

引用格式: 王晓燕, 张俊然, 罗昌宇, 等. HRF 差异性及其对大脑功能连接的影响研究——以糖尿病为例 [J]. 电子科技大学学报, 2025, 54(2): 294-304.
WANG X Y, ZHANG J R, LUO C Y, et al. Research on HRF differences and their impact on brain functional connectivity – A case study on diabetes[J].
Journal of University of Electronic Science and Technology of China, 2025, 54(2): 294-304.

HRF 差异性及其对大脑功能连接的影响研究 ——以糖尿病为例



王晓燕^{1,2}, 张俊然^{1*}, 罗昌宇¹, 何美荣¹, 周丽君¹

(1. 四川大学 电气工程学院, 成都 610065; 2. 西北民族大学 电气工程学院, 兰州 730070)

摘要: 在解析大脑的功能连接 (functional connectivity, FC) 时, 血液动力学响应函数 (hemodynamic response function, HRF) 的差异性往往被忽视, 然而该差异会影响到 FC 的计算, 进而混淆统计结果的准确性。该研究以糖尿病患者为例, 基于他们与健康人群的静息态功能性磁共振成像 (resting-state fMRI, rs-fMRI) 数据, 对比研究了两者 HRF 参数 (响应高度、响应时间、全幅半宽) 的差异, 并以具有显著差异的脑区作为种子点构建全脑功能连接, 进行解卷积前后组内和组间连接强度差异性的统计分析。研究表明, 在一些关键大脑区域 (如 brain64), 糖尿病患者组的 HRF 参数与健康人群的统计结果存在显著差异, *t* 检验统计结果显示 FC 连接强度在解卷积前后具有显著差异的结果不同, 反映出 HRF 差异性影响了 FC 连接强度的计算, 进一步可能影响到对于糖尿病脑网络变化和其在神经机制的理解。研究结果说明在脑代谢性疾病中以血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 时间序列为基础进行 FC 等分析时, 需充分考虑到 HRF 差异性对结果的潜在影响, 并对 BOLD 时间序列进行解卷积, 以校正 HRF 差异, 这将有助于更精准地捕捉大脑功能连接的变化和特征, 更深刻地反映疾病机制, 并且部分解决 fMRI 研究结果的可重复性问题。

关键词: 静息态功能磁共振成像; 血液动力学响应函数; 功能连接; 统计分析; 差异性

中图分类号: TP391

文献标志码: A

DOI: 10.12178/1001-0548.2024042

Research on HRF differences and their impact on brain functional connectivity – A case study on diabetes

WANG Xiaoyan^{1,2}, ZHANG Junran^{1*}, LUO Changyu¹, HE Meirong¹, and ZHOU Lijun¹

(1. School of Electrical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China;

2. School of Electrical Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730070, China)

Abstract: When analyzing brain functional connectivity (FC), differences in the hemodynamic response function (HRF) are often overlooked. However, these differences can affect the calculation of FC and may confound the accuracy of statistical results. This study uses diabetic patients as an example to compare HRF parameters (response amplitude, response time, and full width at half maximum) between diabetic patients and healthy individuals based on their resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) data. Significant differences in HRF parameters were identified in specific brain regions, which were then used as seed points to construct whole-brain functional connectivity. Statistical analysis was performed to compare the differences in connectivity strength both before and after deconvolution, within and between groups. The results indicate that in some key brain regions (such as brain64), significant differences in HRF parameters exist between the diabetic patient group and the healthy population. T-test results show that FC connectivity strength exhibits different significant patterns before and after deconvolution, reflecting that variability in HRF affects the calculation of FC connectivity strength. This, in turn, may influence the understanding of changes in the brain network of individuals with diabetes and its underlying neural mechanisms. The findings suggest that when conducting FC analyses based on blood oxygen level-dependent (BOLD) time series in metabolic brain diseases, it is essential to fully consider

收稿日期: 2024-02-29

基金项目: 国家自然科学基金民航联合重点项目 (U2333209); 四川省科技计划项目 (2022YFS0109); 甘肃省自然科学基金 (22JR11RA232)

作者简介: 王晓燕, 博士生, 副教授, 主要从事医学影像数据处理和分析方面的研究。

*通信作者 E-mail: zhangjunran@126.com

the potential impact of HRF variability on the results and to perform deconvolution on the BOLD time series to correct for HRF differences. This will help to more accurately capture changes and characteristics of brain functional connectivity, provide deeper insights into disease mechanisms, and partially address reproducibility issues in fMRI research.

Key words: rs-fMRI; hemodynamic response function; functional connectivity; statistical analysis; variability

功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 是一种非侵入性三维成像技术, 广泛应用于脑功能研究和脑疾病诊断等领域, 具备一定的空间分辨率和较好的时间分辨率^[1]。静息态功能磁共振 (resting-state fMRI, rs-fMRI) 则是一种特殊的 fMRI 应用, 记录被试在休息状态下的大脑活动, 无需执行任务, 这种方法允许研究人员观察大脑各区域之间在自发状态下的功能连接, 揭示静息状态下大脑自发神经活动过程相关的功能网络^[2]。然而 rs-fMRI 并不直接测量神经活动, 而是通过监测血液中氧合和去氧血红蛋白含量的变化 (即血氧水平) 来间接反映神经活动, 这种间接测量的基础是血液动力学响应函数 (hemodynamic response function, HRF)^[3], HRF 是大脑局部神经活动与相应的血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) fMRI 信号之间神经血管耦合关系的数学传递函数模型^[4-5]。

HRF 的曲线变化与神经血管的生理机制密切相关, 主要受脑血流量、脑血容积、神经血管耦合以及血管舒张等因素的影响^[6-7], 具体来说, 神经元活动增加引起脑氧代谢率 (CMRO₂) 升高, 从而导致氧合水平降低和静脉血中去氧血红蛋白含量增加; 同时, 神经血管耦合机制诱导的血容积和血流量增加抵消了氧代谢率的影响, 导致 dHb 含量降低, 而 dHb 含量水平的净波动可通过 T2* 加权 (T2*w) 成像动态测量。通常情况下, HRF 时间和形状特性可以由 3 个主要参数: 响应高度 (response time, RH)、半峰全宽 (full width at half maximum, FWHM) 和达峰时间 (time to peak, TTP) 来描述^[8]。

在一些针对于精神类疾病的血液动力学响应过程的研究中, 已观察到血液动力学响应函数 (HRF) 在不同受试者中呈现显著差异。具体而言, 文献 [9] 针对创伤后应激障碍患者结果显示前额叶和左后扣带回的 HRF 参数发生了改变, 文献 [10] 对自闭症患者的研究发现与正常对照组相比, 前扣带回显示异常的 HRF; 此外, 文献 [11] 研究涉及精神分裂症和双相情感障碍, 在包含正常对照组的

两两组比较中, 丘脑的中背核、缰核和中央外侧核均显示出 HRF 差异。而在脑部血管代谢类疾病如糖尿病患者中, 高血糖引发的生理变化包括脑微血管受损、神经元代谢损伤、脑血流降低以及氧供需平衡的改变, 这些因素共同损害了神经血管的耦合功能, 进而可能导致 HRF 发生改变^[12-13]。在一项关于视觉运动辨别任务的功能磁共振研究中已发现糖尿病患者的 HRF 在 3 个与任务相关的感兴趣区域 (岛叶、额下回和中颞区) 中有不同的生理反应曲线, 主要表现为峰值高度的下降、达峰时间和全幅半宽时间的延长, 说明糖尿病患者 HRF 在特定的任务刺激时对应的敏感脑区发生了变化, 并进一步揭示了即使表面上正常的完整大脑中, 神经血管耦合也会受到干扰^[4]。随后的研究工作中, 该团队基于同样的任务设计范式进一步探讨了糖尿病患者的 HRF 变化是否延伸到所有大脑区域, 结果显示患者在所有脑区中显示出不同的 HRF, 表明糖尿病患者的 HRF 参数变化是一种普遍现象, 其差异性表现在患者的 HRF 更加迟缓, 即较高的峰值潜伏期、较低的峰值幅度、相对峰值斜率以及曲线下面积^[14]。这些研究强调了糖尿病患者与正常人群在血液动力学响应函数 (HRF) 方面的显著差异, 这种差异可能会影响对基于准确 BOLD 信号时间序列的脑功能指标计算的准确性^[15]。

在静息态功能磁共振成像 (rs-fMRI) 中, 功能连接 (functional connectivity, FC) 是一项最常用的影像学脑功能指标, 用于测量大脑不同区域间的时序同步性, 为探索大脑网络相互作用和神经精神疾病病理机制提供了宝贵信息。一些重要的研究, 如文献 [16-17] 分别揭示了利用 FC 理解大脑功能网络间的关系和默认模式网络 (DMN) 的结构与功能连接; 此外, 文献 [18-19] 的研究利用 FC 进一步探讨了脑网络在神经精神疾病中的变化和大脑的小世界网络特性。然而, 不同大脑区域的血氧水平依赖信号是脑部活动与血液动力学响应函数 (HRF) 卷积来获得的, HRF 的差异性可能会影响 FC 的准确性。如文献 [20-21] 强调了 HRF 不确

定性对 FC 分析结果的重大影响；而文献 [22] 针对健康人群 HRF 的研究更是发现，HRF 的差异性可导致高达 14.7% 的 FC 误差。这些研究结果说明如果忽视 HRF 的差异性，可能会导致 FC 在连接强度和连接模式方面的偏差（因为 FC 的准确性依赖于对 BOLD 信号时间特性的准确建模）^[23]。因此，为了准确分析 FC 在组间和个体上的差异性变化，考虑 HRF 差异性是非常重要的。

虽有研究初步探讨了 HRF 变异性与 FC 之间的关系，但并未深入研究和量化其 HRF 组间数据的差异性及其对于 FC 的组间分析产生的影响，而本研究基于静息态 fMRI-BOLD 信号，综合考虑患者与正常被试的组内和组间 HRF 差异性，对比分析了糖尿病患者组和健康对照组的 HRF 参数，旨在验证患者的 HRF 参数是否由于其病理生理而发生了改变。此外，通过探索 FC 和 HRF 参数之间的关系，尝试量化 HRF 在组间或组内差异性的程度及其对 FC 连接强度的影响差异。研究有助于更准确地评估糖尿病患者自发性功能神经网络的变化，并提供了一种新的技术手段来更深入理解糖尿病等代谢性疾病的脑功能变化和其背后的神经机制。

1 材料与方法

1.1 HRF 可变性影响 FC 结果的理论基础

HRF 是大脑局部神经活动与相应的血氧水平依赖 fMRI 信号之间神经血管耦合关系的数学传递函数模型，其时间和形状特性的表征分别是 RH、FWHM 和 TTP，如图 1 所示。BOLD 时间序列是潜在神经活动时间序列和 HRF 的卷积，其卷积展开式为：

$$F(k) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} L(m)H(k-m) + N(k) \quad (1)$$

式中， F 是时间点 k 的 fMRI 时间序列值； L 是潜在神经变量； H 是 HRF； N 是测量噪声；且对所有时间点 m 求和。从该方程可以看出，fMRI 时间序列 F 中的延迟 d 将由 H 中的相等延迟 d 引起，其表达式为：

$$F(k) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} L(m)H(k+d-m) + N(k+d) \quad (2)$$

类似地，潜在神经元时间序列 L 中的延迟将精确地传播到 fMRI 时间序列 F 上。此属性归因于卷积是线性时不变运算这一事实。因此，2 个不同的 HRF 会产生 2 个不同 fMRI 时间序列，相对于潜在

神经元时间序列具有不同的延迟。Pearson 相关系数常用于评估 FC。给定 2 个时间序列 $x=[x_1, x_2, \dots, x_T]$ 和 $y=[y_1, y_2, \dots, y_T]$ （其中 T 是时间点的数量），FC 定义为：

$$FC = \frac{\sum_{i=1}^T [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum_{i=1}^T (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^T (y_i - \bar{y})^2}} \quad (3)$$

这里， \bar{x} 和 \bar{y} 是时间序列 x 和 y 的样本均值。鉴于 Pearson 相关性是零滞后测度，所考虑的 2 个时间序列中由不同 HRF 引起的不同延迟在数学上会导致不同的相关值。通过分析，两个 fMRI 时间序列 x 和 y 之间的相关性为：

$$FC = \frac{\sum_{i=1}^T [(x_{i+d_1} - \bar{x})(y_{i+d_2} - \bar{y})]}{\sqrt{\sum_{i=1}^T (x_{i+d_1} - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^T (y_{i+d_2} - \bar{y})^2}} \quad (4)$$

式中，fMRI 时间序列 x 由于其 HRF 到达峰值时间为 d_1 而延迟 d_1 ，时间序列 y 由于其 HRF 到达峰值时间为 d_2 而延迟 d_2 。显然，使用不同延迟获得的相关值将不同于使用相同延迟获得的相关值。

1.2 总研究流程

本研究使用静息态功能磁共振成像收集所有参与者的 BOLD 信号，对数据进行预处理之后，利用字典学习算法对脑区进行划分，提取每个被试每个脑区的时间序列，预处理之后提取 HRF，为了理解这些可能的 HRF 差异如何影响大脑的功能连接性，进行了基于种子点的解卷积前后全脑的功能连接性分析，并对连接强度在健康人群和糖尿病患者之间进行统计分析，整个流程如图 1 所示。

1.3 rs-fMRI 数据预处理

本研究采用了 2 组被试（39 个健康被试和 46 个糖尿病患者）的结构像及静息态功能像，数据来自于河南省人民医院的 3T siemens 扫描仪，重复时间/回波时间=2000 ms/30 ms，视野=240 mm×240 mm，切片厚度=4 mm；翻转角=90°；采集矩阵=64×64，所有受试者的扫描时长均为 7 min，对应 210 个时间点。数据的预处理采用 fMRIPrep 标准化预处理软件，该软件来自斯坦福大学的可复现神经科学中心（center for reproducible neuroscience），fMRIPrep 提供了易操作且透明的预处理流程，有

助于确保推论的有效性及其结果的可解释性^[24]。预处理过程包括: 1) 对功能 MRI 数据进行预处理, 包括去除第一瞬时的响应、去噪、去除头动、去除非神经信号、时间和空间联合均衡和标准化等; 2) 对数据进行质量控制, 包括 MRI 数据大小和预处理

结果的评估; 3) 对结构 MRI 和功能 MRI 数据进行对齐和配准到 MNI152NLin2009cAsym 标准空间; 4) 对磁感应畸变进行校正; 5) 去除心跳和呼吸等生理噪声; 6) 对序列影响进行校正以消除时间偏移。

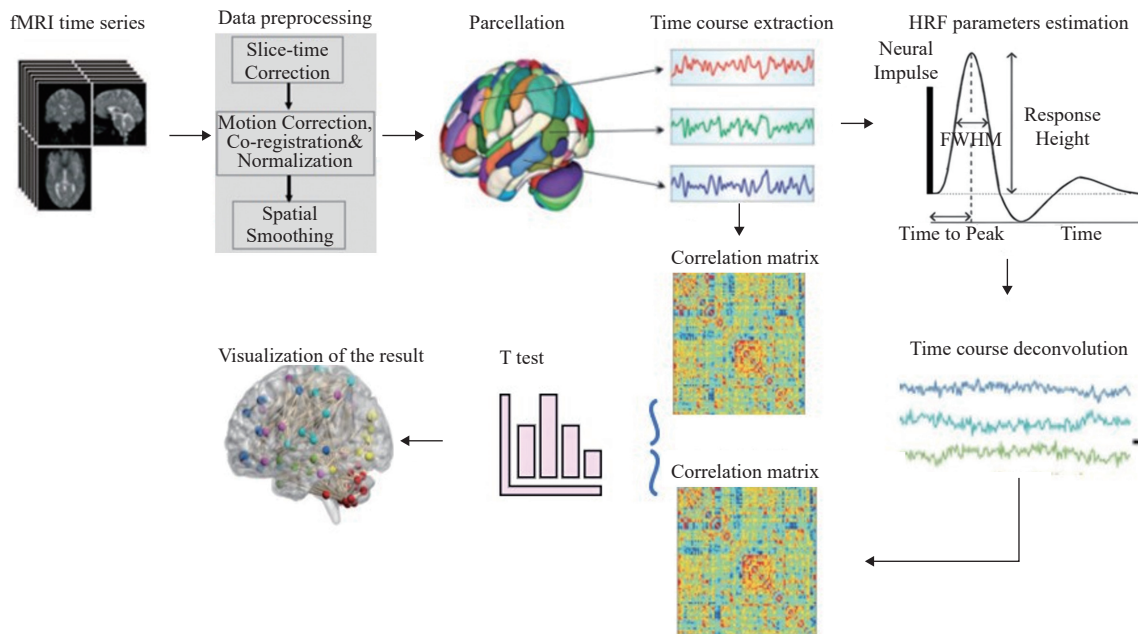


图1 研究过程的步骤及环节示意图

1.4 基于字典学习的脑区分

为了降低后续分析的数据维度, 通常需要对预处理后的图像进行脑区分。目前常用的脑区分方法有两种, 一种是基于固定图谱的解剖学划分, 如自动解剖标记, 另一种是基于数据驱动的功能划分。基于固定图谱的方法可能存在个体差异和主观选择的问题, 会导致脑区分平均时间序列的偏差^[25]。为了更准确地提取小样本群体的脑区分时间序列, 本研究采用字典学习进行脑区分, 以识别糖尿病患者的敏感脑区分, 并研究其时序特征。字典提取了 20 个原子, 该数量被证明在模型复杂性和准确性之间取得了有效的权衡^[20]。字典学习是一种机器学习算法, 它可以从观察到的样本中自适应地学习出一个由原子或子空间组成的字典, 用来对样本进行有效的稀疏表示^[26], 稀疏表示可以揭示信号的潜在结构和统计特征^[27], 并且可能与神经科学中观察到的大脑神经活动的稀疏响应相契合^[28]。

通过字典学习算法, 受试者的 rs-fMRI 数据矩阵可以分解为两部分: 一个完整的字典矩阵和一个稀疏编码矩阵。每个字典中的时间序列代表

着一个功能脑网络的血氧水平依赖 (BOLD) 信号, 而相应的稀疏编码向量则表示该脑网络在空间上的分布。分解后得到的稀疏编码矩阵可以揭示出重建后的大脑网络之间的空间重叠和相互作用模式^[29]。

全脑 rs-fMRI 信号的字典学习和稀疏编码的具体步骤如下: 1) 从每个受试者的大脑中提取所有体素上的 BOLD 信号, 并进行标准化, 确保均值为 0、标准差为 1。2) 这些标准化的信号组合成一个大的数据矩阵, $\mathbf{X} = [x_1, x_2, \dots, x_n]$, 其中每一列是一个体素的时间序列 (n 个体素), 每一行是一个时间点的全脑信号 (t 个时间点)。3) 通过稀疏学习为 \mathbf{X} 构建一个有意义的、完备的功能基础字典 $\mathbf{D} \in \mathbb{R}^{t \times n} (m > t, m \ll n)$, \mathbf{X} 中的每个 rs-fMRI 信号向量被建模为学习的基础字典 \mathbf{D} 的原子的线性组合, 即 $x_i = \mathbf{D} \times a_i$ 和 $\mathbf{X} = \mathbf{D} \times \mathbf{a}$, 其中 \mathbf{a} 是稀疏表示的稀疏权重矩阵, a_i 是 x_i 的对应稀疏向量。

同时, \mathbf{a} 矩阵的每一列表示用字典中的原子对应的基础信号对一个 rs-fMRI 信号进行稀疏分解时的权重系数, 而 \mathbf{a} 矩阵的每一行反映了一个功能网

络成分在脑图像上的空间分布特征, 显示了其所覆盖的区域和范围。在概念层面上, 稀疏表示框架能够有效地实现对全脑 rs-fMRI 信号紧凑而高保真的重构, 以及有意义的模式提取^[30-31]。

1.5 HRF 参数估计及时间序列解卷积

本研究借鉴文献 [32] 所提出的方法, 基于每个被试在特定的 ROI 中的 BOLD 时间序列进行 HRF 形状及参数估计, 在对 HRF 进行建模时, 采用 3 阶伽玛函数, 时间长度为 24 s, 并对其进行 8 倍插值, 时间分辨率为 0.25 s。利用 Weiner 解卷积得到相应的神经活动的波动信号, 随着研究领域对解卷积必要性的认识不断提高, 一些近期的研究采用了这种方法^[33-36], 该方法采用点过程将 rs-fMRI 数据建模为随机发生事件的相关序列, 即假设 BOLD 信号中幅值超过设定阈值的时间点为自发神经事件出现的时间点, 并可将自发神经事件和 BOLD 响应之间的关系建模为一个线性时不变系统, 如:

$$y(t) = \sum_{i=1}^M h(i) s(t-i) + \varepsilon(t) \quad (5)$$

为了求解方程中的 $h(t)$, 利用神经激活的假设模型 $s(t)$ 代替式中的 $s(t)$, $s(t)$ 由 M 个时移 delta 函数组成, 以每个自发的 BOLD 事件的起始为中心。通过迭代求解计算最小平方误差, 得到估计的 \hat{h}, \hat{k} :

$$\hat{h}, \hat{k} = \arg \min \|y(t) - \sum_{i=1}^M h(i) \hat{s}(t-k)\| \quad (6)$$

为了表征血流动力学响应的形状, 估计了 HRF 的 3 个参数, 即响应高度 (RH)、达到峰值的时间 (TTP) 和半高全宽 (FWHM)。这些量可以根据神经元活动的响应幅度、潜伏期和持续时间来解释, 然后使用维纳反卷积导出估计的自发神经活动 $\tilde{S}(t)$:

$$G(f) = H^*(f) S(f) [|H(f)|^2 S(f) + N(f)]^{-1} \quad (7)$$

$$\tilde{S}(t) = F^{-1} \{ G(f) Y(f) \} \quad (8)$$

式中, F^{-1} 代表傅里叶逆变换; $*$ 代表复共轭; $S(f) = E|X(f)|^2$ 和 $N(f) = E|V(f)|^2$ 分别为 $s(t)$ 和 $\varepsilon(t)$ 的平均功率谱密度; $H(f)$ 、 $X(f)$ 、 $Y(f)$ 和 $V(f)$ 是 $h(t)$ 、 $s(t)$ 、 $y(t)$ 和 $\varepsilon(t)$ 的傅里叶变换; $N(f)$ 经常是未知的, 但可以根据 $y(t)$ 的最精细尺度小波系数的中值估计器进行可靠估计, 进一步使用迭代维纳滤波器

算法来恢复 $\tilde{S}(t)$ 。

1.6 功能连接矩阵的建立

依据字典学习对脑区进行划分之后的结果, 选取 HRF 参数具有显著差异性的脑区作为种子点, 基于解卷积前后的时间序列分别进行基于种子点的功能连接计算, 并进行 Fisher-z 变换, 利用 z 分数皮尔逊相关系数衡量关联程度, 得到脑功能连接矩阵。具体来说, 对于每个被试, 取种子点的时间序列 (一个时间点对应一个数值), 使用 Pearson 相关系数计算种子点时间序列与其他脑区时间序列之间的相关性, 生成一组相关性系数, 每个相关性系数对应于种子点与一个其他脑区之间的连接, 并将计算得到的相关性系数组成一个矩阵, 这个矩阵将具有 1 行 (代表一个被试) 和 n 列 (n 代表划分后的脑区数量)。

1.7 HRF 参数 t 和 FC 的差异性分析

为验证不同脑区的 HRF 参数是否具有组间差异, 针对字典学习算法所确定的各个脑区, 对健康对照组和糖尿病患者组中每个被试的所有脑区进行了 HRF 参数及形状估计, 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。在研究中使用双样本 t 检验来发现健康对照组和病人组的 HRF 参数差异性, 并将具有显著性差异的脑区作为种子点, 对解卷积前后的时间序列进行全脑功能连接, 利用 Graphpad 软件分析解卷积前后连接矩阵之间的显著组差异 ($P < 0.05$, Bonferroni 校正); 选择配对试验进行同一组别解卷积前后功能连接差异性分析, 以研究受试者 HRF 变异性对于组内 FC 分析产生的影响 (即由于 HRF 变异性, 同一受试者的连接强度发生改变), 选择配对样本 t 检验是因为同一组别解卷积前后的数据来自同一受试者。以上统计检验用于验证基于 BOLD 信号所构建的静息态功能连接是否因 HRF 的可变性而产生了统计结果的偏差。

2 本文结果

2.1 各脑区时间序列提取

本研究利用字典学习识别具有空间独立性和时间相干性的脑网络, 提取了 20 个原子, 每个原子涉及 2~8 个离散区域, 共计将大脑划分为 87 个脑区 (标号为 brain0 至 brain86), 其示意图如图 2

所示。对于每个被试, 每个脑区的时间序列通过平均脑区内所有体素的 BOLD 时间序列得到。

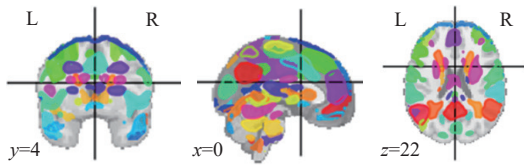


图 2 字典学习划分出的 87 个区域示意图

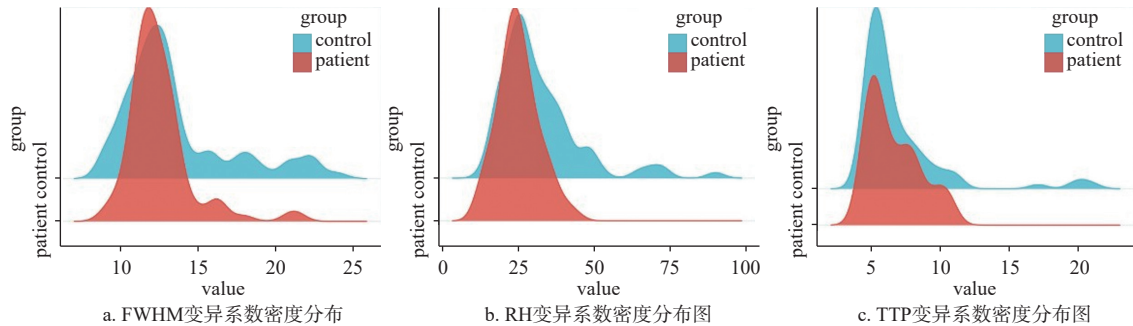


图 3 参数 FWHM、RH 和 TTP 变异系数山脊线图

2.3 HRF 参数的双样本 *t* 检验

对于得到的每个脑区的每个 HRF 参数进行健康对照组和糖尿病患者组的双样本 *t* 检验, 统计结果显示 RH 有显著差异的脑区为 brain64、brain67 和 brain77, TTP 有显著差异的脑区为 brain16、brain35、brain40、brain51、brain64, FWHM 有显著差异的脑区为 brain64 和 brain67。各自对应的 P 值为患者组均值和健康对照组均值, 如表 1 所示, 从表 1 选择 3 个参数皆有显著差异的脑区 brain64 组间对比差异性结果如图 4 所示, 做为种

表 1 HRF 3 个参数具有显著差异性脑区列表

参数名称	脑区编号	MNI坐标	P值 ($P < 0.05$, Bonferroni校正)	健康组均值	患者组均值
RH	brain64	(-46, -57, -6)	0.011	1.229	1.410
RH	brain67	(8, -7, 14)	0.038	1.551	1.677
RH	brain77	(-26, -44, 22)	0.015	1.320	1.536
TTP	brain16	(-35, -56, -29)	0.009	6.429	6.723
TTP	brain35	(-26, -79, -33)	0.035	6.756	6.500
TTP	brain40	(56, -52, 30)	0.013	6.385	6.652
TTP	brain51	(-11, -79, -26)	0.036	6.462	6.652
TTP	brain64	(-46, -57, -6)	0.035	6.391	6.641
FWHM	brain64	(-46, -57, -6)	0.041	7.135	7.505
FWHM	brain67	(8, -7, 14)	0.039	7.141	7.538

2.2 HRF 参数的提取

对于 HRF 参数的估计结果, 每组所有被试所有脑区的平均值为: 健康组 RH (1.29), TTP (6.57 s), FWHM (7.37 s); 患者组 RH (1.31), TTP (6.58 s), FWHM (7.35 s), 并进一步计算了每组所有被试不同脑区 (共 87 个脑区) 的变异系数 (coefficient of variation, CV), 其值的山脊线如图 3 所示。

子点构建全脑功能连接, 进行后续的统计分析。图 5 给出了其位置示意图。值得注意的是, 从统计结果可以看出, 糖尿病患者组的 RH、TTP 和 FWHM 的平均值相对于健康对照组均有所提高 (brain35 的 TTP 参数除外), 此结果与前述研究基本一致^[4-5]。

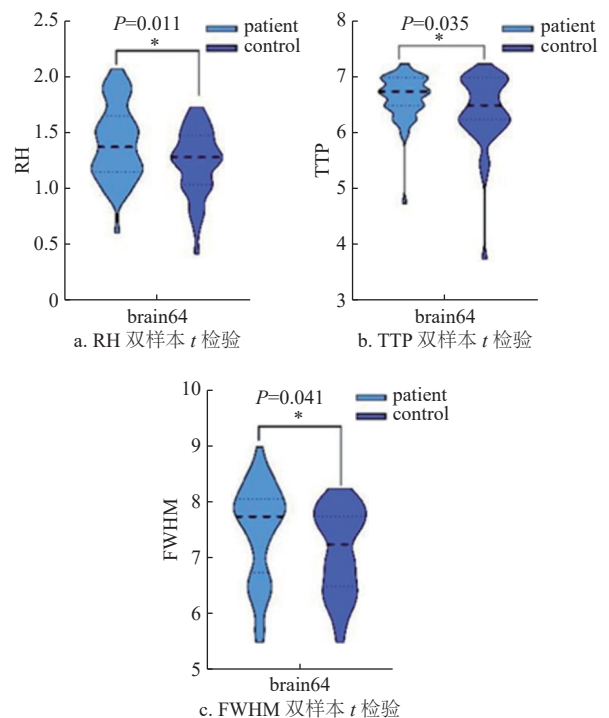


图 4 brain64 脑区 3 参数双样本 *t* 检验

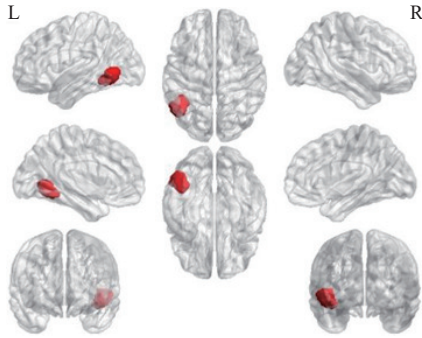


图 5 brain64 脑区在 MNI 空间中的位置

2.4 解卷积前后的配对样本 t 检验

为探讨 HRF 的可变性对于 FC 在同一组内的差异的影响程度，本研究分别进行了解卷积前后健康对照组和患者组的配对样本 T 检验 ($p < 0.05$, Bonferroni)，并统计了在不同显著性水平下，具有显著差异连接的数量。研究对象包括 39 名健康组被试和 46 名患者，针对以 brain64 作为种子点的 87 个脑区之间的 FC 连接强度进行了分析。统计结果表明，患者组比健康组在解卷积前后的 FC 中存在显著差异的连接数量比例更

高。具体而言，对于显著性水平分别为 0.05、0.01 和 0.001，健康组中具有显著差异的连接数量分别为 4、1 和 0，而患者组对应的值分别为 15、19 和 9（如图 6 所示），没有显著差异的连接数量分别为 82 和 44，由于配对前后的 FC 计算之间仅相差一个解卷积的过程，因此，可以合理地认为这些差异是由 HRF 的差异性所引起。图 7 和图 8 分别呈现了健康被试组和患者组中具有最显著差异的 5 个配对变化趋势的示例。

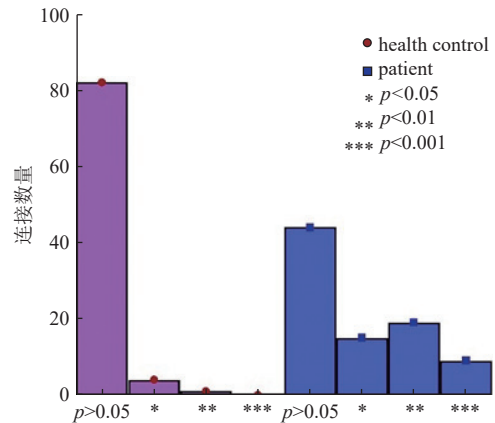


图 6 不同 P 值范围所对应连接数量

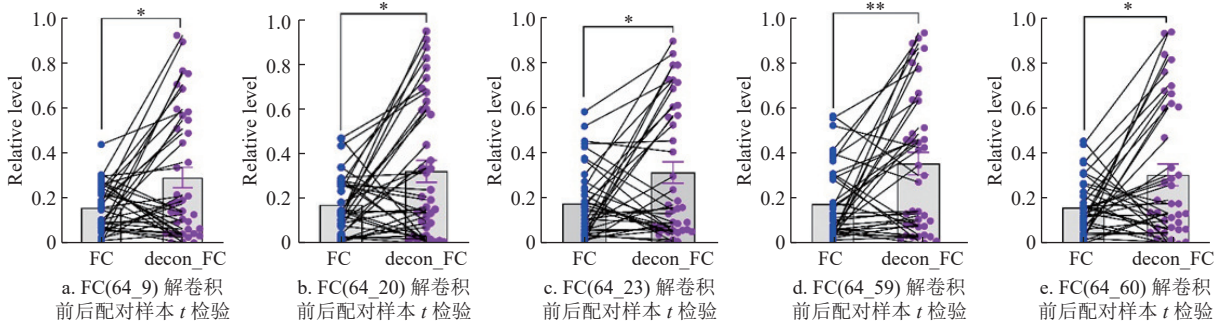


图 7 健康对照组配对样本 t 检验结果

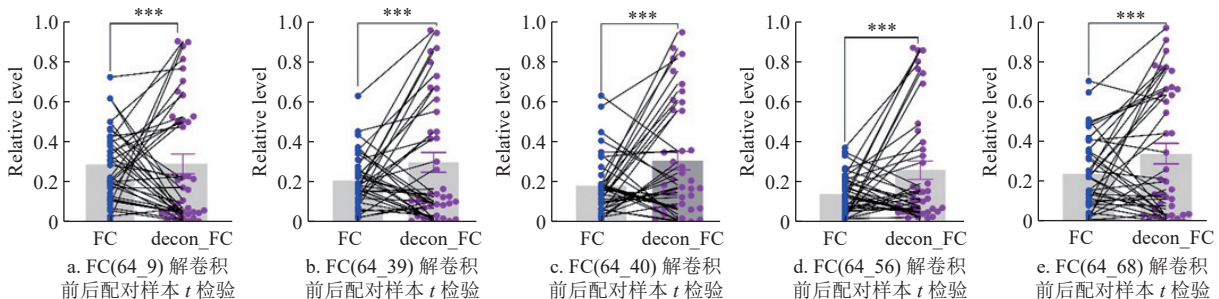


图 8 患者组配对样本 t 检验结果

2.5 解卷积前后 FC 组间差异性比较

为了阐明血液动力学响应函数 (HRF) 的变异对于组间功能连接 (FC) 差异的统计结果产生的

影响，本文分别对解卷积前后的健康对照组与患者组的 FC 进行了分析。双样本 t 检验结果表明，在不考虑 HRF 变异性的情况下（即时间序列未经解

卷积处理), 具有显著性差异的连接为 FC(64-21)、FC(64-37)、FC(64-55)、FC(64-63)、FC(64-77) 和 FC(64-81), 而考虑 HRF 的变异性 (即时间序列经过解卷积处理) 时所得到的显著组间差异的连接发生了改变, 为 FC(64-6)、FC(64-26)、FC(64-33)、FC(64-48) 和 FC(64-63), 且 P 值与连接强度的均值也显示出较大差别 (如图 9 和图 10 所示, 图中颜色深浅代表 P 值大小), 强调了 HRF 差异性对连接强度的组间差异性统计结果具有重要影响。

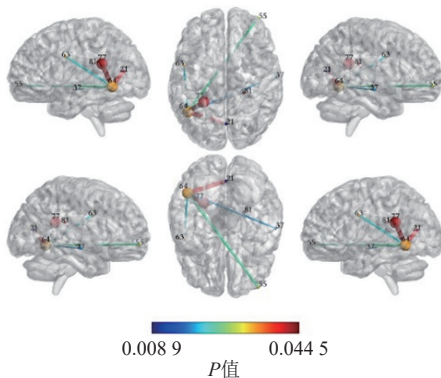


图9 解卷积前显著差异性脑区连接

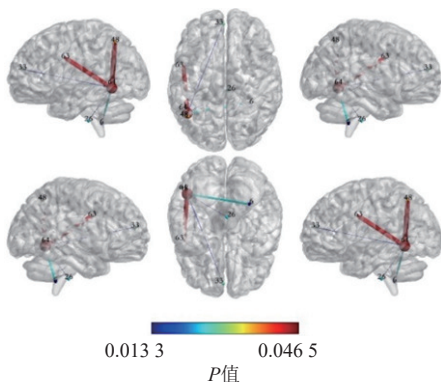


图10 解卷积后显著差异性脑区连接

2.6 仿真分析 HRF 参数差异对 FC 变化的影响

本研究基于仿真数据度量了 HRF 变化程度与 FC 变化程度之间的关系, 仿真数据的生成方法受文献 [37] 的启发, 采用了一阶向量自回归模型。首先, 使用 VAR 模型生成了神经时间序列, 这些序列分别来自相互作用的神经元群 X 和 Y , 分别表示为 $x(n)$ 和 $y(n)$, 并且它们之间没有滞后关系。同时, 使用协方差矩阵 C 来描述这些时间序列之间的关系。在这个模拟中, C 的非对角元素表示了 $x(n)$ 和 $y(n)$ 之间的互相关性。通过调整 C 矩阵中的非对角元素, 用于模拟不同的功能连接强度。对于得到的时间序列对, 依次求解两者的血氧响应函

数 (HRF) 参数以及解卷积后的功能连接 (FC)。进而可以得到 ΔFC (FC 的变化量) 与 ΔRH (HRF 响应幅度的变化量)、 ΔTTP (HRF 峰值时间的变化量)、 $\Delta FWHM$ (半高全宽的变化量) 之间的对应关系。本文进行了 150 次仿真, 每次生成 2 个时间序列对, 它们之间的连接强度均为 0.5, 其中 $\Delta FC = \frac{|FC_1 - FC_2|}{|FC_1 + FC_2|} \times 100\%$, $\Delta RH = \frac{|RH_1 - RH_2|}{|RH_1 + RH_2|} \times 100\%$, $\Delta TTP = \frac{|TTP_1 - TTP_2|}{|TTP_1 + TTP_2|} \times 100\%$, $\Delta FWHM = \frac{|FWHM_1 - FWHM_2|}{|FWHM_1 + FWHM_2|} \times 100\%$ 。以 ΔRH 、 ΔTTP 和 $\Delta FWHM$ 作为自变量, ΔFC 作为因变量进行无截距多元线性回归, 结果为:

$$\Delta FC = 1.1393\Delta RH + 0.3712\Delta TTP + 1.2478\Delta FWHM \quad (9)$$

回归指标为 $R^2=0.52$, $p<0.001$ 。因为自变量皆为每个参数变化的百分数, 没有量纲, 故每个变量前面的系数表征了对 ΔFC 的影响程度。可以从图 11 中观察到, ΔFC 的变化程度基本上是随这三者的变化而变化, 距离原点越远的点表示 ΔFC 的变化越大, 体现出与 ΔRH 、 ΔTTP 和 $\Delta FWHM$ 之间的变化相关性。

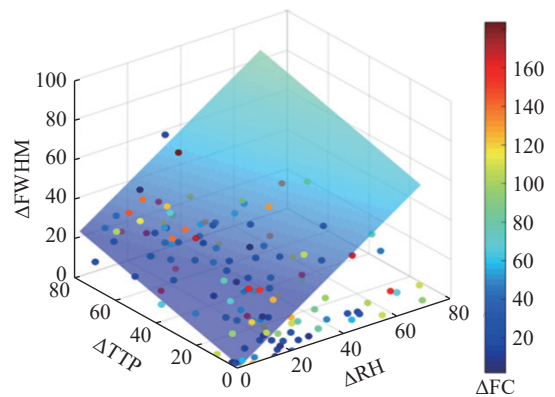


图11 ΔFC 与 ΔRH 、 ΔTTP 、 $\Delta FWHM$ 之间的对应关系图

3 讨论

本研究较全面的探讨了 HRF 差异性对功能连接指标计算的影响因素。通过双盲解卷积算法对 HRF 参数进行了估计并对 BOLD 时间序列进行了解卷积, 选择 3 个参数皆有显著组间差异的 brain_64 作为种子点, 构建了全脑功能连接, 并运用配对样本 t 检验和双样本 t 检验对功能连接进行了组内和组间的统计分析。研究结果表明, 患者组和健康对照组的 HRF 参数在多个脑区有显著差异, 进一步研究发现, 如果忽略 HRF 的差异性, 无论是在组内还是在组间, FC 强度 (值) 在解卷

积前后皆有显著差异。

3.1 健康被试及糖尿病患者组间的 HRF 差异

观察 HRF 参数变异系数的分布范围, 在健康对照组中, 变异系数的密度分布更加分散。这意味着在健康个体中, 同一脑区的 HRF 形状参数存在更大的个体差异, 反映了正常生理条件下神经活动的多样性。进一步比较两组的变异系数平均值, 发现健康对照组的平均值普遍高于患者组。这表明在健康状态下, 同一脑区的 HRF 形状参数相对更加分散, 而在患者群体中, 这种分散性相对较少。疾病造成的血管型差异可能是导致健康对照组和糖尿病患者组 HRF 形状变异系数差异的主要原因。在健康个体中, 正常神经生理调节和血流供应导致神经活动更为多样, 表现为更广泛的 HRF 形状变异(变异性符合正态分布)。相反, 糖尿病患者由于病理所造成的微循环改变、神经损伤和代谢变化等因素, 使得神经系统的活动相对一致, 导致 HRF 形状的一致性增加, 这些机制可能包括糖尿病导致的脑血流调节不稳定、神经损伤造成神经活动趋同以及代谢变化影响的神经细胞活动等。

在进行糖尿病患者和健康对照组 HRF 参数对比的结果中, 发现 3 个参数均有显著差异的脑区为 brain64, 此区域的中心点坐标为 MNI (-46, -57, -6), 位于布罗德曼分区中的 4 区(梭状回), 梭状回是主运动皮层的一部分, 负责执行肌肉的主动运动, 包括执行复杂的、有目的的运动, 如手指的精细动作。此区域的 HRF 参数异常, 表示糖尿病患者梭状回的神经-血管耦合存在异常, 导致血流响应的时程发生了明显变化。在一项针对糖尿病患者脑结构和认知功能障碍的研究中^[38], T2DM 组患者的梭状回灰质体积 (558.42 ± 30.75 ml) 相较于正常健康者 (618.12 ± 46.62 ml) 显著减少, 脑灰质体积与 MocA 患者和记忆力评分呈显著相关性 ($P < 0.05$), 这突显了梭状回区域在认知功能中的关键作用, 结合本研究结果综合强调了梭状回在 T2DM 患者中的结构和功能方面的异常, 揭示了该区域的 HRF 参数与认知功能之间的可能关联。

TTP 和 FWHM 这 2 个参数有显著差异的脑区还包括 brain16、brain35、brain40、brain51、brain67, 其中 brain40 为颞顶交界, 其他 4 个区域皆位于小脑, 说明糖尿病影响到小脑的血液动力响应过程。由于疾病导致的血管病变, 小脑区域的血流情况可能发生变化, 这可能导致血液供应不足或不稳定,

从而影响到小脑的正常功能。此外, 神经血管耦合的紊乱可能是糖尿病导致小脑影响的另一个因素。在小脑中, 这种耦合对于支持神经元活动所需的血液供应至关重要。糖尿病可能破坏这种耦合, 导致神经元活动与血管反应之间的失衡, 进而影响小脑功能。以上证据提示, 慢性高血糖状态可能导致神经元损伤和脑组织的萎缩, 小脑可能成为这种损害的靶点之一; 反过来, 小脑的萎缩可能进一步影响运动控制、协调和平衡能力, 并可能对认知功能产生负面影响。

3.2 配对样本 t 检验和双样本 t 检验的统计结果

在配对样本 t 检验中, 观察到健康对照组中仅有 5 个连接显示出显著性差异, 占比 5.8%; 相比之下, 患者组中有 43 个连接显示出显著性差异, 占比达到了 50%。考虑到配对前后的功能连接强度计算只在一个解卷积过程中有所不同, 可以推测这种统计差异主要由 HRF 的变异性引起, 这表明尽管在健康被试的 FC 分析中 HRF 差异性的影响相对较小, 但在患者组中, 考虑并去除 HRF 差异性对 FC 的潜在影响是很有必要的。另外, 结果显示解卷积之后的时间序列所构建的功能连接, 其相关性的范围比解卷积之前要大, 这可能是因为解卷积过程还原了信号强度、减小了时间延迟, 从而增加了时间序列的相关性。在进行双样本 t 检验时, 根据统计结果(如表 2 和表 3 所示), 如果不考虑血液动力学响应函数(HRF)的差异性, 健康对照组和患者组之间的功能连接(FC)在双样本 t 检验中显示出 6 对连接有显著性差异。考虑了 HRF 的变异性并进行解卷积处理后, 只有 5 对连接显示出显著性差异, 而且显著差异的脑区也发生了变化, 解卷积前后的结果中, 只有 FC(64-63)为共同的连接。这些变化应该归因于解卷积处理与被试内各脑区的 HRF 差异性相互作用, 导致了显著的 FC 连接强度和出现位置的不同。这些研究结果进一步强调了在功能连接分析中是否进行解卷积处理可能引起组间统计结果的偏差。

表 2 解卷积前显著差异连接及解卷积后相关值

FC	P value	Mean of control	Mean of patient
	解卷积前/后	解卷积前/后	解卷积前/后
64-21	0.04/0.11	0.199/0.236	0.275/0.328
64-37	0.02/0.25	0.152/0.240	0.221/0.313
64-55	0.02/0.67	0.254/0.290	0.179/0.266
64-63	0.02/0.04	0.158/0.223	0.240/0.350
64-77	0.04/0.62	0.228/0.348	0.166/0.312
64-81	0.01/0.98	0.225/0.322	0.149/0.323

表 3 解卷积后显著差异连接及与解卷积前相关值

FC	P value	Mean of control	Mean of patient
	解卷积前/后	解卷积前/后	解卷积前/后
64-6	0.03/0.56	0.290/0.288	0.438/0.266
64-26	0.01/0.17	0.184/0.161	0.330/0.126
64-33	0.02/0.64	0.174/0.181	0.294/0.196
64-48	0.05/0.60	0.229/0.192	0.346/0.178
64-63	0.04/0.02	0.223/0.158	0.350/0.240

3.3 参数对 FC 的影响程度

血液动力学响应函数 3 个参数的变化皆对 2 个脑区时间序列的功能连接强度产生影响, 多元线性回归的结果表明对 FC 变化量影响最大的为 $\Delta FWHM$ (影响系数为 1.247 8), 其次为 ΔRH (影响系数为 1.139 3), 最后为 ΔTTP (影响系数为 0.372 1)。全幅半宽 ($\Delta FWHM$) 的变化与血流动力学的动态调节相关, 影响神经活动的时程, 较宽的时程暗示了更持久的神经活动, 可能在功能连接的稳定性方面产生影响; 响应高度 (ΔRH) 的变化与神经活动水平的改变相关, 直接影响了功能连接的强度, 这提供了对神经活动与功能连接之间关系的洞察, 有助于加深理解脑区域之间的协同性; 达峰时间 (ΔTTP) 的变化反映了神经激活的时序特性, 与认知过程的时序要求相关, 这表明时序性的神经激活在功能连接中起到一定作用, 该发现可能进一步用于任务态功能连接分析等和时序性密切相关的研究中。

3.4 研究局限性及未来研究方向

这项研究借鉴了由文献 [21] 提出的 HRF 建模方法, 并利用维纳解卷积方法对时间序列进行解卷积。然而, 需要说明的是, 这种方法并非基于生理层面的建模, 而是一种数据驱动的方式, 本研究目的是用此方法来探讨血液动力学响应过程所导致 HRF 差异对功能连接的影响程度, 以及影响可能出现在哪里方面, 而不在于揭示疾病本身的神经生理机制。为了更全面地理解糖尿病患者的神经功能差异及其根本原因, 必须将这些数据驱动的研究结果与基于病理生理机制假设的实证研究相结合。此外, 对于 FC 结果重复性差等问题, 其部分原因是因为没有考虑 HRF 差异性, 使个体之间由于血管形态、血流速率、代谢率等生理特征的不同而产生的 HRF 差异成为影响 FC 结果的混淆因素, 此差异可采用基于 HRF 解卷积的方法来解决, 同时确保 HRF 的精确建模也是未来研究中需要重点关注的问题, 这将有助于提高用 FC 等影像指标来实施

组内、组间假设检验结果的准确性、可靠性和可重复性, 从而更好地加深对糖尿病等代谢性疾病机制的理解。

4 结束语

本研究利用字典学习算法对 39 个健康被试及 46 个糖尿病患者进行了脑区的划分, 对 HRF 形状及参数进行了估计, 并进一步检验了 FC 受 HRF 变异性影响的假设。结果显示, 在相同的参与者中, 是否考虑 HRF 参数的差异性 (即是否解卷积) 会对 FC 的计算产生影响, 从而导致健康对照组和糖尿病患者组之间的 FC 组间统计检验结果的不同。总体而言, 疾病所造成的神经血管耦合因素变化可能导致了其 HRF 的差异, 并进一步对基于时间序列构建的功能连接的稳定性和一致性产生了干扰。在类似研究中, 研究者通常需要考虑这些因素, 尤其是在不同脑区或不同个体之间比较时, 需要采用一些方法来标准化或控制 HRF 的影响, 以确保 FC 分析的可靠性。具体可以采用如下方法, 如自适应的 HRF 建模, 对于每个被试单独估算 HRF 参数, 或开发专用于不同群体的 HRF 模型等。研究并控制 HRF 的差异性有望改善功能连接分析的准确性和鲁棒性, 加深对于研究疾病神经机制的理解, 并为类似 rs-fMRI 研究的可重复性奠定方法基础。

参考文献

- [1] BUXTON R B. Introduction to functional magnetic resonance imaging: Principles and techniques[M]. New York: Cambridge University Press, 2002: 523-524.
- [2] YANG J, GOHEL S, VACHHA B. Current methods and new directions in resting state fmri[J]. *Clinical Imaging*, 2020, 65: 47-53.
- [3] LOGOTHETIS N K, PAULS J, AUGATH M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal[J]. *Nature*, 2001, 412(6843): 150-157.
- [4] KIM J H, RESS D. Arterial impulse model for the BOLD response to brief neural activation[J]. *Neuroimage*, 2016, 124(A): 394-408.
- [5] DUARTE J V, PEREIRA J M S, QUENDERA B, et al. Early disrupted neurovascular coupling and changed event level hemodynamic response function in type 2 diabetes: An fMRI study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(10): 1671-1680.
- [6] 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.
- [7] HANDWERKER D, OLLINGER J, DESPOSITO M. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses[J]. *Neuroimage*, 2004, 21(4): 1639-1651.

- [8] TAYLOR A, KIM J, RESS D. Characterization of the hemodynamic response function across the majority of human cerebral cortex[J]. *Neuroimage*, 2018, 173: 322-331.
- [9] RANGAPRAKASH D, DRETSCH MN, YAN W, et al. Hemodynamic variability in soldiers with trauma: Implications for functional MRI connectivity studies[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 16: 409-417.
- [10] YAN W, RANGAPRAKASH D, DESHPANDE G. Hemodynamic response function parameters obtained from resting state BOLD fMRI data in subjects with autism spectrum disorder and matched healthy controls[J]. *Data in Brief*, 2018, 19: 1305-1309.
- [11] YAN W J, PALANIYAPPAN L, LIDDLE PF, et al. Characterization of hemodynamic alterations in schizophrenia and bipolar disorder and their effect on resting-state fMRI functional connectivity[J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2022, 48(3): 695-711.
- [12] ZHENG M, WANG C, HU M, et al. Research progress on the association of insulin resistance with type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2024, 40(1): 35-39.
- [13] BUXTON R B. The thermodynamics of thinking: connections between neural activity, energy metabolism and blood flow[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2021, 376(1815): 20190624.
- [14] DUARTE J V, GUERRA C, MORENO C, et al. Changes in hemodynamic response function components reveal specific changes in neurovascular coupling in type 2 diabetes[J]. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13: 1101470.
- [15] BERMAN B D, GROTH C L, SHELTON E, et al. Hemodynamic responses are abnormal in isolated cervical dystonia[J]. *Neurosci Res*, 2020, 98(4): 692-703.
- [16] POWER J, COHEN A, NELSON S, et al. Functional network organization of the human brain[J]. *Neuron*, 2011, 72(4): 665-678.
- [17] GREICIUS M, SUPEKAR K, MENON V, et al. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network[J]. *Cerebral Cortex*, 2009, 19(1): 72-78.
- [18] FORNITO A, ZALESKY A, BREAKSPEAR M. The connectomics of brain disorders[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2015, 16(3): 159-172.
- [19] WANG J H, WANG L, ZANG Y F, et al. Parcellation-dependent small-world brain functional networks: A resting-state fMRI study[J]. *Human Brain Mapping*, 2009, 30(5): 1511-1523.
- [20] POWER J, BARNES K, SNYDER A, et al. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2142-2154.
- [21] LINDQUIST M, LOH J, ATLAS L, et al. Modeling the hemodynamic response function in fMRI: Efficiency, bias and mis-modeling[J]. *Neuroimage*, 2009, 45(1): 187-198.
- [22] RANGAPRAKASH D, WU GR, MARINAZZO D, et al. Hemodynamic response function (HRF) variability confounds resting-state fMRI functional connectivity[J]. *Magn Reson Med*, 2018, 80(4): 1697-1713.
- [23] PENNY W D, FRISTON K J, ASHBURNER J T, et al. Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images[J]. *Neurosurgery*, 2007: 123-145.
- [24] ESTEBAN O, MARKIEWICZ C J, BLAIR R W, et al. FMRIPrep: A robust preprocessing pipeline for functional MRI[J]. *Nature Methods*, 2019, 16(1): 111-116.
- [25] SUN A, WANG J J, ZHANG J R. Identifying autism spectrum disorder using edge-centric functional connectivity[J]. *Cerebral Cortex*, 2023, 33(13): 8122-8130.
- [26] ZHAO S, HAN J, LYU J, et al. Supervised dictionary learning for inferring concurrent brain networks[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2015, 34(10): 2036-2045.
- [27] TOŠIĆ I, FROSSARD P. Dictionary learning[J]. *IEEE Signal Processing Magazine*, 2011, 28(2): 27-38.
- [28] LYU J, JIANG X, LI X, et al. Sparse representation of whole-brain fMRI signals for identification of functional networks[J]. *Medical Image Analysis*, 2015, 20(1): 112-134.
- [29] BHANOT A, MEILLIER C, HEITZ F, et al. Spatially constrained online dictionary learning for source separation [J]. *IEEE Transactions on Image Processing*, 2021, 30: 3217-3228.
- [30] QIAO C, YANG L, CALHOUN V D, et al. Sparse deep dictionary learning identifies differences of time-varying functional connectivity in brain neuro-developmental study[J]. *Neural Networks*, 2021, 135: 91-104.
- [31] WRIGHT J, MA Y, MAIRAL J, et al. Sparse representation for computer vision and pattern recognition [J]. *Proceedings of the IEEE*, 2010, 98(6): 1031-1044.
- [32] WU G R, COLEMBIER N, BOSSCHE S, et al. rsHRF: A toolbox for resting-state HRF estimation and deconvolution[J]. *Neuroimage*, 2021, 244: 118591.
- [33] LI X, ZHANG X, FAN C, et al. Deconvolution based on sparsity and continuity improves the quality of ultrasound image[J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2024, 169: 107860-107866.
- [34] 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 and Behavior*, 2021, 15(3): 1622-1640.
- [35] LUPPI A, MEDIANO, PEDRO A, et al. Synergistic core for human brain evolution and cognition[J]. *Nature Neuroscience*, 2022, 25(6): 771-771.
- [36] DUBOIS J, ADOLPHS R. Building a science of individual differences from fMRI[J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 2016, 20(6): 425-443.
- [37] DESHPANDE G, SATHIAN K, HU X. Compensating for zero-lag correlation effects in time-lagged granger causality analysis[J]. *Neuro Image*, 2009, 47: 147-147.
- [38] 范阮成功. 2型糖尿病患者大脑局部结构与认知功能障碍的相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- FAN R C G. A study on the correlation between local brain structures and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2021.