration[J]. *Brief Bioinform*, 2018, 19

- (2): 325-340.
- [20] Chang M, Womer FY, Gong XH, et al. Correction: identifying and validating subtypes within major psychiatric disorders based on frontal-posterior functional imbalance *via* deep learning[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(7): 3003.
- [21] Chand GB, Dwyer DB, Erus G, et al. Two distinct neuroanatomical subtypes of schizophrenia revealed using machine learning[J]. Brain, 2020, 143(3): 1027-1038.
- [22] Chen J, Patil KR, Weis S, et al. Neurobiological divergence of the positive and negative schizophrenia subtypes identified on a new factor structure of psychopathology using non-negative factorization: an international machine learning study[J]. Biol Psychiatry, 2020, 87(3): 282-293.
- [23] Liang SG, Wang Q, Greenshaw AJ, et al. Aberrant triple-network connectivity patterns discriminate biotypes of first-episode medication-naïve schizophrenia in two large independent cohorts [J]. Neuropsychopharmacology, 2021, 46(8): 1502-1509.
- [24] Cai XL, Xie DJ, Madsen KH, et al. Generalizability of machine learning for classification of schizophrenia based on resting-state functional MRI data[J]. Hum Brain Mapp, 2020, 41(1): 172-184.
- [25] Poulakis K, Ferreira D, Pereira JB, et al. Fully Bayesian longitudinal unsupervised learning for the assessment and visualization of AD heterogeneity and progression[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(13): 12622-12647.
- [26] Durieux J, Rombouts SA, de Vos F, et al. Clusterwise independent component analysis (C-ICA): using fMRI resting state networks to cluster subjects and find neurofunctional subtypes[J]. J Neurosci Methods, 2022, 382: 109718.
- [27] Chen PD, Yao HX, Tijms BM, et al. Four distinct subtypes of Alzheimer's disease based on resting-state connectivity biomarkers[J]. Biol Psychiatry, 2023, 93(9): 759-769.
- [28] Calhoun V. Data-driven approaches for identifying links between brain structure and function in health and disease [J]. Dialogues Clin Neurosci, 2018, 20(2): 87-99.
- [29] Liu ZW, Palaniyappan L, Wu XR, et al. Resolving heterogeneity in schizophrenia through a novel systems approach to brain structure: individualized structural covariance network analysis [J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(12): 7719-7731.
- [30] Du XT, Wei XT, Ding H, et al. Unraveling schizophrenia replicable functional connectivity disruption patterns across sites[J]. Hum Brain Mapp, 2023, 44(1): 156-169.
- [31] Liang SG, Deng W, Li XJ, et al. Biotypes of major depressive disorder: neuroimaging evidence from resting-state default mode network patterns[J]. Neuroimage Clin, 2020, 28: 102514.
- [32] Sun XY, Sun JR, Lu XW, et al. Mapping neurophysiological subtypes of major depressive disorder using normative models of the functional connectome[J]. Biol Psychiatry, 2023, 94(12): 936-947.
- [33] Zhao YJ, Dahmani L, Li ML, et al. Individualized functional connectome identified replicable biomarkers for dysphoric symptoms in first-episode medication-naïve patients with major depressive disorder[J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2023, 8(1): 42-51.
- [34] Wang YL, Tang S, Zhang LQ, et al. Data-driven clustering differentiates subtypes of major depressive disorder with distinct brain connectivity and symptom features[J]. Br J Psychiatry, 2021, 219(5): 606-613.
- [35] Mhiri I, Khalifa AB, Mahjoub MA, et al. Brain graph super-resolution for boosting neurological disorder diagnosis using unsupervised multi-topology connectional brain template learning[J]. Med Image Anal, 2020, 65: 101768.
- [36] Khosla M, Jamison K, Kuceyeski A, et al. Detecting abnormalities in resting-state dynamics: an unsupervised learning approach [C]// Machine Learning in Medical Imaging. Cham: Springer International Publishing, 2019: 301-309.
- [37] Buch AM, Vértés PE, Seidlitz J, et al. Molecular and network-level mechanisms explaining individual differences in autism spectrum disorder[J]. Nat Neurosci, 2023, 26(4): 650-663.
- [38] Wang PY, Liu YF, Shen DG. Flexible locally weighted penalized regression with applications on prediction of Alzheimer's disease neuroimaging initiative's clinical scores[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2019, 38(6): 1398-1408.
- [39] Ju YJ, Tam KY. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(3): 543-549.
- [40] 安兴伟, 周宇涛, 狄洋, 等. 功能性磁共振成像在轻度认知障碍检测诊断的研究综述[J]. 中国生物医学工程学报, 2022, 41(1): 100-107.
- An XW, Zhou YT, Di Y, et al. Review of functional magnetic resonance imaging in diagnosis of mild cognitive impairment[J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2022, 41(1): 100-107.
- [41] Jin D, Wang P, Zalesky A, et al. Grab-AD: generalizability and reproducibility of altered brain activity and diagnostic classification in Alzheimer's disease[J]. Hum Brain Mapp, 2020, 41(12): 3379-3391.
- [42] Wu FC, Zhang Y, Yang YZ, et al. Structural and functional brain abnormalities in drug-naïve, first-episode, and chronic patients with schizophrenia: a multimodal MRI study[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2018, 14: 2889-2904.
- [43] Squarcina L, Villa FM, Nobile M, et al. Deep learning for the prediction of treatment response in depression[J]. J Affect Disord, 2021, 281: 618-622.
- [44] Khodatars M, Shoeibi A, Sadeghi D, et al. Deep learning for neuroimaging-based diagnosis and rehabilitation of autism spectrum disorder: a review[J]. Comput Biol Med, 2021, 139: 104949.
- [45] Yan WZ, Qu G, Hu WX, et al. Deep learning in neuroimaging: promises and challenges[J]. IEEE Signal Process Mag, 2022, 39(2): 87-98.
- [46] Yao DR, Sui J, Wang ML, et al. A mutual multi-scale triplet graph convolutional network for classification of brain disorders using functional or structural connectivity[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2021, 40(4): 1279-1289.
- [47] Lian CF, Liu MX, Pan YS, et al. Attention-guided hybrid network for dementia diagnosis with structural MR images [J]. IEEE Trans Cybern, 2022, 52(4): 1992-2003.
- [48] Najafabadi MM, Villanustre F, Khoshgoftaar TM, et al. Deep learning applications and challenges in big data analytics[J]. J Big Data, 2015, 2(1): 1.
- [49] Thompson P. ENIGMA and global neuroscience: a decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries[J]. Biol Psychiatry, 2020, 87(S9): S56.
- [50] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK biobank resource with deep phenotyping and genomic data[J]. Nature, 2018, 562(7726): 203-209.
- [51] Gothe NP, Khan I, Hayes J, et al. Yoga effects on brain health: a systematic review of the current literature[J]. Brain Plast, 2019, 5(1): 105-122.
- [52] Dwyer DB, Cabral C, Kambeitz-Ilankovic L, et al. Brain subtyping enhances the neuroanatomical discrimination of schizophrenia [J]. Schizophr Bull, 2018, 44(5): 1060-1069.

(编辑:陈丽霞)