

基于机器学习的脑网络分析方法及应用

张道强¹ 接标^{1,2}

(1. 南京航空航天大学计算机科学与技术学院, 南京, 210016; 2. 安徽师范大学数学计算机科学学院, 芜湖, 241003)

摘要: 脑网络学习旨在从整体上研究大脑各功能区的交互, 对于人类深入了解大脑功能和结构以及对一些脑疾病的诊断都具有非常重要的作用。作为脑网络分析的重要工具, 机器学习由于能够从数据中学习规律并对未知数据进行预测, 已成为近年来脑网络分析领域一个新的研究热点。本文综述了近年来基于机器学习技术在脑网络分析中的典型研究方法和应用, 主要从网络的构建、特征学习和分类预测等 3 个方面加以介绍。最后, 总结全文并展望未来研究方向。

关键词: 脑网络分析; 机器学习; 特征学习; 核方法

中图分类号: TP391 **文献标志码:** A

Machine-Learning-Based Brain Network Analysis: Method and Application

Zhang Daoqiang¹, Jie Biao^{1,2}

(1. College of Computer Science and Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing, 210016, China;
2. School of Mathematics and Computer Science, Anhui Normal University, Wuhu, 241003, China)

Abstract: Brain network aims to study the interaction of brain functional regions as a whole system, which plays a very important role for the understanding of brain function and structure, as well as the diagnosis of some brain diseases. As an important tool to analyze brain networks, machine learning has become a new focus of research since, and it can obtain the rules via automatically analyzing data and apply these rules to predict the unknown data. This paper reviews the concepts, methods and applications of brain network analysis, and mainly discusses some related works based on machine learning techniques from the following three aspects, i. e., construction of brain network, feature learning and classification and prediction. Finally, The conclusion is drawn, and some new directions for future research is forecasted.

Key words: brain network analysis; machine learning; feature learning; kernel method

引 言

人脑的结构和功能极其复杂, 理解大脑的运转机制, 是新世纪人类面临的最大的挑战之一。世界各国投入了大量的人力和物力进行研究。例如, 美国和欧盟分别投入 38 亿美元和 10 亿欧元, 启动大脑研

究计划^[1]。脑科学研究成果一方面将为人类更好地了解大脑、保护大脑、开发大脑潜能等方面做出重要贡献,同时也有助于加深对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)及其早期阶段即轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)、帕金森氏症(Parkinson's disease, PD)等脑疾病的理解,找到一系列神经性疾病的早期诊断和治疗新方法。

大量医学和生物方面的研究成果表明人的认知过程通常依赖于不同神经元和脑区间的交互^[2,3]。近年来,现代成像技术如磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)和正电子发射断层扫描(Positron emission tomography, PET)等提供了一种非侵入式的方式来有效探索人脑及其交互模式^[4]。

从脑影像数据可进一步构建脑网络,由于脑网络能从脑连接层面刻画大脑功能或结构的交互^[5,6],脑网络分析已成为近年来脑影像研究中的一个热点。目前,脑网络分析研究主要包括:(1)探索大脑区域之间结构性和功能性连接关系^[7]; (2)分析一些脑疾病所呈现的非正常连接,从而寻找可能对疾病敏感的一些生物标记^[5,8,9]。由于增加了具有生物学意义测量的可靠性,从脑影像中学习连接特性对识别基于图像的生物标记展现了潜在的应用前景。

脑网络是对大脑连接的一种简单表示。在脑网络中,节点通常被定义为神经元、皮层或感兴趣区域(Region-of-interest, ROI),而边对应着它们之间的连接模式。根据边的构造方式,可以把脑网络分为以下两种^[5]:(1)结构性连接网络,指不同神经元之间医学结构上的连接模式^[10,11],其边一般是(神经元的)轴突或纤维。(2)功能性连接网络,是指大脑区域间功能关联模式,其可以通过测量来自于功能性磁共振成像(functional MRI, fMRI)或脑电/脑磁(EEG / MEG)数据的神经电生理活动时序信号而获得^[5,12]。如果构建的连接网络的边是有向的,则又称为有效连接网。

脑网络分析提供了一个新的途径来探索脑功能障碍与脑疾病相关的潜在结构性破坏之间的关联^[5,8,9]。已有研究证据表明,许多神经和精神疾病能被描述为一些异常的连接,表现为大脑区域之间连接中断或异常整合^[4,6,12]。例如:AD病人功能性连接网络的小世界特性发生了变化,反映出系统的完整性已被破坏^[13]。同时,AD和MCI病人的海马与其他脑区的连接以及额叶和其他脑区的连接也已改变^[14]。

目前,有关脑网络分析的研究可以大致分为两类:(1)基于特定假设驱动的群组差异性测试,如小世界网络^[10,13]、默认模式网络^[15,16]和海马网络^[17]等;(2)基于机器学习方法的个体分类和预测^[18]。

在第1类中,研究工作主要集中在利用图论分析方法寻找疾病在脑网络功能上的障碍,从而揭示患者大脑和正常人大脑之间的连接性差异^[4]。通过使用组对比分析的方法,一些研究者已经研究了AD/MCI的大脑网络,并在各种网络中发现了一些非正常连接,包括默认模式网络^[15,16]以及其他静息态网络^[19,20]。另外,研究者也分析和发现了精神分裂症中一些非正常的功能性连接^[21]。然而,这一类研究主要的限制是一般只寻找支持某种驱动假设的证据,而不能自动完成对个体的分类^[19,22]。

在第2类研究工作中,机器学习方法被用来训练分类模型,从而能够精确地对个体进行分类。如,研究者利用弥散张量图像(Diffusion tensor imaging, DTI)和功能fMRI构建网络学习模型用于AD和MCI分类研究^[9,23-26]。另外,研究者也基于脑网络模型开展其他脑疾病研究,如:精神分裂症^[27]、儿童自闭症^[28]、网络成瘾^[29]和抑郁症^[30]等。由于能够从数据中自动分析获得规律,并利用规律对未知数据进行预测以及辅助寻找可能对疾病比较敏感的生物标记,基于机器学习的脑网络分析已成为一个新的研究热点,并吸引了越来越多研究者的兴趣。

1 脑网络分析方法

图1给出了一个典型基于机器学习的脑网络分析框架,其中主要包括3个步骤:(1)脑网络构建,即构建结构性或功能性脑网络;(2)特征学习,即从构建的脑网络中学习各种特征用于脑网络的分类;(3)分类与预测,即利用已学习的特征构建一个分类学习模型,并用于对未知样本进行预测。

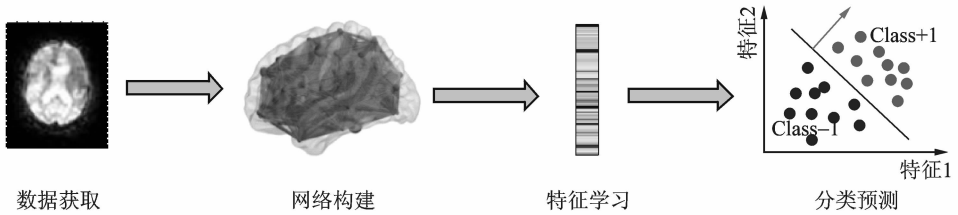


图 1 脑网络分析(分类)的典型框架

Fig. 1 Typical framework of brain network analysis (classification)

1.1 网络构建

脑网络构建是脑网络分析中的基础步骤。图 2 给出了结构性和功能性脑网络的典型构建流程^[5]。其中,上面是结构性网络的构建过程,下面是功能性网络的构建流程。对建立结构性连接,可以基于 DTI 或扩散频谱成像(Diffusion spectrum imaging, DSI)(见③),使用某种跟踪(如:在大脑区域间流线的个数),从而把大脑区域的连接表示为一个矩阵(见⑤)。该矩阵可以看成权重网络直接进行分析,也可以对其进行阈值化(见⑦)后进行分析。为了建立功能性连接,首先要获取不同体素或区域的大脑活动的时间序列(见②),根据这些序列利用聚合测量来计算这些序列的相关性,从而大脑网络被表示为一个相关矩阵(见④),该矩阵也可以被看成一个权重网或阈值化后形成为连接网(见⑥)。对结构性脑网络,其主要根据医学上的连接模式来构建脑网络。如 Wee 等人^[9]从 DTI 图像中利用白质构建了结构型连接网络,并提取 6 种生理参数构建了 6 种不同的结构型网络,用于 MCI 的分类,取得很好的效果。对功能性脑网络,研究人员已提出许多构建模型,如:基于相关性的方法,基于偏序相关性的方法和稀疏化的方法等^[4-6,31]。

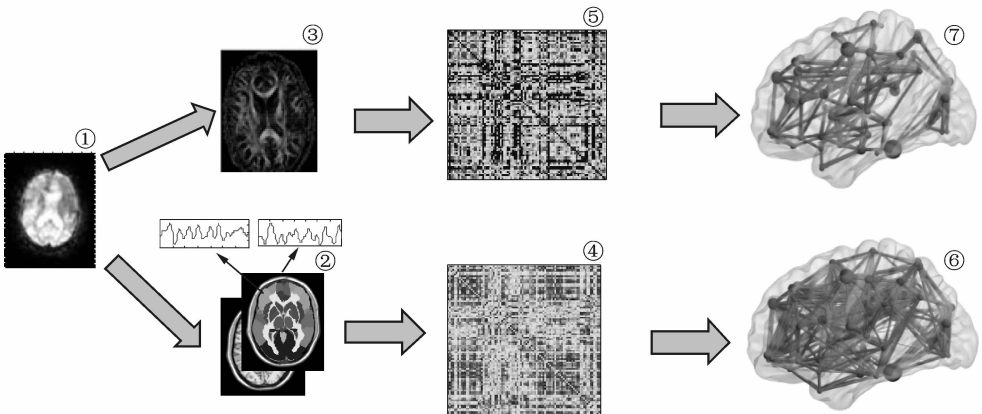


图 2 脑网络的典型构建流程

Fig. 2 Workflow for brain network construction

目前,绝大部分研究主要集中在基于相关性的方法^[4-6,31],即通过估计相关性(如 Pearson 相关性)来定义节点间的关联。已有研究表明,与其他方法相比,基于相关性的方法能较好地刻画脑区或神经元之间的交互^[32]。但基于相关性的脑网络一般是全连接网络,其中包含一些多余和不重要的关联,这给脑网络分析带来一定的困难。

偏序相关性也被提出用于脑网络分析。如 Huang 等人^[33]采用稀疏化逆协方差矩阵的方法来估计 AD、MCI 和正常对照组(Normal controls, NC)的大脑连接性。这种方法能够有效地获得一种稀疏化连接网络,但这种方法对参数非常敏感^[34]。

最近一些研究表明一定程度的稀疏性能够从一些带来噪声的连接中获得鲁棒性连接^[20,35],从而能够改进对疾病分类的性能。稀疏学习模型也被用于构建脑网络。如, Lee 等人^[36]提出利用 LASSO 模型构建功能性连接网络,并用于儿童自闭症的研究。Wee 等人^[34]提出利用 Group LASSO 方法构建 MCI 和 NC 功能性连接网络,并用于分类。然而, Lee 等人的方法^[36]只在病人样本组中分析脑网络连接性,因此不适合用于分类。而 Wee 等人的方法^[34]在 MCI 和 NC 上构建了具有相同拓扑结构的连接网络,从而忽略病人网络和正常人网络在拓扑结构上的差异性。

到目前为止,大部分工作在构建网络时仅考虑脑区之间的简单成对关系,即二阶关系。而大脑本身是一个复杂的网络,生物学研究也表明一个脑区通常和几个主要的脑区之间直接进行交互。为了更好地刻画脑组织之间复杂的交互关系, Jie 等人^[37]最近提出了一种超网络,即:基于超图来刻画多个脑区间高阶交互关系的脑网络构建方法。其方法提供了一种不同于以往研究工作的新型脑网络构建方法。实验结果表明,基于超网络的方法能够获得更好的分类性能,发现一些潜在的与疾病相关的连接^[37]。

1.2 特征学习

特征学习是脑网络分析中的关键步骤,它为下一步网络分类提供了基础。学习特征的好坏直接影响后续识别算法的性能,好的特征所带来的性能提升甚至远大于好的识别算法的设计。脑网络数据是一种结构化数据,其中包含大量低层次特征,而通常能够获得样本个数非常少,是典型小样本问题。为了解决这一问题,通常做法是:首先从脑网络数据中提取一些有意义的网络局部测量(如聚类系数、节点的度及分布、边的权重及分布和最短路径等)作为特征。然后,利用机器学习领域中的特征选择算法过滤掉对分类不重要特征,保留下来对分类和理解疾病非常重要的特征。这样,一方面能够提高对疾病分类的精确度,另一方面可以帮助寻找一些对疾病比较敏感的生物标记,从而更好地理解疾病和对疾病进行诊断。因此,在脑网络分析中,特征提取和选择是非常重要的步骤,特别是以分类为目的时。

1.2.1 单模态特征学习

目前,研究人员已经把机器学习中一些特征选择方法(如 t-test、递归特征消除(Recursive feature elimination, RFE)和 LASSO 等)应用到脑网络的分类中^[9,38]。例如, Wee 等人^[9,23,38]从 fMRI 图像中构建功能性网络,并从网络中提取局部聚类系数作为特征,而后执行一种分层的特征选择方法(t-test 和 RFE)用于 MCI 的分类,取得了很好的结果。Chen 等人^[24]构建功能性连接网络并使用积差相关系数来从正常人当中分类 AD 和 MCI 病人。Zhou 等人^[25]构建一种分层的解剖大脑网络,并提取聚类系数作为特征,然后执行一种分层特征选择方法来识别 MCI 病人。Zania 等人^[35]研究了从功能性网络提取的各种特性以及特性组合对分类 MCI 病人和正常人的能力。然而,已有的这些方法在特征学习的过程中,并没有充分考虑网络数据自身的一些特点,可能会丢失一些对分类有用的信息,如网络整体上拓扑结构信息。因此, Jie 等人^[39]最近提出一种基于拓扑结构的结构化特征选择方法,通过引入图核计算脑网络数据之间的相似性,使选择的特征既利用局部测量特性又保留网络整体拓扑结构信息。实验结果表明, Jie 等人的方法不仅能显著提高学习算法的泛化能力和分类性能,而且对检测出可能对疾病敏感的脑区和功能性连接表现了一定的潜力^[39]。

1.2.2 多模态特征学习

由于大脑和疾病的复杂性,仅从单一模态中寻找对疾病敏感生物标志是非常困难的。基于多模态方法提供了一个新的途径。一方面,实际中为了达到对疾病的精确诊断,通常需要采用病人的多种模态

数据(如 MRI 和 PET 等)。另一方面,在机器学习领域,多任务和多模态方法已经被广泛研究和应用。因此,利用多模态方法可发现以前仅利用单模态数据无法发现的信息,从而帮助更好分类和理解疾病病理。一些传统特征选择方法(如 t-test, RFE 和 LASSO 等)已经被用于多模态数据分析中^[23,40]。然而,这类特征选择方法一个明显缺点是没有考虑到不同模态数据之间特征的内在相关性。最近,一些研究者提出基于多模态的特征选择方法,并用于疾病分类。例如:Huang 等人^[41]提出一种稀疏组合线性判别分析的方法联合地从多模态数据中寻找与疾病相关的特征。Zhang 和 Chen 等人^[42]提出了多模态多任务的特征选择方法用于 AD/MCI 分类和预测。Liu 等人^[43]提出将模态间约束嵌入到多任务学习的特征选择方法,并用来分类正常人和 AD/MCI 病人。Jie 等人^[44]提出一种基于流形正则化的多任务特征选择方法,并把其推广到半监督情况。与已有的特征学习方法不同的是,Jie 等人的方法充分利用了模态数据的分布信息,从而获得了更好的分类性能^[44]。

1.2.3 图上的特征学习

除了将图数据转化为特征向量进行特征学习外,也可以对图数据直接进行特征学习,即从图数据中选择出有判别性的子图。在机器学习和数据挖掘领域,图挖掘已经受到广泛的关注。受上述工作启发,Fei 等人^[45]假定同组的脑网络存在相似的子网络,而不同组之间存在不同的子网络,提出了单网络下基于频繁和判别子网络挖掘的脑网络分类方法,利用频繁子图挖掘技术和图核技术挖掘出最具判别性的子网络。实验结果表明,Fei 等人提出的方法不仅能显著提高分类性能,而且对检测出可能对疾病敏感的功能性连接、结构型连接和脑区表现了一定的潜力^[45]。Fei 等人^[46]在单网络的基础上提出了基于多网络融合的频繁和判别子网络挖掘方法,利用多阈值的方法反映多层次的网络拓扑特性,并利用多核学习技术进行融合。结果表明,多阈值融合的频繁和判别子网络挖掘算法可以获得更稳定的分类性能,并能够得到更多的关于脑网络拓扑结构的发现^[46]。另外,Wang 等人^[47,48]将以子图作为特征的方法引入图数据的特征选择中,提出了一些可用于脑网络分类的方法。

1.3 分类预测

分类和预测是脑网络分析(分类)中最后一个步骤。许多机器学习和模式识别中分类方法被应用到脑网络分析中。表 1 总结现阶段脑网络分析中使用的典型分类方法以及取得的分类性能。从表 1 中可以看出,在各种分类方法中,核方法提供了一个通用的框架,并且得到了广泛的研究和应用。其基本思想是隐含地把输入数据映射到高维特征空间,从而使数据在高维特征空间中更容易线性可分。在核方法中,一旦定义了核函数,许多基于核的方法^[49]都可以使用。一些常用的核函数如线性核、RBF 核等已经被用于脑疾病分类^[9,25,28,44],并且考虑到多个核之间的互补性,多核学习技术也被用于脑网络的分析^[28,50],取得了很好的效果。另外,考虑到基于向量构建的核,并没有考虑网络的拓扑结构特性,Jie 等人^[51]最近将图核用于脑网络分析中。

表 1 脑网络分析中典型分类方法及取得的性能

Table 1 Typical methods of brain network analysis and classification accuracy

方法	脑疾病	数据模态	样本数 (病人/正常人)	分类器	分类精度/%
Chen's ^[24]	AD/MCI	fMRI	20+15/20	Fisher 判别分析	
Shen's ^[27]	精神分裂症	fMRI	32/20	C-means 聚类	92.3
Zhou's ^[25]	MCI	MRI	10/17	SVM(线性核)	84.35
Zeng's ^[30]	抑郁症	fMRI	24/29	SVM(线性核)	94.3
Wee's ^[23]	MCI	fMRI+DTI	10/17	SVM(RBF 核)	96.3
Wee's ^[28]	自闭症	MRI	58/59	多核 SVM(RBF 核)	96.27
Jie's ^[50]	MCI	fMRI	99/50	多核 Multi-kernel SVM (图核)	82.6

在文献[52]中,图核已被提出用于测量两幅图之间拓扑结构的相似性。在机器学习领域,许多图核已经被构建出来,并取得了很好的应用。研究人员也将图核应用到神经影像分析当中,如 Mokhtari 等人利用图核来区分人是处于注意还是休息状态^[51]。Jie 等人^[39]将 Weisfeiler-Lehman 子树核^[52]应用到 MCI 的分类,取得了很好的效果。但注意到在这些基于图核的工作中,都没有考虑脑网络节点上的信息,在连接网络中每个节点都具有唯一性,即:唯一对应着一个神经元或感兴趣的区域。如果考虑这些信息,那么现有的图核不能很好刻画脑网络的这些特性。因此,Jie 等人^[50]探讨一种面向脑网络的新型图核,用于测量一对脑网络相似性,取得了很好的分类性能。

2 脑网络分析应用

脑网络分析提供了一个新的工具来探索脑疾病与脑结构和功能之间的关联,同时寻找一些潜在的生物标志以帮助疾病的诊断和分类。目前,研究者已经将脑网络应用一些脑疾病分析中:如 AD/MCI^[9,24,50],精神分裂症^[27]、儿童自闭症^[28]、抑郁症^[30]等,见表 1。从表 1 中可以看出各种网络(包括功能性或结构性连接网络,以及它们的组合)已经被应用脑疾病的分类中,并且取得了很好的分类性能。

在目前的各种脑疾病中,AD 以及它的早期阶段 MCI 由于其重要性而得到了广泛的研究。表 2 总结了现阶段基于功能性脑网络的 MCI 分类方法及性能。从表 2 中可以看出这些方法大都获得非常好的分类精度和 AUC 值(接受者操作特征曲线下方的面积),表明了这些方法能够应用于疾病的分类。这些方法也都获得了相对较高的敏感度(即对病人正确预测的比例),在实际中这也是非常重要的,因为将病人预测为正常人和将正常人预测为病人所带来的损失是不一样的。显然,前者造成的损失更大。另外,在这些研究中也探索了一些具有生物意义的发现,如:发现一些可能与疾病相关的一些脑区(包括海马,杏仁核,颞极等)以及一些重要的连接,而这些脑区和一些连接已经被广泛地认为可能与 AD/MCI 非常相关^[12,34,37]。这些发现将有助于帮助寻找一些与疾病相关的生物标志,并帮助更好地理解脑疾病的病理。

表 2 现阶段基于功能性脑网络的 MCI 分类方法及分类性能

Table 2 Brain-network-based methods for MCI classification and classification performance

方法	样本数 (MCI/NC)	分类精度/%	敏感度/%	特异度/%	AUC
Wang's ^[12]	37/47		86.5	85.1	
Chen's ^[24]	15/20		93.0	90.0	0.95
Wee's ^[53]	12/25	91.9			0.90
Wee's ^[34]	25/25	84.0	84.0	84.0	0.87
Jie's ^[27]	12/25	91.9			0.87
Jie's ^[37]	12/25	94.6	91.7	96.0	0.96

3 结束语

脑网络分析提供了一个新的工具,以探索脑功能障碍与脑疾病相关的潜在结构性破坏之间的关联^[54,55]。其中,机器学习在脑网络分析中扮演着非常重要的角色,并已成为一个新的研究热点。本文基于机器学习的方法,综述了脑网络分析中的一些概念、典型方法以及应用。最后,本文给出一些待解决的问题和未来值得进一步研究的工作,主要包括:(1) 复杂交互性网络的刻画。脑网络自身是一个复杂性网络,最新的研究表明脑网络应该是分层的动态性交互性网络,如何刻画这种脑区或神经元之间复杂交互性将是未来研究的一个重要课题。(2) 多模态数据下疾病分类。不同模态的数据从不同视角反映脑结构的功能或结构,如何充分利用领域知识以及模态数据自身特点和互补信息,并结合高级的机器学习技术(如:多模态、多视图或多任务学习技术等),提高对脑疾病的诊断水平,加深了对脑疾病病理的理

解,也是为来的一个重要研究方向。(3)小样本和数据不平衡的问题。目前的研究通常样本的数量较小,且样本非常的不平衡(即一类样本数量远远大于另外一类)。如何从小样本和不平衡的数据中获取有意义并具有推广性的信息是非常具有挑战的任务。借助于机器学习领域中迁移学习、代价敏感学习等技术,融入更多的领域知识,设计出针对小样本且不平衡数据情况下脑网络分析的特定方法,也是将来一个重要的研究内容。

参考文献:

- [1] 《环球科学》评 2013 十大科学新闻[J]. 硅谷, 2014, 1: 1-2.
Global science: Ten science news [J]. Silicon Valley, 2014, 1: 1-2.
- [2] Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2007, 3(3): 186-191.
- [3] Sporns O. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(5): 652-660.
- [4] Xie T, He Y, Mapping the Alzheimer's brain with connectomics[J]. *Front Psychiatry*, 2011, 2: 1-14.
- [5] Kaiser M. A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks [J]. *Neuroimage*, 2011, 57(3): 892-907.
- [6] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, 10(3): 186-198.
- [7] Zhou C S, Zemanova L, Zamora G, et al. Hierarchical organization unveiled by functional connectivity in complex brain networks [J]. *Physical Review Letters*, 2006, 97(23): 238103.
- [8] Sporns O, Tononi G, Kotter R. The human connectome: A structural description of the human brain [J]. *PLoS Comput Biol*, 2005, 1(4): e42.
- [9] Wee C Y, Yap P T, Li W, et al. Enriched white matter connectivity networks for accurate identification of MCI patients [J]. *Neuroimage*, 2011, 54(3): 1812-1822.
- [10] He Y, Chen Z, Gong G, et al. Neuronal networks in Alzheimer's disease [J]. *Neuroscientist*, 2009, 15(4): 333-350.
- [11] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations [J]. *Neuroimage*, 2010, 52(3): 1059-1069.
- [12] Wang J, Zuo X, Dai Z, et al. Disrupted functional brain connectome in individuals at risk for Alzheimer's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(5): 472-481.
- [13] Sanz-Arigita E J, Schoonheim M M, Damoiseaux J S, et al. Loss of 'small-world' networks in Alzheimer's disease: Graph analysis of fMRI resting-state functional connectivity [J]. *Plos One*, 2010, 5(11): e13788.
- [14] Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006, 20(2): 112-117.
- [15] Greicius M D, Srivastava G, Reiss A L, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(13): 4637-4642.
- [16] Petrella J R, Sheldon F C, Prince S E, et al. Default mode network connectivity in stable vs progressive mild cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2011, 76(6): 511-517.
- [17] Bai F, Zhang Z, Watson D R, et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(11): 951-958.
- [18] Ye J P, Wu T, Li J, et al. Machine learning approaches for the neuroimaging study of alzheimer's disease [J]. *Computer*, 2011, 44(4): 99-101.
- [19] Wang K, Liang M, Wang L, et al. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28(10): 967-978.
- [20] Supekar K, Menon V, Rubin D, et al. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease [J]. *PLoS Comput Biol*, 2008, 4(6): e1000100.
- [21] Lynall M E, Bassett D S, Kerwin R, et al. Functional connectivity and brain networks in Schizophrenia [J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(28): 9477-9487.
- [22] Seeley W W, Crawford R K, Zhou J, et al. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks [J]. *Neuron*, 2009, 62(1): 42-52.
- [23] Wee C Y, Yap P T, Zhang D, et al. Identification of MCI individuals using structural and functional connectivity networks

- [J]. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2045-2056.
- [24] Chen G, Ward B D, Xie C, et al. Classification of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal cognitive status with large-scale network analysis based on resting-state functional MR imaging [J]. *Radiology*, 2011, 259(1): 213-221.
- [25] Zhou L P, Wang Y P, Li Y, et al. Hierarchical anatomical brain networks for MCI prediction: Revisiting volumetric measures [J]. *Plos One*, 2011, 6(7): e21935.
- [26] Jie B, Zhang D, Gao W, et al. Integration of network topological and connectivity properties for neuroimaging classification [J]. *IEEE Trans Biomedical Engineering*, 2014, 61(2): 576-589.
- [27] Shen H, Wang L B, Liu Y D, et al. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of Schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI [J]. *Neuroimage*, 2010, 49(4): 3110-3121.
- [28] Wee C Y, Wang L, Shi F, et al. Diagnosis of autism spectrum disorders using regional and interregional morphological features [J]. *Human Brain Mapping*, 2014, 35(7): 3414-3430.
- [29] Wee C Y, Zhao Z, Yap P T, et al. Disrupted brain functional network in internet addiction disorder: A resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107306.
- [30] Zeng L L, Shen H, Liu L, et al. Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: A multivariate pattern analysis [J]. *Brain*, 2012, 135: 1498-1507.
- [31] Smith S M, Vidaurre D, Beckmann C F, et al. Functional connectomics from resting-state fMRI [J]. *Trends Cogn Sci*, 2013, 17(12): 666-682.
- [32] Smith S M, Miller K L, Salimi-Khorshidi G, et al. Network modelling methods for FMRI [J]. *Neuroimage*, 2011, 54(2): 875-891.
- [33] Huang S, Li J, Sun L, et al. Learning brain connectivity of Alzheimer's disease by sparse inverse covariance estimation [J]. *Neuroimage*, 2010, 50(3): 935-949.
- [34] Wee C Y, Yap P T, Zhang D, et al. Group-constrained sparse fMRI connectivity modeling for mild cognitive impairment identification [J]. *Brain Struct Funct*, 2014, 219(2): 641-656.
- [35] Zanin M, Sousa P, Papo D, et al. Optimizing functional network representation of multivariate time series [J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 1-6.
- [36] Lee H, Lee D S, Kang H, et al. Sparse brain network recovery under compressed sensing [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2011, 30(5): 1154-1165.
- [37] Jie B, Shen D, Zhang D. Brain connectivity hyper-network for MCI classification[C]//*Med Image Comput Comput Assist Interv. Boston, USA: [s. n.], 2014, 17(Pt 2): 724-732.*
- [38] Wee C Y, Yap P T, Denny K, et al. Resting-state multi-spectrum functional connectivity networks for identification of MCI patients [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37828.
- [39] Jie B, Zhang D, Wee C Y, et al. Topological graph kernel on multiple thresholded functional connectivity networks for mild cognitive impairment classification [J]. *Human Brain Mapping*, 2014, 35(7): 2876-2897.
- [40] Zhang D, Wang Y, Zhou L, et al. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Neuroimage*, 2011, 55(3): 856-867.
- [41] Huang S, Li J, Ye J, et al. Identifying Alzheimer's disease-related brain regions from multi-modality neuroimaging data using sparse composite linear discrimination analysis [C]//*Advances in Neural Information Processing Systems. Granada, Spain: [s. n.], 2011; 1431-1439.*
- [42] Zhang D, Shen D. Multi-modal multi-task learning for joint prediction of multiple regression and classification variables in Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2): 895-907.
- [43] Liu F, Wee C Y, Chen H F, et al. Inter-modality relationship constrained multi-modality multi-task feature selection for Alzheimer's Disease and mild cognitive impairment identification [J]. *Neuroimage*, 2014, 84: 466-475.
- [44] Jie B, Zhang D, Cheng B, et al. Manifold regularized multitask feature learning for multimodality disease classification (in print) [J]. *Hum Brain Mapp*, DOI 10.1002/hbm.22642, 2014.
- [45] Fei F, Jie B, Zhang D. Frequent and discriminative subnetwork mining for mild cognitive impairment classification [J]. *Brain Connect*, 2014, 4(5): 347-360.
- [46] Fei F, Jie B, Zhang D Q. Discriminative subnetwork mining for multiple thresholded connectivity-networks-based classification of mild cognitive impairment [C]//*International Workshop on Pattern Recognition in Neuroimaging (PRNI). Tübingen, Germany: [s. n.], 2014:1-4.*
- [47] Wang L P, Fei F, Jie B, et al. Combining multiple network features for mild cognitive impairment classification [C]//*The IEEE ICDM Workshop on Data Mining in Medical Imaging. Shenzhen, China: [s. n.], 2014:1-4.*

- [48] 王立鹏, 费飞, 接标, 等. 基于子图选择和图核降维的脑网络分类方法[J]. 计算机科学与探索, 2014, 8(10): 1246-1253.
Wang Lipeng, Fei Fei, Jie Biao, et al. Brain network classification method with subgraph selection and graph-kernel based dimensionality reduction [J]. *Journal of Frontiers of Computer Science and Technology*, 2014, 8(10): 1246-1253.
- [49] Burges C J C. A tutorial on support vector machines for pattern recognition[J]. *Data Mining and Knowledge Discovery*, 1998, 2(2): 121-167.
- [50] Jie B, Jiang X, Zu C, et al. The new graph kernels on connectivity networks for identification of MCI [C]//4th Workshop on Machine Learning and Interpretation in Neuroimaging: Beyond the Scanner (MLINI). *Advances in Neural Information Processing Systems (NIPS)*. Montreal, Quebec, Canada: [s. n.], 2014:1-9.
- [51] Mokhtari F, Bakhtiari S K, Hossein-Zadeh G A, et al. Discriminating between brain rest and attention states using fMRI connectivity graphs and subtree SVM [C]//SPIE Medical Imaging. International Society for Optics and Photonics. California, USA: [s. n.], 2012:83144C-83144C-7.
- [52] Shervashidze N, Schweitzer P, van Leeuwen E J, et al. Weisfeiler-Lehman graph kernels[J]. *Journal of Machine Learning Research*, 2011, 12: 2539-2561.
- [53] Wee C Y, Li Y, Jie B, et al. Identification of MCI using optimal sparse MAR modeled effective connectivity networks [C]//Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Nagoya, Japan: [s. n.], 2013, 8150:319-327.
- [54] Zalesky A, Fornito A, Harding I H, et al. Whole-brain anatomical networks: Does the choice of nodes matter? [J]. *Neuroimage*, 2010, 50(3): 970-983.
- [55] Hayasaka S, Laurienti P J. Comparison of characteristics between region-and voxel-based network analyses in resting-state fMRI data [J]. *Neuroimage*, 2010, 50(2): 499-508.

作者简介:张道强(1978-),男,教授,研究方向:机器学习、模式识别和医学图像分析,E-mail:dqzhang@nuaa.edu.cn;接标(1977-),男,博士研究生,研究方向:机器学习与医学图像分析,Email:jbiao@nuaa.edu.cn。