

基于具有多元纵向内生协变量的随机生存森林动态预测阿尔茨海默病的发病风险*

陈家豪^{1,2} 李春霞^{1,2} 范冰冰^{1,2} 张涛^{1,2△}

【摘要】目的 基于轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的基线临床资料和纵向神经心理学评分,构建阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病风险的动态预测模型。**方法** 选取 2005—2011 年阿尔茨海默病神经影像学倡议 1 研究中的 380 例 MCI 患者作为研究对象,以 7:3 随机将研究对象划分为训练集和测试集。以阿尔茨海默病评估量表-13 项认知分量表(ADAS-Cog13)、Rey 听觉词语学习测验即时分数(Rey auditory verbal learning test immediate score, RAVLT Immediate)、社会功能活动问卷(functional activities questionnaire, FAQ)和简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)作为纵向神经心理学评分指标,利用具有多元纵向内生协变量的随机生存森林方法于训练集中构建 MCI 患者 AD 发病风险的动态预测模型。采用时间依赖的受试者工作特征曲线下面积(areas under the receiver operator characteristic curve, AUC)和布莱尔分数(Brier score, BS)于测试集中评估模型的预测性能。**结果** 对于 MCI 患者 AD 发病风险的预测,纵向神经心理学评分是比基线临床资料更为重要的预测因子,其中 FAQ 是最强的预测因子。动态预测模型的预测性能较高,在测试集中的 AUC 范围为 0.7695~0.8987,BS 的范围为 0.1369~0.2184。**结论** 基于具有多元纵向内生协变量的随机生存森林方法可以合并多个纵向神经心理学评分构建 MCI 患者 AD 发病风险的预测模型,具有较高的预测性能,并能够实现个体化的动态预测。

【关键词】 阿尔茨海默病 神经心理学量表 动态预测 随机生存森林 多元纵向数据

【中图分类号】 R195.1

【文献标识码】 A

DOI 10.11783/j.issn.1002-3674.2025.01.005

Dynamic Prediction of Alzheimer's Disease Risk based on Random Survival Forests with Multivariate Longitudinal Endogenous Covariates

Chen Jiahao, Li Chunxia, Fan Bingbing, et al (Department of Biostatistics, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012)

【Abstract】 Objective To construct a dynamic prediction model for the risk of developing Alzheimer's disease (AD) based on baseline clinical data and longitudinal neuropsychological scores in patients with mild cognitive impairment (MCI). **Methods** A total of 380 MCI patients from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 1 study from 2005 to 2011 were selected and were randomly divided into a training set and a test set in a 7:3 randomization. The Alzheimer's disease assessment scale-cognitive 13 items (ADAS-Cog13), Rey auditory verbal learning test immediate score (RAVLT Immediate), functional activities questionnaire (FAQ), and mini-mental state examination (MMSE) were used as longitudinal neuropsychological score metrics. Random survival forests with multivariate longitudinal endogenous covariates were used to construct a dynamic prediction model of the risk of developing AD in patients with MCI in the training set. The predictive performance of the model was evaluated in the test set using time-dependent areas under the receiver operator characteristic curve (AUC) and Brier score (BS). **Results** For the prediction of the risk of developing AD in patients with MCI, longitudinal neuropsychological scores were more important predictors than baseline clinical data, with FAQ being the strongest predictor. The dynamic prediction model had high predictive performance in the test set, with AUC ranging from 0.7695 to 0.8987 and BS ranging from 0.1369 to 0.2184. **Conclusion** Random survival forests with multivariate longitudinal endogenous covariates can be used to combine multivariate longitudinal neuropsychological scores to construct a prediction model for the risk of developing AD in patients with MCI, with high predictive performance and the ability to achieve individual dynamic prediction.

【Key words】 Alzheimer's disease; Neuropsychological scale; Dynamic prediction; Random survival forest; Multivariate longitudinal data

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以认知功能下降和行为障碍为特征、持续进行性发展的神经退行性疾病,也是老年人痴呆中最常见的类型,严重影响老年人健康^[1-2]。迄今仍缺乏有效治疗 AD 的方法^[3],需要对 AD 进行早期干预。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老化和 AD 间的过渡状态,可进一步进展为 AD^[4]或在

合理的干预下逆转为正常认知^[5],是 AD 防治的重要窗口期。此外,MCI 患者也是药物治疗 AD 的主要受益群体^[6-7],因此,预测 MCI 患者的 AD 发病风险尤为重要,有助于区分风险人群从而为早期干预和临床决策提供依据。

在 AD 的诊断方法中,神经心理学量表可用于评估 AD 患者的认知功能和日常生活能力,已成为诊断 AD 的重要工具,如简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)和社会功能活动问卷(functional activities questionnaire, FAQ),且 AD 研究通常会纵向收集这些量表的数据以用于评估 AD 的进展。基于纵向数据可为 MCI 患者的 AD 发病风险建立个

* 基金项目:国家自然科学基金(82473730;82222064)

1. 山东大学齐鲁医院公共卫生学院生物统计学系(250012)

2. 山东大学健康医疗大数据研究院

△通信作者:张涛, E-mail: taozhang@sdu.edu.cn

性化的动态预测模型。现有的动态预测模型主要包括界标模型^[8]和联合模型^[9-10],然而界标模型依赖于界标时间点仍处于风险中的个体及其随访至界标时间点前的信息进行预测,缺乏效率且受限于界标时间点的预先指定。联合模型对相互依赖的纵向和生存过程同时建模,利用所有可用的纵向信息实现更有效的预测,但由于其模型参数估计的复杂性,通常不适用于同时建模多个纵向指标。当存在大量纵向指标时,已有研究提出了与之相适用的两阶段方法进行风险预测^[11-12],但先汇总纵向信息再进行建模的方式忽略了由于结局事件发生导致的纵向信息截断。具有多元纵向内生协变量的随机生存森林方法可以通过将纵向建模过程合并至随机生存森林建立的过程中以处理纵向信息截断的问题,从而实现更准确的预测^[13]。

本研究将介绍具有多元纵向内生协变量的随机生存森林模型的原理及相应的建模过程,并将其应用于阿尔茨海默病神经影像学倡议(Alzheimer's disease neuroimaging initiative, ADNI)研究的纵向数据,探索个体神经心理学评分指标的纵向变化与MCI患者AD发病风险的关联,构建预测模型以实现AD发病风险的动态预测。

资料与方法

1. 数据来源与研究对象

本研究的数据来源于ADNI数据库(<https://adni.loni.usc.edu>)中提取的“ADNIMERGE”文件。ADNI是一项始于2004年的多中心纵向队列研究,研究覆盖美国和加拿大的63个地区,随访收集正常老化、MCI患者和AD患者的临床、影像、遗传和生物样本标志物数据,旨在验证用于AD临床治疗试验的标志物。

本研究的研究对象是来自2005年至2011年ADNI-1研究的380例MCI患者,其中男243例,女137例,55~90岁,平均75岁。研究对象于基线以及基线后的第6、12、18、24、36和48个月进行随访测量,以随访期间发生AD为终末事件,根据疾病是否进展为AD分为AD组($n=171$ 例)和非AD组($n=209$ 例)。将研究对象以7:3随机划分为训练集($n=266$ 例)和测试集($n=114$ 例)。纳入标准:①基线诊断为MCI;②至少完成一次随访调查。排除标准:发生AD后逆转为MCI的个体。

2. 变量选取

(1)基线协变量:年龄、性别、受教育年限和是否携带载脂蛋白E(APOE) $\epsilon 4$ 基因。

(2)纵向神经心理学评分:①阿尔茨海默病评估量表-13项认知分量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive 13 items, ADAS-Cog13):常用于轻度和中度AD患者的药物疗效评估^[14],包含单词回

忆、命名物体或手指、命令、结构性练习、意向性练习、定向力、单词辨认任务、回忆测验指令、口头语言能力、找词困难、口头语言理解能力、延迟词语回忆和注意力共13项测验项目。得分范围为0~85分,分值越高,认知功能越差。②Rey听觉词语学习测验(Rey auditory verbal learning test, RAVLT)即时分数(RAVLT Immediate):RAVLT是一种用于评估情景记忆的神经心理学工具,包括即时回忆和延迟回忆两部分,进行即时回忆测试时,检查者首先朗读由15个单词构成的词表,随后受试者立即复述,连续进行5次测验,其分数总和即为RAVLT Immediate。得分范围为0~75分,分数越高,记忆能力越好。③FAQ:常用于评估受试者的日常活动能力和社会功能,共有10项问题,包含对日常活动体力情况、心理状况、社会角色功能等方面的评估。得分范围为0~30分,得分越高,社会功能状况越差。④MMSE量表是目前应用最为广泛的总体认知功能筛查量表,覆盖定向力、记忆力、注意力、计算能力、语言能力和视空间能力等。得分范围为0~30分,得分越高,认知功能越好。

3. 统计分析方法

(1)数据预处理

将研究对象的随访测量时间对齐至基线以及基线后的第6、12、18、24、36和48个月的时间网格。基线协变量(年龄、性别、受教育年限和是否携带APOE $\epsilon 4$ 基因)均无缺失。380例MCI患者共有1769次观测,4个纵向神经心理学评分指标均存在缺失,以“缺失观测数(缺失比例)”分别描述ADAS-Cog13、RAVLT Immediate、FAQ和MMSE的缺失情况:21(1.19%)、10(0.57%)、16(0.90%)、4(0.23%)。使用R 4.3.2软件中的“mice”包对存在缺失的4个纵向神经心理学评分进行多重插补以填补缺失值。

(2)具有多元纵向内生协变量的随机生存森林模型

具有多元纵向内生协变量的随机生存森林模型是基于随机生存森林框架,在树的特定节点通过线性混合效应模型(linear mixed model, LMM)对时间依赖的纵向内生协变量建模以提取纵向信息,再将提取的纵向信息用于生成新的节点,不断延伸形成树,最终组成森林。树的建立过程为:随机生存森林由 B 棵树组成,对于每一棵树 $b(b=1, \dots, B)$,通过有放回的bootstrap抽样从总样本 N 个个体中抽取样本,而将剩余的个体作为该棵树的袋外样本(out-of-bag, OOB)。对于第 b 棵树的某一个节点 d ,该节点共有 $N^{(d)}$ 个个体,重复以下过程不断生成新的节点形成树,最终组成森林:

①以 K_x, K_y 分别表示时间独立和时间依赖预测因子,从候选预测因子合集 $\{K_x, K_y\}$ 中通过随机抽取选择出包含有一定数量预测因子的子集 $K^{(d)} = \{K_x^{(d)}, K_y^{(d)}\}$,抽取的预测因子数目由预先设置的超参数决定。

②对于预测因子子集中的每一个时间依赖协变量 $Y_k \in K_y^{(d)}$, 均单独通过 LMM 指定其为随访测量时间的函数进行建模。

$$Y_{ijk} = X_{ik}^T(t_{ijk})\beta_k^{(d)} + Z_{ik}^T(t_{ijk})b_{ik}^{(d)} + \varepsilon_{ijk}^{(d)}$$

其中, Y_{ijk} 表示个体 i 第 k 个时间依赖协变量的第 j 次测量值, $X_{ik}^T(t_{ijk})$ 和 $Z_{ik}^T(t_{ijk})$ 分别表示具有固定效应 $\beta_k^{(d)}$ 和随机效应 $b_{ik}^{(d)}$ 的时间依赖协变量, 其中 $b_{ik}^{(d)}$ 服从 $(0, B_k^{(d)})$ 的正态分布, $\varepsilon_{ijk}^{(d)}$ 表示测量误差, 服从 $(0, \sigma_k^2)^{(d)}$ 的正态分布。

个体的随机效应将通过极大似然方法进行估计, 将所预测的个体随机效应视为由该时间依赖协变量转换而来的个体特异的时间独立协变量。

$$\hat{b}_{ik}^{(d)} = \hat{B}_k^{(d)} Z_{ik}^T \hat{V}_{ik}^{-1(d)} (Y_{ik} - X_{ik} \hat{\beta}_k^{(d)})$$

其中, X_{ik} 和 Z_{ik} 分别表示具有 $j(j=1, \dots, n_{ik})$ 行 $X_{ik}^T(t_{ijk})$ 向量和 $Z_{ik}^T(t_{ijk})$ 向量的矩阵, $\hat{V}_{ik}^{(d)} = Z_{ik} \hat{B}_k^{(d)} Z_{ik}^T + \hat{\sigma}_{ek}^{(d)} I_{n_i}$, I_{n_i} 表示 n_i 阶单位矩阵。

③新形成的预测因子子集 $K_*^{(d)} = \{K_x^{(d)}, K_y^{(d)}\}$ 将只由个体特异的时间独立协变量构成, 其中 $K_y^{(d)} = \{\hat{b}_{ik}^{(d)} \mid \forall k: Y_k \in K_y^{(d)}\}$ 。

④对于新形成的预测因子子集中的每一个协变量, 若为连续变量, 则将其每一个十分位数分别作为界值将节点 d 的个体拆分至两组; 若为分类变量, 对于其每一类别, 按照是否属于该类别将节点 d 的个体拆分至两组, 计算 log-rank 检验统计量以量化两组间的差异。

⑤通过最大化 log-rank 检验统计量指标, 选择用于拆分节点的最优预测因子和相应的准则, 进而生成新的子节点 $d1$ 和 $d2$ 。

⑥重复以上①~⑤过程直至需进行拆分的新节点的个体数或结局事件数达到某一预先设定的界值, 界值同样由预先设置的超参数决定。

将最末端的节点称为叶, 对于每一片叶, 基于 Nelson-Aalen 法计算累积风险函数。OOB 将用于计算模型的预测误差以辅助超参数的调整从而建立更优的模型。基于建立的森林, 可以计算预测因子的变量重要性 (variable importance, VIMP), 某变量的 VIMP 解释为

移除该变量后相较移除前模型预测性能的损失。本研究纳入模型的预测因子包括上述 4 个基线协变量和 4 个纵向神经心理学评分, 超参数的设置为: 树的数目为 200、节点中随机抽取的预测因子数目为 3、停止拆分节点时节点内个体数的界值为 2 以及结局事件数的界值为 3。

(3) 模型预测性能评估与个体发病风险的动态预测

基于训练集完成森林的建立后, 在测试集中对模型的预测性能进行评估。测试集中的个体在某一界标时间点 t 的预测将为: 基于该个体 t 时间之前的所有测量信息, 由森林中每一棵树中的叶所预测的累积风险函数的均值。采用时间依赖的受试者工作特征曲线下面积 (areas under the receiver operator characteristic curve, AUC)^[15] 和布莱尔分数 (Brier score, BS)^[16] 在测试集中评估模型的区分度和校准度。AUC 越高、BS 越低, 说明模型的预测性能越好。通过界标时间点 t 和预测窗口 Δt 的组合评估模型在不同随访时间区间 $(t, t+\Delta t)$ 的预测性能。界标时间点 t 选择第 6、12、18 和 24 个月, Δt 选择 12 和 24 个月。基于已建立的模型, 可以对所有 MCI 患者的 AD 发病风险进行动态预测。从测试集中挑选 1 例 MCI 患者用于可视化 AD 发病风险的动态预测, 同时由于各神经心理学评分指标的取值尺度不同, 因此将其得分范围均缩放至 0~1 的取值区间后进行展示。

4. 统计软件实现

使用 R 4.3.2 软件完成数据预处理和动态预测模型的构建与评估, 使用以下软件包: tidyverse、DynForest、mice、survival、tdROC。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. AD 组和非 AD 组的基线特征分布

年龄、性别、受教育年限在 AD 组和非 AD 组间的差异无统计学意义, 而是否携带 APOE ϵ 4 基因、ADAS-Cog13、RAVLT Immediate、FAQ 和 MMSE 在两组间的差异具有统计学意义。具体而言, AD 组携带 APOE ϵ 4 基因的患者比例更高、ADAS-Cog13 和 FAQ 得分更高、RAVLT Immediate 和 MMSE 得分更低(见表 1)。

表 1 380 例 MCI 患者中 AD 组和非 AD 组的基线特征分布

变量	总体 ($n=380$)	AD 组 ($n=171$)	非 AD 组 ($n=209$)	P
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	74.72 \pm 7.29	74.77 \pm 6.98	74.67 \pm 7.55	0.886
性别/ n (%)				0.408
男	243(63.95)	105(61.40)	138(66.03)	
女	137(36.05)	66(38.60)	71(33.97)	
受教育年限/年, $\bar{x} \pm s$	15.59 \pm 3.04	15.75 \pm 2.90	15.46 \pm 3.15	0.351
携带 APOE ϵ 4/ n (%)				<0.001
是	206(54.21)	115(67.25)	91(43.54)	
否	174(45.79)	56(32.75)	118(56.46)	
ADAS-Cog13/ $M(P_{25}, P_{75})$	18.67(14.33, 23.00)	21.00(17.67, 24.00)	16.16(11.33, 20.41)	<0.001
RAVLT Immediate/ $M(P_{25}, P_{75})$	30.00(24.00, 35.00)	27.00(23.50, 31.00)	33.00(27.00, 40.00)	<0.001
FAQ/ $M(P_{25}, P_{75})$	2.00(0.00, 6.00)	4.00(1.00, 8.00)	1.00(0.00, 4.00)	<0.001
MMSE/ $M(P_{25}, P_{75})$	27.00(26.00, 29.00)	27.00(25.00, 28.00)	28.00(26.00, 29.00)	<0.001

2. 纵向神经心理学评分的个体轨迹

在 AD 组中,患者 ADAS-Cog13 和 FAQ 得分的总体水平更高,认知功能和社会功能更差,而 RAVLT

Immediate 和 MMSE 得分的总体水平更低,记忆能力和认知功能更差(见图 1)。

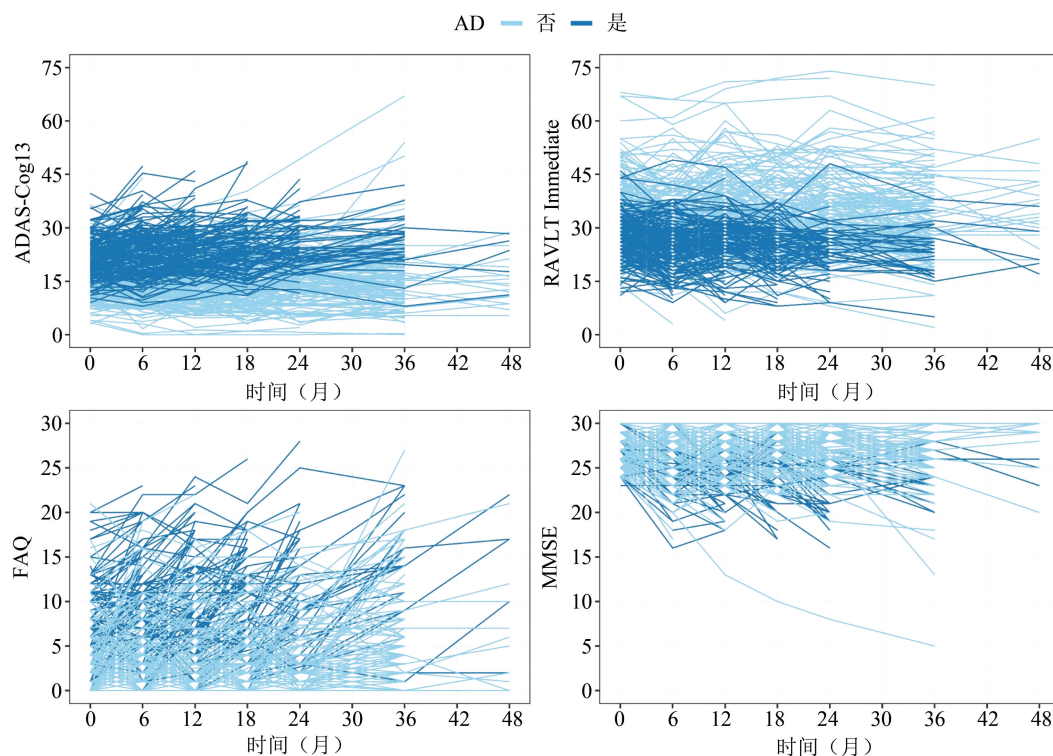


图 1 380 例 MCI 患者纵向神经心理学评分的个体轨迹

3. 训练集和测试集中基线特征和终末 AD 事件的分布

患者所有的基线特征和终末 AD 事件在训练集和测试集中的差异均无统计学意义(见表 2)。

表 2 训练集和测试集中基线特征和终末 AD 事件的分布

变量	训练集 (n=266)	测试集 (n=114)	P
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	74.53 ± 7.29	75.15 ± 7.30	0.450
性别/n (%)			0.709
男	168 (63.16)	75 (65.79)	
女	98 (36.84)	39 (34.21)	
受教育年限/年, $\bar{x} \pm s$	15.79 ± 3.04	15.13 ± 2.99	0.051
携带 APOE ϵ 4/n (%)			0.406
是	140 (52.63)	66 (57.89)	
否	126 (47.37)	48 (42.11)	
ADAS-Cog13/M(P_{25}, P_{75})	18.33 (14.33, 22.84)	18.84 (15.67, 23.33)	0.207
RAVLT Immediate/M(P_{25}, P_{75})	30.00 (24.25, 35.75)	29.00 (24.25, 35.00)	0.756
FAQ/M(P_{25}, P_{75})	2.00 (0.00, 6.00)	3.00 (0.00, 6.00)	0.526
MMSE/M(P_{25}, P_{75})	27.00 (26.00, 29.00)	27.00 (25.00, 28.00)	0.120
AD/n (%)			0.163
是	113 (42.48)	58 (50.88)	
否	153 (57.52)	56 (49.12)	

4. 动态预测模型的构建与评价

预测因子的变量重要性大小如图 2 所示。总体而言,纵向神经心理学评分的变量重要性均高于基线协变量。在纵向神经心理学评分指标中,FAQ 的变量重要性最高,其余依次为 ADAS-Cog13、MMSE、RAVLT Immediate。如果在模型的预测因子中移除 FAQ,模型的预测性能将损失 21.67%。基于基线协变量和纵向神经心理学评分的随机生存森林模型在不同时间区间

的预测性能如表 3 所示。模型的 AUC 范围为 0.7695 ~ 0.8987,BS 的范围为 0.1369 ~ 0.2184,说明模型整体的预测性能较高。对于相同的预测窗口 ($\Delta t = 12$ 或 24),随着界标时间 t 的增加,样本量不断减小,预测模型的 BS 不断减小,而 AUC 的变化有所起伏,但最终在 $t = 24$ 时都有较高的 AUC 值,在一定程度上说明随着纵向信息的不断更新,模型的预测性能也在不断提高。

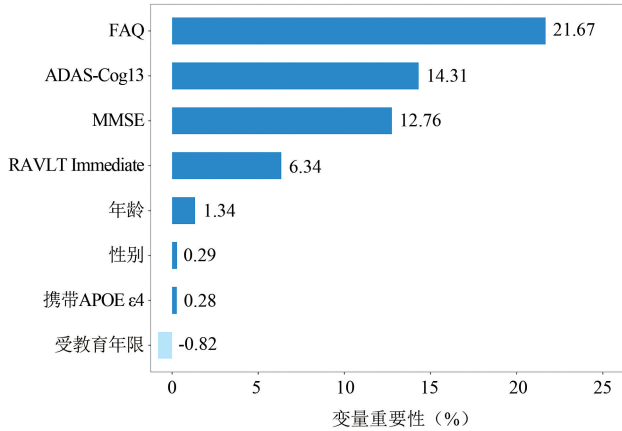


图 2 训练集中基线协变量和纵向神经心理学评分的变量重要性

表 3 基于基线协变量和纵向神经心理学评分的随机生存森林模型在不同时间区间的预测性能

时间区间		样本量	AUC	BS
Δt (月)	t (月)			
12	6	100	0.7925	0.2184
	12	77	0.7798	0.2141
	18	56	0.7695	0.1418
	24	43	0.8987	0.1369
24	6	100	0.8179	0.2142
	12	77	0.8719	0.2095
	18	56	0.8304	0.1918
	24	43	0.8462	0.1609

5. 个体发病风险的动态预测

基于训练集所构建的随机生存森林模型,对测试集中 MCI 患者的 AD 发病风险进行动态预测。从测试集中选择 1 例患者,男,68.4 岁,受教育年限 20 年,携带 APOE ϵ 4 基因,实际 AD 诊断时间为第 36 个月。随访至第 6、12、18 和 24 个月时分别对其发病风险进行动态预测(见图 3)。左侧虚线表示界标时间,右侧虚线表示该患者实际的 AD 诊断时间。界标时间所对应虚线的左侧表示 4 个神经心理学评分指标在界标时间之前的纵向测量轨迹,缩放后的神经心理学评分指标由上方的图例表示,右侧红色实线表示 AD 发病的预测概率曲线。在界标时间 $t=6$ 月至 $t=18$ 月期间,该患者的 FAQ 得分和 ADAS-Cog13 得分不断增加,该患者在实际 AD 诊断时间的预测发病概率也由 23.80% 增加至 46.97%,而在界标时间 $t=18$ 月至 $t=24$ 月期间,FAQ 得分和 ADAS-Cog13 得分降低,该患者在实际 AD 诊断时间的预测发病概率也随之降低至 35.86%。

讨论

AD 是一种持续进行性发展的疾病,患者的病程通常可分为临床前期、MCI 期和痴呆期三个阶段^[17],这一连续病程代表患者从无法察觉的大脑变化发展至记忆障碍并最终发生痴呆。MCI 和痴呆在中国的发

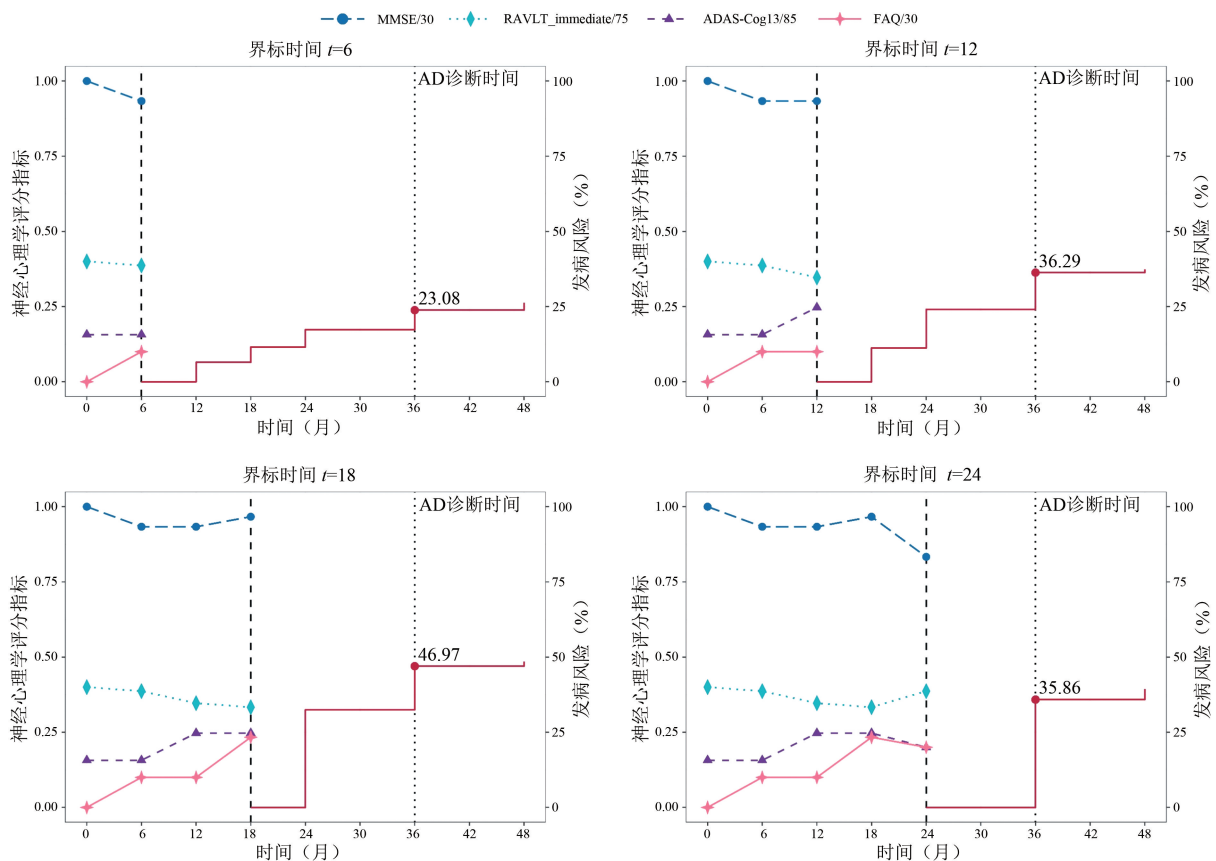


图 3 1 例 MCI 患者 AD 发病风险的动态预测

病率高,并且具有相似的风险因素。针对 MCI 人群中已确定的危险因素制定预防策略以阻止或减缓 AD 的进展至关重要^[18]。此外,由于人口老龄化程度的加深,AD 的患病风险和疾病负担也不断增加。因此,需要对 AD 发病风险进行动态评估以辅助 AD 的早期干预,从而减缓 AD 的发生和发展以及减轻疾病的负担。目前用于诊断 AD 的方法主要基于生物标志物、基因检查、神经心理学和神经影像学的评估,这些方法能在早期阶段对 AD 患者进行一定程度的识别。因此,本研究通过 ADNI-1 研究中 380 例 MCI 患者的基线临床数据和纵向神经心理学评分数据,以具有多元纵向内生协变量的随机生存森林方法构建预测模型,以期实现 MCI 患者 AD 发病风险的个性化动态预测。

既往的 ADNI 队列研究表明,用于预测 MCI 患者转化为 AD 的预测因子包括:人口统计学、遗传、神经心理学和功能评分、核磁共振成像形态测量和脑脊液生物标志物等变量^[19-21]。本研究从这些预测因子中选择了 3 个人口统计学变量(年龄、性别、受教育年限)、1 个遗传变量(是否携带 APOE ϵ 4 基因)、4 个纵向神经心理学评分变量(ADAS-Cog13、RAVLT Immediate、FAQ、MMSE)用于构建动态预测模型。基于具有多元纵向内生协变量的随机生存森林方法,将基线临床数据和多个纵向评分数据合并建模以提高模型的预测性能。本研究结果显示,相比基线的临床数据,纵向的神经心理学评分对模型的预测更为重要,其中 FAQ 最为重要,其次为 ADAS-Cog13 和 MMSE,而 RAVLT Immediate 重要性相对较低。既往已有研究表明 FAQ 对于区分 MCI 和 AD 患者具有较高的判别能力^[22-23],在本研究的结果中,FAQ 是最强的预测因子。ADAS-Cog 在预测 AD 的进展时预测准确度较高^[24],区分 MCI 和轻度 AD 的能力也较好^[25],而且对于轻度和中度的 AD 也具有较好的区分能力^[26],在本研究中,ADAS-Cog 也显示出较强的预测能力。既往有研究表明,虽然 MMSE 评估中度和重度 AD 患者的假阴性率极低^[27],但其评分结果与受试者的受教育程度密切相关,对于诊断早期 AD 和 MCI 作用有限^[28]。RAVLT 可以较好的区分正常老化、MCI 和 AD^[29],仅针对记忆进行测验的 RAVLT Immediate 与由 AD 所致的脑萎缩间存在密切关系,对于 AD 的诊断也是可靠的。此外,在测试集中,本研究采用了 AUC 和 BS 两项性能评估指标对所建立的动态预测模型进行检验,结果表明,在预测 MCI 患者发生 AD 时,该模型在判别能力和校准能力方面均表现良好,在动态预测风险评估方面有潜在的应用价值。

既往针对 MCI 患者转化为 AD 的动态预测模型的构建主要基于联合模型^[30]和界标模型^[31],本研究所构建的动态预测模型有如下优势:①相比于界标模

型只利用界标时间点仍处于风险中的个体信息进行建模,本研究的预测模型充分利用了所有个体的信息。②同时建模纵向过程和生存过程而避免了由于忽略两者关联所致的潜在预测偏差。③可以建模预测因子和结局事件间复杂的非线性关联。④可以用于分析高维纵向数据。

本研究存在一定的局限性:第一,本研究的动态预测模型是基于随机生存森林框架,无法反映预测因子与结局事件间的关联方向。第二,由于本研究的方法更强调充分利用纵向测量指标的信息实现准确的预测,在模型中仅纳入了少数的基线变量,因此变量重要性结果可能受到一定影响。鉴于模型可以用于分析高维纵向数据的特点,后续的研究可以考虑纳入更多的患者基线特征以及神经影像学 and 生物标志物数据以改善变量重要性的评估结果和提高模型的预测能力。第三,本文将研究人群以 7:3 划分为训练集和测试集进行抽样建模与预测,结果具有一定的偶然性,未来应进行敏感性分析,如使用 k 折交叉验证,并进行外部验证。第四,部分基线自变量的统计学检验并不显著,虽然基于机器学习方法所得出的变量重要性无法进行统计学检验,仅为变量排序与描述,但可以作为传统统计学检验的补充。第五,本研究仅使用了 ADNI-1 研究中的 380 例 MCI 患者,研究结果可能受限于样本量,需要在具有更大样本量的研究中进行验证。

综上所述,具有多元纵向内生协变量的随机生存森林方法可以用于高维纵向数据的预测模型的构建,本研究基于该方法所构建的 MCI 患者 AD 发病风险的动态预测模型具有较好的预测性能,可以为 MCI 患者 AD 的早期个性化干预提供依据。

参 考 文 献

- [1] 徐勇,王军,王虹峥,等. 2023 中国阿尔茨海默病数据与防控策略[J]. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2023, 6(3):175-192+173.
- [2] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病控制中心, 国家卫生健康委统计信息中心编著. 中国死因监测数据集 2021(第 1 版)[M]. 北京:中国科学技术出版社,2022.
- [3] Tang Y, Zhang D, Gong X, et al. A mechanistic survey of Alzheimer's disease[J]. Biophys Chem, 2022, 281:106735.
- [4] Ward A, Tardiff S, Dye C, et al. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature[J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2013, 3(1):320-332.
- [5] Wood H. Alzheimer disease: Meta-analysis finds high reversion rate from MCI to normal cognition[J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(4): 189.
- [6] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease[J]. N Engl J Med, 2023, 388(1):9-21.
- [7] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2023, 330(6):512-527.

- [8] 周江杰, 王胜锋. 界标模型介绍及在动态预测中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(1):112-117.
- [9] 肖宇飞, 冯佳宁, 王晓璇, 等. 利用数据库数据采用联合模型动态预测 312 例肝硬化患者预后的观察分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(9):71-76+82.
- [10] 徐晶, 袁满琼, 方亚. 基于联合模型的老年人轻度认知功能障碍发病风险预测研究[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(2):269-276.
- [11] Li K, Luo S. Dynamic prediction of Alzheimer's disease progression using features of multiple longitudinal outcomes and time-to-event data[J]. Stat Med, 2019, 38(24):4804-4818.
- [12] Jiang S, Xie Y, Colditz GA, Functional Ensemble Survival Tree: Dynamic Prediction of Alzheimer's Disease Progression Accommodating Multiple Time-Varying Covariates[J]. Journal of the Royal Statistical Society Series C: Applied Statistics, 2021, 70(1):66-79.
- [13] Devaux A, Helmer C, Genuer R, et al. Random survival forests with multivariate longitudinal endogenous covariates [J]. Stat Methods Med Res, 2023.
- [14] Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D, et al. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia[J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57(3):536-546.
- [15] Hung H, Chiang C. Estimation methods for time-dependent AUC models with survival data[J]. Can J Stat, 2009, 38(1):8-26.
- [16] Sène M, Taylor JM, Dignam JJ, et al. Individualized dynamic prediction of prostate cancer recurrence with and without the initiation of a second treatment: Development and validation [J]. Stat Methods Med Res, 2016, 25(6):2972-2991.
- [17] 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.
- [18] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12):e661-e671.
- [19] Risacher SL, Saykin AJ, West JD, et al. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort [J]. Curr Alzheimer Res, 2009, 6(4):347-361.
- [20] Cui Y, Liu B, Luo S, et al. Identification of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using multivariate predictors [J]. PLoS One, 2011, 6(7):e21896.
- [21] Li S, Okonkwo O, Albert M, et al. Variation in Variables that Predict Progression from MCI to AD Dementia over Duration of Follow-up [J]. Am J Alzheimers Dis (Columbia), 2013, 2(1):12-28.
- [22] Teng E, Becker BW, Woo E, et al. Utility of the functional activities questionnaire for distinguishing mild cognitive impairment from very mild Alzheimer disease [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2010, 24(4):348-353.
- [23] Marshall GA, Zoller AS, Lorus N, et al. Functional Activities Questionnaire Items that Best Discriminate and Predict Progression from Clinically Normal to Mild Cognitive Impairment [J]. Curr Alzheimer Res, 2015, 12(5):493-502.
- [24] Fleisher AS, Sun S, Taylor C, et al. Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment [J]. Neurology, 2008, 70(3):191-199.
- [25] 李霞, 肖世富, 李华芳, 等. 轻度认知功能障碍、轻度阿尔茨海默病和正常对照老人的 ADAS-Cog 中文版评分比较 [J]. 中国心理卫生杂志, 2010, 24(6):425-429+439.
- [26] 于欣, 王华丽, 李淑然, 等. ADAS-Cog 中文版区分轻、中度阿尔茨海默病的能力 [J]. 中国心理卫生杂志, 2005(1):31-33.
- [27] Velayudhan, L, Ryu, S, Raczek, M, et al. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia [J]. International Psychogeriatrics, 2014, 26(8):1247-1262.
- [28] 彭丹涛, 许贤豪, 刘江红, 等. 简易智能精神状态检查量表检测老年期痴呆患者的应用探讨 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2005(4):187-190+211.
- [29] Balthazar ML, Yasuda CL, Cendes F, et al. Learning, retrieval, and recognition are compromised in aMCI and mild AD: are distinct episodic memory processes mediated by the same anatomical structures [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2010, 16(1):205-209.
- [30] 王旭霞. 基于联合模型的认知功能和社会功能对阿尔茨海默病风险预测研究 [D]. 太原:山西医科大学, 2019.
- [31] 张晓玲. 轻度认知障碍向 AD 转化的 Landmark 模型动态风险预测 [D]. 太原:山西医科大学, 2020.

(责任编辑:张悦)

(上接第 25 页)

- [24] Lin L, White SA, Hu K. Role of p90RSK in Kidney and Other Diseases [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4):972.
- [25] Zhou R, Watson C, Fu C, et al. Myosin II is present in gastric parietal cells and required for lamellipodial dynamics associated with cell activation [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2003, 285(3):C662-673.
- [26] Norwood Toro LE, Wang Y, Condeelis JS, et al. Myosin-IIA heavy chain phosphorylation on S1943 regulates tumor metastasis [J]. Exp Cell Res, 2018, 370(2):273-282.
- [27] 李滕, 王晓龙, 张成武. 蛋白质组学在胃癌不同标本中的研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(4):295-300.
- [28] 兰庆芝, 马静静, 董卫国. 蛋白质组学在胃癌生物学标记物研究中的应用 [J]. 胃肠病学, 2017, 22(2):121-123.
- [29] Gu C, Xie L, Li B, et al. Quantification of Tumor Abnormal Proteins in the Diagnosis and Postoperative Prognostic Evaluation of Gastric Cancer [J]. Clin Med Insights Oncol, 2022 (16): 11795549221104440.
- [30] Sun YQ, Xie JW, Xie HT, et al. Expression of CRM1 and CDK5 shows high prognostic accuracy for gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(11):2012-2022.
- [31] Zheng GL, Zhang GJ, Zhao Y, et al. Screening Protein Prognostic Biomarkers for Stomach Adenocarcinoma Based on The Cancer Proteome Atlas [J]. Front Oncol, 2022(12):901182.
- [32] Xiong Z, Xing C, Zhang P, et al. Identification of a Novel Protein-Based Prognostic Model in Gastric Cancers [J]. Biomedicine, 2023, 11(3):983.

(责任编辑:郭海强)