

· 中枢神经影像学 ·

基于 MRI 影像组学及 ATN 分类系统的列线图预测轻度认知障碍进展

宋尧, 吴小佳, 李传明, 刘欢, 郭大静, 汤琳

【摘要】 目的:探讨基于 MRI 组学特征及 ATN 分类的列线图对轻度认知障碍(MCI)患者认知进展的预测价值。**方法:**搜集阿尔茨海默病神经影像学计划(ADNI)数据库中 147 例认知功能正常者(CN)、197 例轻度认知障碍(MCI)患者以及 128 例阿尔茨海默病(AD)患者的临床和影像资料。在 5 年随访期内, MCI 患者中有 100 例进展为痴呆, 余 97 例认知功能保持稳定。采用 Freesurfer 软件对 CN 人群以及 MCI、AD 患者的 3D-T₁WI 图像进行自动化后处理, 提取全脑皮层和皮层下结构的影像组学特征, 并筛选最佳影像组学特征构建组学模型以区分 CN 和 AD 患者。采用受试者操作特征(ROC)曲线分别评价脑脊液(CSF)A β 42(A)和 p-tau 浓度(T)和组学模型(N)区分 CN 和 AD 患者的效能, 分别计算阈值作为 A、T、N 的阳性分界值, 并用于 MCI 人群的 ATN 分类。使用 Cox 回归分析筛选与 MCI 患者认知障碍进展相关的临床危险因素, 并使用多因素 Cox 比例风险模型结合 ATN 分类构建联合预测模型并制作列线图。采用一致性指数(C-index)和校准曲线(Hosmer-Lemeshow 检验)评估模型的预测能力和准确性, Kaplan-Meier(KM)分析用于风险分层。**结果:**每例患者共提取了全脑皮层及皮层下区域的 1198 个影像组学特征, 经特征筛选, 最终选取 15 个最佳影像组学特征用于构建诊断模型。脑脊液 A β 42、脑脊液 p-tau 和组学模型区分 CN 和 AD 患者的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.813、0.822 和 0.998。Cox 回归分析显示, 载脂蛋白 E(APOE) ϵ 4 等位基因(HR=2.449; 95% CI=1.539~3.896)、临床活动调查问卷(FAQ)评分(HR=1.111; 95% CI=1.069~1.156)和动物词汇流畅性测试(AFT)评分(HR=0.949; 95% CI=0.901~0.999)是与 MCI 患者认知障碍进展相关的临床危险因素。联合预测模型在训练集和验证集的 C-index 分别为 0.927 和 0.906, 校准曲线显示联合模型的预测结果与患者的实际进展情况之间差异无统计学意义($P=0.119, 0.778$), 模型的拟合效果较好。KM 分析结果显示, 以联合模型预测概率的中位数 0.02 作为临界值, 可以很好地将 MCI 患者分为低风险和高风险进展组(log-rank test, $P<0.0001$)。**结论:**基于 MRI 影像组学及 ATN 分类系统的列线图模型有助于对轻度认知障碍患者的认知障碍进展的概率进行个体化预测。

【关键词】 轻度认知障碍; 阿尔茨海默病; 列线图; 影像组学; ATN 分类系统; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.5; R749.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)12-1481-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.12.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Value of a histogram based on MRI radiomics and ATN classification system in predicting the progression of mild cognitive impairment SONG Rao, WU Xiao-jia, LI Chuan-ming, et al. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

【Abstract】 Objective: To investigate the predictive value of a histogram based on MRI radiomics and ATN classification system in the progression of mild cognitive impairment (MCI). **Methods:** The clinical and imaging data of 147 cognitively normal individuals (CN), 197 patients with MCI, and 128 patients with Alzheimer's disease (AD) were collected from the ADNI database. During 5-year follow-ups, 100 patients with MCI converted to dementia and 97 patients remained stable. Freesurfer software was used to extract features of the cerebral cortex and subcortical structures based on the 3D-T₁W MR images of each subjects, and then the optimal radiomics features were selected to establish a radiomics

作者单位: 400010 重庆, 重庆医科大学附属第二医院放射科(宋尧, 吴小佳, 李传明, 郭大静, 汤琳); 201203 上海, GE 医疗精准医学研究院(刘欢)

作者简介: 宋尧(1996—), 女, 四川西昌人, 硕士研究生, 主要从事中枢神经影像诊断研究工作。

通讯作者: 吴小佳, E-mail: 1205528468@qq.com

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研重点项目(2018ZDXM005); 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0044); 重庆医科大学附属第二医院“宽仁英才”项目。

model for AD diagnosis from CN. Receivers operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the diagnostic value of A β 42 and phosphorylated (P)-tau level in cerebrospinal fluid (CSF), and radiomics model in differentiating CN and patients with AD. The threshold values were calculated as the positive cutoff values of A, T and N, and were used for ATN classification of MCI. Cox regression analysis was used to identify the clinical risk factors related to cognitive progression in MCI patients, and multivariate Cox proportional risk model along with ATN profiles were used to construct a predictive model and histogram. Concordance index (C-index) and calibration curve (Hosmer and Lemeshow method) were used to evaluate the prediction ability and accuracy of the model. Kaplan-Meier (KM) analysis was used for risk stratification. **Results:** After feature screening, 15 imaging radiomics features were used to construct the radiomics model. The area under the ROC curve (AUC) of CSF A β 42, CSF P-tau index and radiomics model was 0.813, 0.822 and 0.998, respectively. Cox regression analysis revealed that the apolipoprotein E (APOE)- ϵ 4 allele (HR=2.449, 95% CI=1.539~3.896), Functional Activities Questionnaire (FAQ) score (HR=1.111, 95% CI=1.069~1.156) and Animal Fluency Test (AFT) score were predictors of TTP (HR=0.949, 95% CI=0.901~0.999). Combined with ATN profiles and clinical predictors, the C-index of combined prediction model in training set and validation set were 0.927 and 0.906, respectively. The Hosmer-Lemeshow test showed that there was no significant difference between the values of predicted model established and observed ($P=0.119$ and 0.778), the established models were all fitted good. KM analysis showed that when taken the median value (0.02) of the prediction rate as the thresholds, the combined model can successfully stratify the MCI patients into low-risk progression group and high-risk progression group (log-rank test, $P<0.0001$). **Conclusion:** The histogram model based on MRI radiomics and ATN classification system is helpful for individualized prediction of TTP in MCI patients.

【Key words】 Mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; Nomogram; Radiomics; ATN classification; Magnetic resonance imaging

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是痴呆最常见的原因, 通常隐匿起病, 患者会逐渐出现记忆力减退和认知功能障碍等, 随着疾病进展上述表现逐渐加重。由于绝大多数患者在出现典型的临床症状时, 其神经病理改变已存在多年, 因而 AD 的早期诊断尤为重要^[1]。2018 年, 美国国家老年研究所和阿尔茨海默病协会创建了新的 AD 研究框架, 旨在通过“ATN”生物标记物从生物学上定义 AD, 其中 A 代表 β 淀粉样蛋白沉积、T 代表 tau 蛋白沉积, N 代表神经变性^[2]。只要同时具备 A 和 T 的证据 (即 A+ 和 T+), 不管临床症状有无, 都可以诊断为 AD。不难看出, ATN 标准的提出将 AD 的早期诊断大大提前, 有助于在 AD 临床前期阶段采取干预措施, 延缓病情进展^[3-5]。

一项针对认知正常 (cognitively normal, CN) 个体的长期认知轨迹的研究发现, 基线为 A+T+N+ 的 CN 个体在随访过程中认知功能下降的风险最高, 且远远高于 A+T+N- 组, 这可能提示 N 指标对于预测认知进展有重要作用^[6]。以往的研究中仅使用单个指标来评估 N, 如海马体积或平均皮层厚度^[7-9], 忽略了许多重要的脑区。作为一门新学科, 影像组学可以实现从全脑提取大量高通量成像特征, 并对特征进行

量化分析和模型构建, 从而间接反映脑内病变与病理的潜在关联, 有助于提高诊断及预后评估的准确性^[10-12]。

轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 被认为是正常衰老与 AD 之间的中间阶段, 是有可能发展为 AD 的潜在目标人群。据估计, 每年有 10%~20% 的 MCI 患者转化为痴呆患者^[13]。因此, 准确预测 MCI 是否以及何时会进展为 AD 至关重要。本文运用影像组学方法来评估 N 指标, 探讨基线 ATN 分类状态联合临床危险因素对 MCI 患者认知障碍进展的预测价值, 并构建列线图预测模型, 用于个性化评估 MCI 患者的认知进展情况。

材料与方法

1. 临床资料

自阿尔茨海默病神经影像学计划 (ADNI) 数据库 (<http://www.loni.usc.edu/du>) 纳入 472 例受试者的数据, 包括认知正常 (CN) 被试 147 例、MCI 患者 197 例和 AD 患者 128 例。在 5 年的随访时间内, MCI 患者中有 100 例进展为痴呆, 其余 97 例认知功能保持稳定, 记录 MCI 患者认知障碍进展 (从 MCI 进展为痴

呆)的时间以及认知状态保持稳定的时间。CN 被试在基线及整个随访期内均保持为 CN。所有受试者均有完整的基线临床和实验室检查资料。主要指标:年龄、性别、受教育年限、体质指数(body mass index, BMI)、载脂蛋白 E ϵ 4 (apolipoprotein ϵ 4, APOE ϵ 4)等位基因(采用聚合酶链反应-限制性片段多态性方法进行 APOE 基因分型)、Fazekas 分级(用于评价脑白质病变的严重程度,包括侧脑室旁白质和脑深部白质,分为 0~3 级)、CSF 淀粉样蛋白 A β 42 水平、CSF 磷酸化 tau (P-tau) 水平、简易智力状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分、阿尔茨海默病评估量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale, ADAS-Cog)11 和 13 评分、临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR)评分、临床活动调查问卷(Functional Activities Questionnaire, FAQ)得分、临床活动调查问卷(Geriatric Depression Scale, GDS)得分、雷伊听觉词语即刻测试(Rey Auditory Verbal Learning Test- immediate, RAVLT-I)得分、RAVLT 学习(learning)测试(RAVLT-L)得分、RAVLT 遗忘(forgetting)测试(RAVLT-F)得分、雷伊听觉词语每项遗忘(percent forgetting)测试(RAVLT-PF)得分及动物词汇流畅性测试(Animal Fluency Test, AFT)得分。

T₁WI 采用三维磁化准备快速梯度回波(magnetization-prepared rapid gradient-echo, MPRAGE)序列或等效序列获得。其中,261 例受试者使用 Siemens Trio Tim 3.0T 磁共振扫描仪进行全脑扫描,扫描参数:TR 2300 ms, TE 3.0 ms, TI 900 ms, 翻转角 9°, 层厚 1.2 mm, 矩阵 240×256; 128 例受试者使用 GE 3.0T 磁共振扫描仪,扫描参数:TR 7.0 ms, TE 2.8 ms, TI 400 ms, 翻转角 11°, 层厚 1.2 mm, 矩阵 256×256; 83 例受试者使用 Philips Intera 3.0T 磁共振扫描仪,扫描参数:TR 6.8 ms, TE 3.1 ms, TI 0 ms, 翻转角 9°, 层厚 1.2 mm, 矩阵 256×256。所有受试者扫描参数的相关信息于 2020 年经批准后在 ADNI 官方网站下载获得。

2. 影像组学特征的提取

本研究中仅基于 T₁WI 序列进行影像组学特征的提取。使用 FreeSurfer 6.0 软件(<http://surfer.nmr.harvard.edu>)对每例受试者的 T₁WI 图像进行预处理及自动分割。主要过程包括头动校正,去除非脑组织、坐标变换、灰白质分割、皮质表面模型重建、区域标记、配准和统计分析。基于 Destrieux Atlas 图谱,提取全脑 148 个皮质脑区的表面积、平均厚度、厚度标准差、积分校正高斯曲率、积分校正平均曲率、内在曲率指数、折叠指数和体积;基于 Desikan Killiany 图谱,提取

14 个皮质下结构的体积,包括双侧丘脑、尾状核、壳核、苍白球、海马、杏仁核和伏隔核。最终,我们共提取 1198(148×8+14=1198)个影像组学特征。

3. 建立和评价影像组学模型

在 CN 及 AD 患者中,首先通过 Mann-Whitney U 检验去除非显著性特征,采用 Spearman 秩相关分析去除冗余特征,阈值取 0.9。接着,采用最小绝对收缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)、逐步回归分析及赤池信息准则法(Akaike information criterion, AIC)来确定最佳影像组学特征(图 1)。最后,采用多元 Logistic 回归分析建立影像组学标签。采用受试者操作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 CSF A β 42(即 A)、CSF P-tau(即 T)和影像组学标签(即 N)在鉴别 CN 和 AD 中的诊断效能,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)、敏感度和特异度,并确定 3 者的阈值作为 A、T、N 的阳性分界值。

4. MCI 人群的 ATN 分类

根据上述过程获得的阳性分界值,确定每例 MCI 患者 A、T、N 的阳性(+)和阴性(-),根据 ATN 结果(A、T、N 结果的组合形式),将 MCI 患者分成 8 个亚组。

5. 筛选认知障碍进展相关临床危险因子

采用分层随机抽样方法将 MCI 患者按照 7:3 的比例分为训练集例和验证集。在训练集中,以结局和时间作为 cox 回归模型的因变量(认知障碍进展则赋值为 1,保持稳定赋值为 0;记录 MCI 患者认知障碍进展时间及认知状态保持稳定的时间,以月为单位),以 Fazekas 分级、年龄、性别、受教育年限、饮酒史、BMI、APOE ϵ 4 等位基因及 11 项量表(ADAS-Cog11、ADAS-Cog13、CDR、FAQ、GDS、MMSE、RAVLT-I、RAVLT-L、RAVLT-F、RAVLT-PF 和 AFT)评分为自变量,进行单变量($P<0.001$)和多变量($P<0.05$)Cox 回归分析,以获得与认知障碍进展相关的临床危险因子。

6. 疾病进展的预测模型

在训练集,分别采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析,建立基于单独 ATN 分类及联合 ATN 分类与临床危险因子的预测模型,并在验证集中进行验证。采用一致性指数(concordance index, C-index)对模型的预测效能进行评估。此外,选取训练集中基于联合模型预测概率的中位数作为临界值进行 Kaplan-Meier(KM)生存曲线分析,并基于此临界值将 MCI 患者分为低风险进展组和高风险进展组,并采用对数秩检验(log-rank test)比较两组认知障碍进展情况的差异。在多因素 Cox 比例风险模型的基础上,构建联

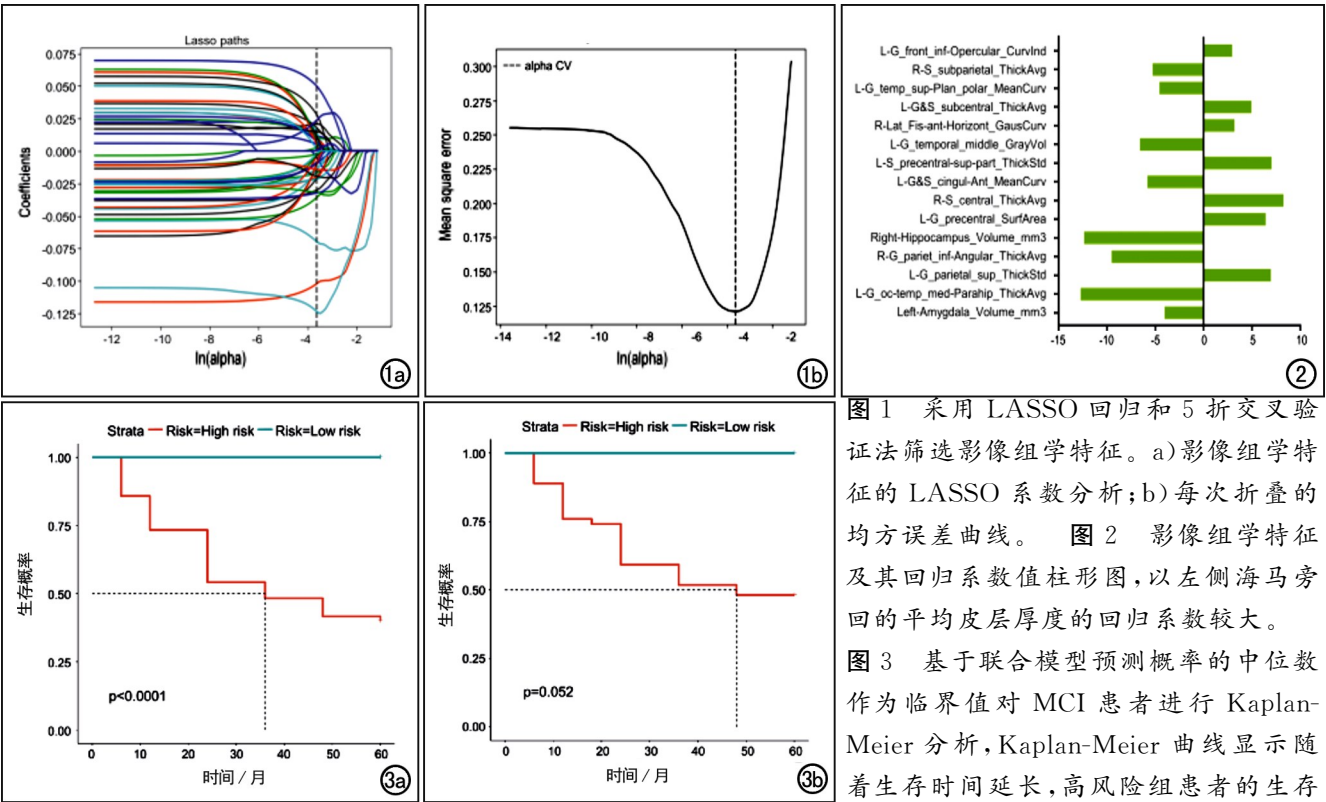


图1 采用 LASSO 回归和 5 折交叉验证法筛选影像组学特征。a)影像组学特征的 LASSO 系数分析;b)每次折叠的均方误差曲线。图2 影像组学特征及其回归系数值柱形图,以左侧海马旁回的平均皮层厚度的回归系数较大。图3 基于联合模型预测概率的中位数作为临界值对 MCI 患者进行 Kaplan-Meier 分析,Kaplan-Meier 曲线显示随着生存时间延长,高风险组患者的生存率呈明显下降趋势。a)训练集;b)验证集。

率呈明显下降趋势。a)训练集;b)验证集。

合 ATN 分类和临床危险因子的列线图,采用校准曲线(calibration curve)评价列线图的拟合度。

7. 统计分析

使用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。分类变量用频数(百分比)来描述,呈正态分布的连续变量采用均值(标准差)来描述,呈非正态分布的连续变量采用

中位数(上、下四分位数)来描述。对连续变量的多组间比较采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验,多重两两比较采用 Tukey 或 Nemenyi 检验。对分类变量采用卡方检验或 Fisher 精确检验,并采用 Bonferroni 方法进行两两组间比较。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表1 不同认知状态被试的临床资料及组间比较结果

指标	CN 组 (n=147)	MCI 组 (n=197)	AD 组 (n=128)	F/χ^2 值	P 值	组间两两比较 ^a
年龄/岁	73.66±6.34	72.23±7.09	73.68±8.36	4.489	0.106 ^c	—
男性/例	72(49%)	114(58%)	74(58%)	3.216	0.200 ^a	—
受教育年限/年	16.59±2.53	16.20±2.75	15.48±3.06	5.596	0.004 ^b	B
饮酒史/例	7(5%)	9(5%)	10(8%)	1.797	0.407 ^a	—
BMI/kg/m ²	27.21±4.28	27.82±5.08	25.89±5.10	6.204	0.002 ^b	C
APOEε4 基因/例	40(27%)	105(53%)	86(67%)	46.329	<0.001 ^a	A,B,C
CSF Aβ42/pg/mL	1446.97±645.69	1085.82±620.12	808.6±444.29	91.163	<0.001 ^c	A,B,C
CSF P-tau/pg/mL	21.71±9.16	30.2±15.95	36.72±15.43	84.352	<0.001 ^c	A,B,C
MMSE 评分	29.08±1.15	27.68±1.81	23.35±2.05	277.9677	<0.001 ^c	A,B,C
ADAS-Cog11 评分	5.87±3.10	10.75±4.78	20.35±6.92	273.185	<0.001 ^c	A,B,C
ADAS-Cog13 评分	9.05±4.49	17.32±7.23	30.60±8.13	286.126	<0.001 ^c	A,B,C
CDR 评分	0.00[0.00,0.00]	0.50[0.50,0.50]	1.00[0.50,1.00]	411.143	<0.001 ^c	A,B,C
FAQ 评分	0.00[0.00,0.00]	2.00[0.00,5.50]	13.00[8.00,18.00]	289.777	<0.001 ^c	A,B,C
GDS 评分	0.00[0.00,1.00]	2.00[1.00,3.00]	1.00[1.00,2.00]	77.398	<0.001 ^c	A,B
RAVLT-I 评分	46.22±10.18	33.42±9.67	22.52±6.93	247.505	<0.001 ^c	A,B,C
RAVLT-L 评分	5.90±2.39	4.07±2.62	1.82±1.69	155.672	<0.001 ^c	A,B,C
RAVLT-F 评分	3.84±2.67	4.96±2.41	4.39±1.56	20.674	<0.001 ^c	A
RAVLT-PF	36.00%±27.32%	65.28%±31.12%	88.69%±20.06%	173.549	<0.001 ^c	A,B,C
AFT 评分	21.54±5.43	16.85±4.98	12.30±4.68	115.174	<0.001 ^b	A,B,C

注:表中圆括号“()”内为构成比,方括号“[]”内为上、下四分位值。^a P 值: χ^2 检验和 Bonferroni 事后分析;^b P 值:单因素方差分析和 Tukey 事后分析;^c P 值:Kruskal-Wallis 检验和 Nemenyi 事后分析。^{*} 组间两两比较差异有统计学意义,其中 A 代表 CN 组 vs. MCI 组,B 代表 CN 组 vs. AD 组,C 代表 MCI 组 vs. AD 组。

结 果

1. 一般临床资料

AD、MCI 和 CN 组的临床资料及组间比较结果见表 1。基线时, 三组之间教育年限、BMI、APOEε4 基因、CSF Aβ42 和 P-tau 水平以及所有认知量表评分的差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步组间多重两两比较, CN 组与 AD 组之间受教育年限以及 MCI 组与 AD 组之间 BMI 的差异具有统计学意义($P<0.05$); APOEε4 基因的组间差异均有统计学意义($P<0.05$); AD 组、MCI 组和 CN 组的 CSF Aβ42 水平依次增高, 组间差异均有统计学意义($P<0.05$); AD 组、MCI 组及 CN 组的 CSF P-tau 水平依次减低, 组间差异均有统计学意义($P<0.05$); 除外 GDS 评分和 RAVLT-F 评分, 其余认知量表评分的组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2. 影像组学标签的构建

经特征筛选后, 最终共获得 15 个最佳影像组学特征用于建立组学标签, 各个影像组学特征的名称和回归系数见图 2, 以左侧海马旁回的平均皮层厚度的权重较大。

A、T、N 三个指标鉴别 CN 与 AD 的效能指标见表 2。

表 2 ATN 指标鉴别 CN 与 AD 的诊断效能

指标	敏感度	特异度	AUC
A	0.789	0.769	0.813
T	0.828	0.701	0.822
N	0.969	0.973	0.998

根据 ROC 曲线结果, CSF Aβ42≤952 pg/mL 为

A+, CSF P-tau >24.38 pg/mL 为 T+, 影像组学标签值>0.4561 为 N+。

3. MCI 患者 ATN 各亚组的分布情况

根据 A、T、N 的阈值, 本研究中 MCI 患者的 ATN 结果分为 8 种类型(亚组), 占比最大的是 A-T-N 一组 42 例(21.3%), 其次是 A+T+N 一组 39 例(19.8%)和 A+T+N+39 例(19.8%), 其它各亚组分别为 A-T+N 一组 18 例(9.1%)、A+T-N 一组 17 例(8.6%)、A+T-N+组 16 例(8.1%)、A-T-N+组 13 例(6.6%)和 A-T+N+组 13 例(6.6%)。

4. MCI 患者认知障碍进展相关临床危险因素

单因素和多因素 Cox 回归分析结果见表 3。单因素 Cox 回归分析结果显示, APOE ε4 等位基因、ADAS-Cog11 评分、ADAS-Cog13 评分、FAQ 评分、MMSE 评分、RAVLT-I 评分、RAVLT-L 评分、RAVLT-PF 及 AFT 评分是认知障碍进展的危险因素。多因素 Cox 回归分析结果显示, APOE ε4 等位基因、FAQ 评分和 AFT 评分是认知障碍进展的危险因素。

5. 预测模型的效能

基于 ATN 分类的认知障碍进展预测模型及 ATN 分类结合 3 个临床危险因子的联合预测模型在训练集的 C-index 分别为 0.849 (95% CI: 0.786 ~ 0.912) 和 0.972 (95% CI: 0.661 ~ 0.782), 在验证集分别为 0.849 (95% CI: 0.754 ~ 0.944) 和 0.906 (95% CI: 0.661 ~ 0.782)。

联合预测模型在训练集及验证集的 KM 生存曲线分析结果见图 3。将模型预测认知障碍进展概率的中位数 0.02 作为区分低风险和高风险进展组的临界值, 在训练集中, 高风险和低风险进展组的中位生存时

表 3 训练集中各项临床特征与认知障碍进展相关性的单因素和多因素 Cox 回归分析结果

临床指标	单因素 Cox 回归分析			多因素 COX 回归		
	HR	HR 95%CI	P 值	HR	HR 95%CI	P 值
Fazekas 分级	1.204	0.728~1.989	0.470	—	—	—
年龄	0.998	0.966~1.032	0.923	—	—	—
性别	0.866	0.533~1.407	0.561	—	—	—
受教育年限	0.972	0.893~1.059	0.517	—	—	—
饮酒	1.884	0.815~4.352	0.138	—	—	—
BMI/kg/m ²	0.988	0.935~1.044	0.667	—	—	—
APOEε4 等位基因	2.883	1.717~4.841	<0.001	2.449	1.539~3.896	<0.001
ADAS-Cog11 评分	1.174	1.129~1.221	<0.001	1.077	0.946~1.226	0.260
ADAS-Cog13 评分	1.129	1.097~1.163	<0.001	1.022	0.929~1.125	0.655
CDR 评分	1.267	0.024~65.650	0.907	—	—	—
FAQ 评分	1.134	1.093~1.177	<0.001	1.111	1.069~1.156	<0.001
GDS 评分	1.093	0.954~1.252	0.201	—	—	—
MMSE 评分	0.775	0.689~0.871	<0.001	0.890	0.783~1.012	0.076
RAVLT-I 评分	0.915	0.888~0.942	<0.001	0.971	0.934~1.009	0.131
RAVLT-L 评分	0.820	0.743~0.906	<0.001	1.121	0.992~1.267	0.068
RAVLT-F 评分	1.030	0.943~1.126	0.509	—	—	—
RAVLT-PF	1.015	1.007~1.024	<0.001	1.003	0.995~1.012	0.431
AFT 评分	0.881	0.837~0.927	<0.001	0.949	0.901~0.999	0.047

注: HR 为风险比(hazard ratio)。

间分别为 36 和 60 个月,两组间差异有统计学意义(Log-rank test, $P<0.0001$);在验证集中,高风险和低风险进展组的中位生存时间分别为 48 和 60 个月,两组间两组间差异无统计学意义($P=0.052$)。基于 ATN 分类和临床危险因子绘制个体化预测 MCI 患者 1、3、5 年认知进展风险的列线图(图 4),其校准曲线(图 5)显示在训练集和验证集中列线图预测结果与实际观察结果之间差异无统计学意义($P=0.119$ 、 0.778),模型拟合效果较好。

讨 论

本研究基于全脑的影像组学特征建立了 AD 的诊断模型,获得较高的诊断效能,并将其首次应用于对 AD 患者神经退行性变(N 指标)进行评价;此外,我们联合基线 ATN 分类状态和认知障碍进展相关临床特征来构建预测模型,并绘制可视化列线图,有效地评估了 MCI 患者未来 5 年内认知进展的风险。

AD 患者的神经损伤广泛发生于皮层和皮层下区域,MRI 上脑萎缩可以反映神经退行性变的程度。Lehmann 等^[14]报道了 AD 患者双侧后扣带回、楔前叶和后顶叶的皮质厚度减小。皮层下区域如壳核、丘脑和基底节区也表现出与认知障碍相关的萎缩改变^[15]。在本研究中,我们基于全脑影像组学特征建立的影像组学模型能有效区分 CN 和 AD 患者($AUC=0.998$)。相较于既往研究中采用海马体积或平均皮层厚度的方法^[7],本研究获得的影像组学模型表现出更高的敏感度和特异度。通过全面捕捉脑结构的变化特征,影像组学方法实现了对神经退行性变的更准确和更敏感的评估,有助于进一步丰富 ATN 分类系统。

在本研究中,我们基于脑脊液和影像学标志物对 MCI 患者进行分组,并观察各组患者 5 年内的认知进展情况。其中,CSF 内异常淀粉样蛋白和 P-tau 蛋白沉积及有神经退行性变(A+T+N+)的患者进展风险最高。在一项将 ATN 分类系统应用于认知功能正

常个体的研究中发现,在长期纵向随访中,只有 A+T+N+组中患者的认知能力下降程度始终大于 A-T-N-组。^[6]。另一项对主观认知下降(subjective cognitive decline,SCD)人群的研究结果显示,在 5 年随访期内,A+T+N+组患者的临床进展率最高,表现为从 SCD 进展到 MCI 再到 AD^[16]。这些结果可能表明,3 种生物标志物同时异常对痴呆前阶段 AD 患者认知功能损害逐步进展具有重要提示作用。有趣的是,我们发现 A+T-N+、A-T-N+、A-T+N+与 A+T+N-组具有相似的进展风险,他们的进展风险仅次于 A+T+N+组。由此我们推测,当 MCI 患者不满足 ATN 框架下的 AD 诊断标准(即 A+T+N+或 A+T+N-)时,N+的出现可能预示未来进展的高风险。

Meta 分析结果显示神经心理学量表评分是 MCI 进展的可靠且必要的预测指标^[17]。本研究结果显示基线状态具有较高 FAQ 评分和较低 AFT 评分的 MCI 患者表现出更高的进展风险。Huang 等^[18]发现,基线 FAQ 评分表现出比影像学特征和脑脊液生物标志物更强的预测能力,是很好的进展预测因子。此外,我们观察到基线时 MCI 患者中 APOEε4 等位基因携带者的比例介于认知正常的老年人与 AD 患者之间,差异具有统计学意义,且 APOEε4 等位基因与 MCI 进展密切相关。APOEε4 等位基因是公认的 AD 易感因子,APOEε4 等位基因的存在可使 MCI 的发生风险增加 1.4 倍^[19],携带 APOEε4 等位基因的 MCI 患者未来 5 年内进展为 AD 的风险明显高于未携带者^[20]。因此,本研究建立的预测模型中纳入的临床预测因子具有较高的普遍应用价值。

本研究初步探索了基于 MRI 的影像组学模型、ATN 分类结果联合临床危险因子的列线图预测模型对 MCI 患者 TTP 的预测价值。通过将各危险指标的贡献率以线段的长短表示,列线图直观简洁地展示了不同 ATN 组合患者未来 1、3 和 5 年出现进展的概

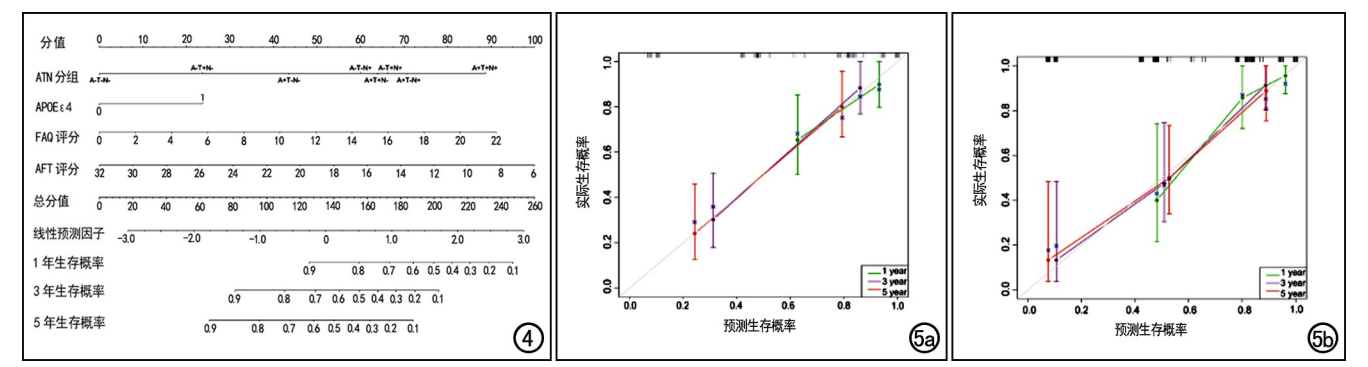


图 4 基于 ATN 分类和临床危险因子绘制个体化预测 MCI 患者 1、3、5 年认知进展风险的列线图。
图 5 列线图模型评估 MCI 认知进展的校准曲线,对角线(灰色)代表理想曲线,绿色、紫色及红色实线分别代表 1、3、5 年的实际预测曲线,理想曲线与实际预测曲线越靠近,预测效果越好。a)训练集;b)验证集。

率,具有很强的可视性和临床实用性。本研究结果显示该模型具有较好的预测效能,在训练集和验证集中的 C-index 分别为 0.927 和 0.906。校正曲线表明对于估计 MCI 患者 1、3 和 5 年的生存率,列线图估计值与实际值之间有较好的一致性。

本研究存在一定局限性:第一,本研究仍处于初级探索阶段,基于 MRI 影像组学的 ATN 分类系统能否广泛的运用于不同认知状态的人群中尚需进一步研究。第二,列线图预测模型的建立是基于 ADNI 数据库的一项回顾性分析,受到纳入和排除标准的限制,样本量较小,其预测性能有待于未来在多数据库及大样本研究中进一步验证。

参考文献:

- [1] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention and care[J]. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2673-2734.
- [2] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562.
- [3] Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 788-794.
- [4] Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: the Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI)[J]. *Alzheimers Dement*, 2005, 1(1): 55-66.
- [5] Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, et al. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): e71. DOI: ???.
- [6] Soldan A, Pettigrew C, Fagan AM, et al. ATN profiles among cognitively normal individuals and longitudinal cognitive outcomes[J/OL]. *Neurology*, 2019, 92(14): e1567-e1579. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007248.
- [7] Hwang J, Jeong JH, Yoon SJ, et al. Clinical and biomarker characteristics according to clinical spectrum of Alzheimer's disease (AD) in the validation cohort of Korean brain aging study for the early diagnosis and prediction of AD[J/OL]. *J Clin Med*, 2019, 8(3): e341. DOI: 10.3390/jcm8030341.
- [8] Devanarayan P, Devanarayan V, Llano DA, et al. Identification of a simple and novel cut-point based cerebrospinal fluid and MRI signature for predicting Alzheimer's disease progression that reinforces the 2018 NIA-AA Research Framework[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(2): 537-550.
- [9] Illán-Gala I, Pegueroles J, Montal V, et al. Challenges associated with biomarker-based classification systems for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2018, 21(10): 346-357.
- [10] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [11] 李振辉, 丁莹莹. 积极推动影像组学的临床应用研究[J]. *放射学实践*, 2017, 32(12): 1213-1214.
- [12] 史张, 刘崎. 影像组学技术方法的研究及挑战[J]. *放射学实践*, 2018, 33(6): 633-636.
- [13] Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review[J]. *JAMA*, 2014, 312(23): 2551-2561.
- [14] Lehmann M, Rohrer JD, Clarkson MJ, et al. Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(2): 587-598.
- [15] de Jong LW, van der Hiele K, Veer IM, et al. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 12): 3277-3285.
- [16] Ebenau JL, Timmers T, Wesselman LMP, et al. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: the SCIENCe project[J/OL]. *Neurology*, 2020, 95(1): e46-e58. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009724.
- [17] Hou XH, Feng L, Zhang C, et al. Models for predicting risk of dementia: a systematic review[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(4): 373-379.
- [18] Huang K, Lin Y, Yang L, et al. A multipredictor model to predict the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by using a predictive nomogram[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(2): 358-366.
- [19] Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al. The APOE epsilon4 allele is associated with incident mild cognitive impairment among community-dwelling older persons [J]. *Neuroepidemiology*, 2010, 34(1): 43-49.
- [20] Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, et al. The apolipoprotein E epsilon4 allele and incident Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment[J]. *Neurocase*, 2005, 11(1): 3-7.

(收稿日期: 2021-06-26 修回日期: 2021-08-22)