

基于共享随机效应模型的纵向认知标志物 对轻度认知障碍逆转的预测性能比较*

秦 瑶¹ 韩红娟^{1,2} 刘 龙¹ 陈杜荣¹ 马艺菲¹ 崔 靖¹ 白文琳^{1,3} 张 荣¹ 余红梅^{1,4△}

【提 要】 **目的** 将共享随机效应模型(shared random-effect model, SREM)应用于轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)向认知正常(normal cognition, NC)逆转的研究,比较不同纵向认知标志物对 MCI 逆转的预测性能,并评价影响因素的协变量效应。**方法** SREM 模型包括两个子模型,其中纵向子模型采用线性混合效应模型对纵向认知标志物的变化轨迹建模,生存子模型采用比例风险模型对生存过程建模。基于对数似然函数值和信息准则进行模型拟合优度检验,采用 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)评价不同纵向认知标志物(MMSE、CDRSB、FAQ、ADAS11、ADAS13 和 ADASQ4)对 MCI 逆转的预测性能;同时进行纵向子模型和生存子模型的影响因素分析。**结果** 843 名 MCI 患者中 72 名(8.54%)在随访结束后逆转为 NC。以 spline-PH-GH 参数分布为基准风险函数的 SREM 模型对数似然函数值最大, AIC 和 BIC 最小;以 CDRSB 为纵向认知标志物建立的 SREM 模型拟合最好,在不同时间的 AUC 值均表现良好,范围为 0.797~0.852,且预测误差最小,范围为 0.0427~0.0429;年龄、性别、受教育程度、婚姻状况和 APOE ϵ 4 基因均会影响 MCI 患者的认知功能和日常活动功能,六种纵向认知标志物均会影响 MCI 患者的逆转。**结论** CDR 评分对 MCI 患者的认知功能和逆转预测性能最佳;认知功能和日常活动功能可作为 MCI 逆转的动态监测指标。

【关键词】 共享随机效应模型 联合模型 纵向数据 生存数据 轻度认知障碍 逆转

【中图分类号】 R195.1 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.03.009

Comparison of Predictive Performance for Different Longitudinal Cognitive Markers in the Reversion of Mild Cognitive Impairment based on the Shared Random-Effect Model

Qin Yao, Han Hongjuan, Liu Long, et al (Department of Health Statistics, Public Health of School, Shanxi Medical University (030001), Taiyuan)

【Abstract】 **Objective** The shared random-effect model(SREM) was applied to study the reversion of mild cognitive impairment(MCI) to normal cognition(NC), to compare the predictive performance of different longitudinal cognitive markers for the reversion, and to evaluate the covariate effects of predictors. **Methods** The SREM model consisted of two sub-models: the longitudinal sub-model adopted linear mixed model to describe different longitudinal cognitive markers trajectories; and the survival sub-model used proportional risk model to fit the survival process. Goodness of fit was based on the log-likelihood value, and information criterion. AUC (area under the curve) was used to evaluate the predictive performance of different longitudinal cognitive markers, including MMSE, CDRSB, FAQ, ADAS11, ADAS13 and ADASQ4. **Results** There were 72 (8.54%) of 843 patients with MCI reversed to NC at the end of follow-up. The log-likelihood value of the SREM model based on spline-PH-GH parameter distribution was the largest, and AIC and BIC were the smallest; the SREM model based on CDRSB score as longitudinal cognitive marker had the best fitting performance, with high AUC values at different times ranging from 0.797 to 0.852, and the lowest prediction error, ranging from 0.0427 to 0.0429. Age, gender, education level, marital status and APOE ϵ 4 gene affected the cognitive function and daily activity function. Six different longitudinal cognitive markers influenced the reversion. **Conclusion** CDR score was the best predictor of cognitive function and the reversion in MCI patients. Cognitive function and daily activity function can be used as dynamic monitoring indicators of MCI reversion.

【Key words】 The shared random-effect model; Joint model; Longitudinal data; Survival data; Mild cognitive impairment; Reversion

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)通常被认为是认知正常(normal cognition, NC)与阿

尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)之间的过渡状态。既往研究表明,近 24% 的 MCI 患者最终会逆转 of NC^[1]。认知障碍研究通常包括老年人多个认知功能的纵向认知标志物和记录 MCI 逆转事件发生时间的生存数据。常规的研究方法是对纵向数据和生存数据分别建模。纵向数据的单独建模,例如潜在增长模型^[2]、混合效应模型^[3]等主要关注认知变化率的个体差异,可以描绘 MCI 患者的纵向认知标志物的变化

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973154);山西省应用基础研究计划青年项目(201801D221399)

1.山西医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室(030001)

2.山西医科大学基础医学院数学教研室

3.山西医科大学公共卫生学院儿少卫生学教研室

4.重大疾病风险评估山西省重点实验室

△通信作者:余红梅, E-mail: yu@sxmu.edu.cn

轨迹,未考虑依赖性终末事件;生存数据的单独建模,多数对基线数据采用Cox比例风险回归模型评估生存事件的风险及预测因子的影响^[4],但仅仅关注了基线测量而未考虑生存事件发生前标志物的持续变化。因此,对纵向数据和生存事件的单独建模可能会忽略潜在的关联并导致有偏推断。联合模型是将上述两类模型同时组合到单一模型中,优势在于评估纵向标志物与生存事件之间的关联^[5]。共享随机效应模型(shared random-effect model, SREM)通过共享随机效应连接纵向和生存数据,评估纵向标志物的变化轨迹和生存事件的风险及协变量效应^[6]。载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)ε4基因是散发性AD患者最重要的遗传风险因子,本研究基于SREM模型旨在比较不同纵向认知标志物对MCI逆转的预测性能,探讨MCI患者的认知轨迹和发生逆转的协变量效应,包括年龄、性别、受教育程度、APOEε4基因等不可控因素,以挖掘MCI逆转的动态监测指标。

资料来源

阿尔茨海默病神经影像学计划(Alzheimer's disease neuroimaging initiative, ADNI)是一项多中心、跨学科的纵向观察性研究,多年来致力于为AD寻找更敏感、更准确的方法来检测早期AD,并通过生物标志物来标记其进展。有关ADNI的详细信息,包括参与者纳入和排除标准以及完整的研究方案可以在<http://adni.loni.usc.edu/>上找到。所有受试者在进入研究时均获得书面知情同意书,并且该研究已经得到所有参与地点的机构审查委员会批准。本研究数据来源于ADNI数据库中ADNI1、ADNI2、ADNIGO和ADNI3四个阶段中2005—2021年基线诊断为MCI的

患者。基本信息包括年龄、性别、受教育程度、婚姻状况、APOEε4基因。六种纵向认知标志物分别是:简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)和临床痴呆评定量表(clinical dementia rating sum of boxes, CDRSB)评估认知功能;功能活动问卷(functional activities questionnaire, FAQ)评估日常活动功能;阿尔茨海默病评定量表-11条目(alzheimer's disease assessment scale, ADAS11)、阿尔茨海默病评定量表-13条目(alzheimer's disease assessment scale, ADAS13)和阿尔茨海默病评定量单词再认条目(task 4 word recognition of alzheimer's disease assessment scale, ADASQ4)评估认知领域中的记忆、语言和实践功能。MMSE评分越高,CDRSB、ADAS11、ADAS13和ADASQ4评分越低,认知功能越好;FAQ评分越低,日常生活功能越好。

原理与方法

在随访期间收集研究对象的多个纵向标志物,并假设其与我们感兴趣的终点事件即MCI的逆转有关。SREM模型由两个子模型组成:纵向子模型和生存子模型。纵向子模型采用线性混合效应模型,揭示纵向标志物随时间的变化轨迹,同时纳入年龄、性别、受教育程度、婚姻状况和APOEε4基因等协变量;随机截距和随机时间斜率捕获个体差异。生存时间(年)定义为从基线访问日期到逆转为NC的时间间隔。生存子模型采用比例风险模型的形式,同时纳入年龄、性别、受教育程度、婚姻状况、APOEε4基因和纵向标志物等协变量。关联参数将两个子模型联系起来,并假设MCI患者逆转为NC的风险取决于当前的纵向标志物。变量赋值情况见表1。

表1 变量赋值表

变量	赋值
简易精神量表(MMSE)	实测值(分)
临床痴呆评定量表(CDRSB)	实测值(分)
功能活动问卷(FAQ)	实测值(分)
阿尔茨海默病评定量表-11条目(ADAS11)	实测值(分)
阿尔茨海默病评定量表-13条目(ADAS13)	实测值(分)
阿尔茨海默病评定量单词再认条目(ADASQ4)	实测值(分)
生存结局	逆转=1,未逆转=0
年龄	原值(岁)
性别	男性=1,女性=2
受教育程度	高中以下=1,本科=2,本科以上=3
婚姻状况	已婚=1,单身=2
是否携带APOEε4基因	是=1,否=0

1.模型构建

对于个体 $i(i=1, \dots, N)$, T_i 为MCI逆转为NC的时间, T_i^* 表示第 i 个个体的真实事件时间, C_i 为删失时间,观察时间 $T_i = \min(T_i^*, C_i)$,事件标示 $E_i = 1(T_i^* \leq C_i)$ 。 $y_i(t_{ij})$ 表示在时间 t_{ij} 进行对第 i 个人第 j 个时间点($j=1, \dots, n_i$)的纵向认知功能的观

察结果。

(1)纵向子模型

通过建立线性混合效应模型来分析研究对象的认知功能的重复测量随时间的变化。纵向子模型表示为:

$$Y_i(t_{ij}) = m_i(t_{ij}) + \varepsilon_i(t_{ij})$$

$$m_i(t_{ij}) = x_i^T(t_{ij})\beta + z_i^T(t_{ij})b_i$$

$$b_i \sim N(0, D), \varepsilon_i(t_{ij}) \sim N(0, \sigma^2)$$

其中, x_i 表示固定效应 β 矩阵, z_i 是随机效应 b_i 矩阵, 且 $b_i \sim N(0, D)$, $\varepsilon_i(t_{ij})$ 为测量误差, 且 $\varepsilon_i(t_{ij}) \sim N(0, \sigma^2)$ 。误差项 ε_i 与随机效应 b_i 相互独立。 $m_i(t)$ 表示标志物在时间点 t 的真实度量值。

(2) 生存子模型

对于生存子模型, 考虑采用比例风险模型:

$$h_i(t|M_i(t), \omega_i) = \lim_{dt \rightarrow 0} P\{t \leq T_i^* < t+dt | T_i^* \geq t, M_i(t), \omega_i\} / dt$$

$$= h_0(t) \exp\{\gamma^T \omega_i + \alpha m_i(t)\}, t > 0$$

其中, $M_i(t) = \{m_i(s), 0 \leq s < t\}$ 表示 m_i 到时间点 t 之前的纵向过程; $h_0(t)$ 为基准风险函数, ω_i 为协变量, 相应的回归系数向量为 γ 。 $\exp(\gamma_i)$ 表示在时间 t , 协变量 ω_i 每增加 1 个单位的风险比; $\exp(\alpha)$ 表示在时间 t , $m_i(t)$ 每增加 1 个单位的风险比, 换句话说, $m_i(t)$ 在时间 t 每增加 1 个单位使事件风险增加到了 $\exp(\alpha)$ 倍。关联参数 α 为潜在的纵向结果回归系数, 量化潜在纵向结果对 MCI 逆转为 NC 的影响; 假设在时间 t 的 MCI 逆转为 NC 的风险取决于真实的纵向轨迹 $m_i(t)$, 通过其在时间 t 的值, 将两个子模型联系起来。若 α 显著, 表明纵向标志物与 MCI 逆转为 NC 之间存在强关联。若 $\alpha=0$, 则联合模型被简化为单独的两个模型。基准风险函数的参数分布可采用多种不同的方法, 本研究包括四种: weibull-PH-GH、weibull-AFT-GH、spline-PH-GH 和 piecewise-PH-GH。其中 weibull 指 weibull 基线风险、piecewise 指分段恒定基线风险、spline 指 B 样条逼近; PH 指比例风险生存子模型, AFT 指加速失效时间模型, GH 指高斯-埃尔米特求积法。

2. 参数估计

采用极大似然估计法进行参数估计。假设与时间无关的随机效应的向量 b_i 为纵向和生存过程联合的基础, 随机效应解释了纵向结果和生存过程之间的关联, 也解释了纵向过程中重复测量结果之间的相关性。似然函数表示为:

$$l(\theta) = \log \left[\prod_{i=1}^N \left(\int b_i f_Y(Y_i | x_i, b_i; \theta) f_T(T_i | \omega_i, b_i; \theta) f_b(b_i; \theta) db_i \right) \right]$$

$$= \sum_{i=1}^N \log \left(\int b_i f_Y(Y_i | x_i, b_i; \theta) h_i(T_i | \omega_i, b_i; \theta)^{E_i} S_i(T_i | \omega_i, b_i; \theta) f_b(b_i; \theta) db_i \right)$$

其中, $\theta = (\theta_y, \theta_t, \theta_b)$ 是参数向量, θ_y 是纵向测量的参数, θ_t 是生存结局的参数, θ_b 是随机效应协方差矩阵的参数, f_Y 和 f_b 分别是纵向标志物 Y_i 和随机效应 b_i 的概率密度函数, 均数分别为 $x_i \beta + z_i b_i$ 和 0, 协方差矩阵为 Σ_i 和 B ; $h_i(T_i | \omega_i, b_i; \theta)$ 是生存子模型中在观察时间 T_i 定义的风险函数, $S_i(T_i | \omega_i, b_i; \theta) = \exp\left(-\int_0^{T_i} h_0\right)$

$(s) \exp\{\gamma^T \omega_i + \alpha m_i(s)\} ds$ 是衍生的生存函数。

3. 不同建模策略预测性能的比较

比较不同纵向认知标志物对个体化 MCI 逆转风险的预测准确度。将前 4 年的数据作为训练集, 之后时间点的数据作为测试集。SREM 模型的参数估计从训练集中导出并应用于测试集。时间窗 $(t, t+\Delta t)$ 的起点 t 分别取 5, 6, 7, 8, 9, 10 年, Δt 取 1 年。采用 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 以评估在随访期间不同时间点纵向认知标志物的表现。较高的 AUC 表明模型的区分度较高。

$$AUC(t, \Delta t) = Pr[p_a(t+\Delta t|t) < p_b(t+\Delta t|t) | \{T_a^* \in (t, t+\Delta t)\} \cap \{T_b^* > t+\Delta t\}]$$

其中, a 和 b 表示随机选择的一对研究对象, $p_a(t+\Delta t|t)$ 和 $p_b(t+\Delta t|t)$ 表示两个研究对象的条件逆转概率。

使用 SPSS 25.0 对数据进行描述性统计分析, 采用 R 程序包 JM 构建 SREM 模型^[7], 报告风险比 (hazard ratio, HR) 及其 95% 置信区间。统计学检验显著性水平均为 0.05。

结 果

1. 基本情况

本研究共纳入基线 MCI 患者 843 人, 4930 次随访, 平均每 6 个月随访一次, 随访期最长可达 14.67 年。基线年龄平均 73.11 ± 7.52 岁, 男性 500 人 (59.31%), 女性 343 人 (40.69%); 高中毕业 184 人 (21.83%), 本科 352 人 (41.76%), 本科以上 307 人 (36.42%); 已婚 656 人 (77.82%), 单身 187 人 (22.18%); 携带 APOE ϵ 4 基因 411 人 (48.75%), 未携带 APOE ϵ 4 基因 432 人 (51.25%)。基线 MMSE 评分为 27.59 ± 1.81 分, FAQ 评分为 3.19 ± 4.12 分。随访结束后, 有 72 名 (8.54%) MCI 患者逆转为 NC。

2. 模型筛选

基于四种不同参数分布的基准风险函数的 SREM 模型的拟合优度评价见表 2, 其中基于 spline-PH-GH 的不同纵向认知标志物的 SREM 模型拟合较好, 其对数似然函数值最大, AIC 和 BIC 最小, 且以 CDRSB 为纵向标志物建立的 SREM 模型最好, ADAS13 最差。

3. 不同纵向标志物的 SREM 模型结果

本研究仅展示基于 spline-PH-GH 的纵向认知标志物的纵向子模型结果和生存子模型结果, 分别见表 3 和表 4。纵向子模型中, 随着随访时间延长, MCI 患者的 MMSE 评分逐渐下降 ($\hat{\beta} = -0.660$), CDRSB ($\hat{\beta} = 0.809$)、FAQ ($\hat{\beta} = 1.554$)、ADAS11 ($\hat{\beta} = 1.403$)、ADAS13 ($\hat{\beta} = 2.499$) 和 ADASQ4 评分 ($\hat{\beta} = 0.233$) 逐渐上升; 随着年龄的增长, MCI 患者的 MMSE 评分逐渐下降 ($\hat{\beta} = -0.025$), CDRSB ($\hat{\beta} = 0.009$)、ADAS11 ($\hat{\beta} =$

表 2 基于四种不同基准风险函数的 SREM 模型的拟合优度评价

纵向标志物	方法	Log-likelihood	AIC	BIC
MMSE	weibull-PH-GH	-11443.83	22927.65	23022.39
	weibull-AFT-GH	-11444.51	22929.02	23023.76
	spline-PH-GH	-11349.04	22752.08	22879.98
	piecewise-PH-GH	-11359.39	22768.78	22887.20
CDRSB	weibull-PH-GH	-8684.70	17411.40	17510.88
	weibull-AFT-GH	-8696.86	17435.71	17535.19
	spline-PH-GH	-8659.37	17374.74	17507.38
	piecewise-PH-GH	-8694.63	17441.27	17564.43
FAQ	weibull-PH-GH	-14051.42	28144.83	28244.31
	weibull-AFT-GH	-14055.78	28153.56	28253.03
	spline-PH-GH	-14038.30	28132.60	28265.23
	piecewise-PH-GH	-14058.45	28168.90	28292.06
ADAS11	weibull-PH-GH	-14794.46	29630.93	29730.40
	weibull-AFT-GH	-14804.88	29651.76	29751.24
	spline-PH-GH	-14783.90	29623.80	29756.43
	piecewise-PH-GH	-14791.39	29634.79	29757.95
ADAS13	weibull-PH-GH	-15886.06	31814.11	31913.59
	weibull-AFT-GH	-15886.61	31815.23	31914.71
	spline-PH-GH	-15873.56	31803.13	31935.76
	piecewise-PH-GH	15884.09	31820.17	31943.33
ADASQ4	weibull-PH-GH	-9874.15	19790.29	19889.77
	weibull-AFT-GH	-9874.27	19790.53	19890.01
	spline-PH-GH	-9862.87	19781.73	19914.37
	piecewise-PH-GH	-9873.26	19798.53	19921.69

0.119)、ADAS13 ($\hat{\beta} = 0.213$) 和 ADASQ4 评分 ($\hat{\beta} = 0.079$) 逐渐上升; 女性 MCI 患者的 CDRSB ($\hat{\beta} = -0.066$) 和 FAQ 评分 ($\hat{\beta} = -0.493$) 下降, ADAS13 评分 ($\hat{\beta} = 0.747$) 上升; 受教育程度高的 MCI 患者的 MMSE ($\hat{\beta} = 0.322$) 和 FAQ 评分 ($\hat{\beta} = 0.705$) 上升, ADAS11 ($\hat{\beta} = -1.328$)、ADAS13 ($\hat{\beta} = -1.769$) 和 ADASQ4 评分 ($\hat{\beta} = -1.483$) 下降; 单身 MCI 患者的 MMSE ($\hat{\beta} = 0.296$) 上升, CDRSB ($\hat{\beta} = -0.190$)、FAQ ($\hat{\beta} = -0.756$)、ADAS11 ($\hat{\beta} = -0.894$)、ADAS13 ($\hat{\beta} = -1.456$) 和 ADASQ4 评分 ($\hat{\beta} = -0.445$) 下降; 携带 APOE ϵ 4 基因的 MCI 患者的 CDRSB ($\hat{\beta} = 0.132$)、FAQ ($\hat{\beta} = 0.795$)、ADAS11 ($\hat{\beta} = 0.660$)、ADAS13 ($\hat{\beta} = 1.730$) 和 ADASQ4 评分 ($\hat{\beta} = 1.322$) 上升。

生存子模型中, 关联参数 α 均具有统计学意义, MMSE 和 FAQ 每纵向增加 1 分, MCI 逆转的可能性分别增加 1.477 倍 ($HR = 2.477, 95\% CI: 1.638 \sim 3.746$) 和 2.290 倍 ($HR = 3.290, 95\% CI: 2.391 \sim 4.529$); CDRSB、ADAS11、ADAS13 和 ADASQ4 每纵向增加 1 分, MCI 逆转的可能性分别下降 99.7% ($HR = 0.003, 95\% CI: 0.002 \sim 0.006$)、85.1% ($HR = 0.149, 95\% CI: 0.097 \sim 0.229$)、26% ($HR = 0.740, 95\% CI: 0.678 \sim 0.808$) 和 40.4% ($HR = 0.596, 95\% CI: 0.520 \sim 0.684$)。

4. 不同纵向认知标志物预测性能比较

基于六种不同纵向标志物的 SREM 模型, MCI 患者在第 5~10 年, 间隔为 1 年的 AUC 值见图 1, 预测误差值见图 2。图 1 可以看出在所有的 ($t, t+\Delta t$) 时间内,

MMSE 和 ADAS11 评分的预测性能最差, CDRSB 评分的预测性能最好, AUC 范围为 0.797~0.852, 且在不同时间仍保持适度的辨别能力; 图 2 可以看出 ADASQ4 评分在不同的 SREM 模型中预测误差最大, 而 CDRSB 评分的预测误差均最小, 平均为 0.043。

表 3 不同纵向标志物的纵向子模型结果

纵向标志物	变量	$\hat{\beta}$	SE	z 值	P 值
MMSE	随访时间	-0.660	0.014	-46.443	<0.001
	性别	-0.009	0.096	-0.096	0.923
	受教育程度	0.322	0.130	2.481	0.013
	婚姻状况	0.296	0.106	2.784	0.005
	APOE ϵ 4	-0.061	0.082	-0.737	0.461
	基线年龄	-0.025	0.006	-4.125	<0.001
CDRSB	随访时间	0.809	0.274	2.746	0.006
	性别	-0.066	0.012	68.136	<0.001
	受教育程度	-0.089	0.093	-0.955	0.340
	婚姻状况	-0.190	0.078	-2.449	0.014
	APOE ϵ 4	0.132	0.063	2.098	0.036
	基线年龄	0.009	0.004	2.544	0.011
FAQ	随访时间	1.554	0.044	34.991	<0.001
	性别	-0.493	0.238	-2.068	0.039
	受教育程度	0.705	0.288	2.446	0.014
	婚姻状况	-0.756	0.264	-2.870	0.004
	APOE ϵ 4	0.795	0.227	3.497	0.001
	基线年龄	0.028	0.015	1.875	0.061
ADAS11	随访时间	1.403	0.054	25.884	<0.001
	性别	-0.033	0.265	-0.126	0.900
	受教育程度	-1.328	0.312	-4.260	<0.001
	婚姻状况	-0.894	0.297	-3.014	0.003
	APOE ϵ 4	0.660	0.340	2.756	0.006
	基线年龄	0.119	0.016	7.647	<0.001
ADAS13	随访时间	2.499	0.046	54.973	<0.001
	性别	0.747	0.325	2.296	0.022
	受教育程度	-1.769	0.318	-5.564	<0.001
	婚姻状况	-1.456	0.512	-2.845	0.004
	APOE ϵ 4	1.730	0.301	5.741	<0.001
	基线年龄	0.213	0.017	12.218	<0.001
ADASQ4	随访时间	0.233	0.013	18.361	<0.001
	性别	0.014	0.118	0.115	0.909
	受教育程度	-1.483	0.145	-10.245	<0.001
	婚姻状况	-0.445	0.137	-3.245	0.001
	APOE ϵ 4	1.322	0.102	13.016	<0.001
	基线年龄	0.079	0.008	10.534	<0.001

讨 论

1. 纵向认知标志物对 MCI 患者向 NC 逆转的预测性能比较

本研究基于 6 种不同纵向认知标志物构建共享随机效应模型, 预测 MCI 患者向 NC 的逆转并比较不同纵向认知标志物的预测效能。研究发现 6 种认知标志物纵向轨迹与 MCI 患者向 NC 的逆转均相关, 且基于 CDRSB 评分的 SREM 模型对 MCI 逆转的预测性能最佳。已有研究证实 CDRSB 是 MCI 逆转相关的显著预测因子^[8-9], 本研究建议将该量表用于社区老年人预测未来认知功能的改善。

表 4 不同纵向标志物的生存子模型结果

纵向标志物	变量	$\hat{\beta}$	SE	z 值	P 值	HR(95% CI)
MMSE	性别	-6.177	0.516	-11.970	<0.001	0.002(0.001, 0.006)
	受教育程度	-7.364	0.544	-13.547	<0.001	0.001(0, 0.002)
	婚姻状况	0.778	0.668	1.165	0.244	2.177(0.588, 8.063)
	APOE ϵ 4	1.539	0.630	2.441	0.015	4.66(1.356, 16.019)
	基线年龄	-0.932	0.034	-27.213	<0.001	0.394(0.368, 0.421)
	关联参数 α	0.907	0.211	4.297	<0.001	2.477(1.638, 3.746)
CDRSB	性别	0.458	0.452	1.014	0.311	1.581(0.652, 3.834)
	受教育程度	0.247	0.637	0.388	0.698	1.280(0.367, 4.462)
	婚姻状况	-0.493	0.526	-0.937	0.349	0.611(0.218, 1.713)
	APOE ϵ 4	-0.422	0.490	-0.860	0.390	0.656(0.251, 1.713)
	基线年龄	-0.016	0.009	-1.816	0.069	0.984(0.967, 1.002)
	关联参数 α	-5.719	0.347	-16.476	<0.001	0.003(0.002, 0.006)
FAQ	性别	-0.074	0.279	-0.264	0.792	0.929(0.537, 1.605)
	受教育程度	-0.417	0.379	-1.099	0.272	0.659(0.314, 1.385)
	婚姻状况	-0.410	0.386	-1.062	0.288	0.664(0.311, 1.414)
	APOE ϵ 4	0.074	0.270	0.276	0.783	1.077(0.634, 1.828)
	基线年龄	0.010	0.018	0.586	0.558	1.010(0.975, 1.046)
	关联参数 α	1.191	0.163	7.310	<0.001	3.290(2.391, 4.529)
ADAS11	性别	-1.376	0.580	-2.373	0.018	0.253(0.081, 0.787)
	受教育程度	-1.594	0.769	-2.074	0.038	0.203(0.045, 0.917)
	婚姻状况	-0.822	0.621	-1.323	0.186	0.440(0.130, 1.485)
	APOE ϵ 4	1.113	0.493	2.260	0.024	3.043(1.158, 7.999)
	基线年龄	0.119	0.035	3.406	<0.001	1.126(1.052, 1.206)
	关联参数 α	-1.903	0.219	-8.684	<0.001	0.149(0.097, 0.229)
ADAS13	性别	0.014	0.277	0.049	0.961	1.014(0.589, 1.745)
	受教育程度	-0.073	0.405	-0.180	0.857	0.930(0.420, 2.056)
	婚姻状况	-0.307	0.312	-0.984	0.325	0.736(0.399, 1.356)
	APOE ϵ 4	0.379	0.273	1.389	0.165	1.461(0.855, 2.494)
	基线年龄	0.028	0.020	1.404	0.160	1.028(0.989, 1.070)
	关联参数 α	-0.301	0.045	-6.624	<0.001	0.740(0.678, 0.808)
ADASQ4	性别	0.039	0.264	0.148	0.882	1.040(0.620, 1.744)
	受教育程度	0.192	0.390	0.491	0.623	1.212(0.564, 2.602)
	婚姻状况	-0.185	0.306	-0.606	0.545	0.831(0.456, 1.514)
	APOE ϵ 4	0.086	0.254	0.340	0.734	1.090(0.662, 1.793)
	基线年龄	-0.001	0.018	-0.081	0.935	0.999(0.964, 1.035)
	关联参数 α	-0.517	0.070	-7.415	<0.001	0.596(0.520, 0.684)

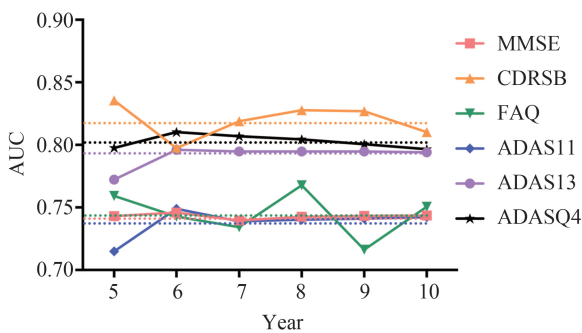


图 1 不同纵向标志物的预测 AUC 值图

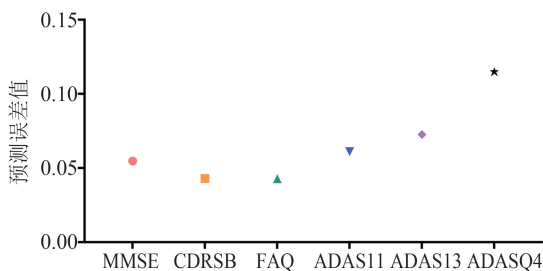


图 2 不同纵向标志物的预测误差值

2.MCI 患者向 NC 逆转的影响因素分析

本研究与既往研究结果一致的是较高的受教育程度、低龄和未携带 APOE ϵ 4 基因是认知功能改善的有利因素。需要注意的是,既往研究发现已婚 MCI 患者易逆转为 NC, 而本研究发现独身 MCI 患者的认知功能和日常活动功能较好, 可能是由于独身的 MCI 患者不会面临由婚姻关系质量差引起的压力^[10], 如经济压力和照顾者负担, 未来研究将完善评估婚姻关系质量的数据, 以估计婚姻状况对 MCI 患者认知功能的影响。

3.共享随机效应模型的应用

针对 MCI 转归的研究, 对 MCI 患者的纵向认知功能和日常生活功能的纵向标志物和 MCI 患者的逆转事件的单独建模可能会忽略纵向数据和逆转事件的关联。联合模型可以基于共同的潜在结构同时对纵向和生存信息同时建模^[11-12], 而 SREM 模型是联合模型的典型方法, 通过共享随机效应作为潜在结构连接纵向和生存数据两部分, 以减少参数估计偏差, 提供统计推断的效率, 进而评估纵向标志物的变化轨迹和生存事件的风险, 两者之间的关联及协变量对其的影

响。另外 SREM 模型也可基于纵向标志物实现慢性疾病中生存事件的动态预测^[13-14], 如癌症复发等^[15]。

本研究有以下不足。首先, ADNI 数据库是一个方便样本, 而非流行病学队列, 招募的更多的是认知损害的受试者, 因此本研究仅有 8.54% 的 MCI 患者逆转为 NC。其次, 本研究仅纳入年龄、性别等人口学因素, 并未全面考虑所有因素, 如神经影像标志物等来预测 MCI 患者逆转。第三, 线性混合效应模型中纳入的纵向认知标志物呈偏态分布, 尝试平方根和 log 这两种变量转换后的数据仍不服从正态分布, 分别建模时模型无法收敛, 且量表得分经过变量转换后使得模型可解释性差, 因此本研究仍然以量表得分的实测值进行建模, 以得到良好的结果解释, 但可能出现假阳性的结果, 或者尝试对原始数据做基于秩次的逆正态变换再进行分析^[16]。最后在评估纵向标志物预测 MCI 患者的逆转的性能时, 仅是简单将数据分为训练集和测试集, 可能会产生偏差。未来研究将纳入更多的生物标志物, 扩大研究队列并采用 k 折交叉验证的方法完善 MCI 逆转的预测研究。

参 考 文 献

- [1] 秦瑶, 张嘉嘉, 吴妍, 等. 轻度认知障碍逆转为认知正常的研究进展. 中国全科医学, 2021, 24(27): 3506-3509.
- [2] 王志鑫, 韩红娟, 刘龙, 等. 轻度认知障碍老年人不同潜在类别的增长混合模型研究. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(9): 925-928.
- [3] 宋秋月, 易东, 伍亚舟. 基于纵向数据线性混合效应模型的老年人抑郁影响因素研究. 第三军医大学学报, 2019, 41(4): 384-387.
- [4] 彭雯洁, 秦瑶, 韩红娟, 等. 轻度认知障碍转化为阿尔茨海默病的生存分析. 现代预防医学, 2020, 47(16): 2891-2894+2932.
- [5] Hickey GL, Philipson P, Jorgensen A, et al. Joint modelling of time-to-event and multivariate longitudinal outcomes: recent developments and issues. BMC Medical Research Methodology, 2016, 16(1): 117.
- [6] 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. 山西医科大学. 2019.
- [7] Dimitris R. JM: An R Package for the Joint Modelling of Longitudinal and Time-to-Event Data. Journal of Statistical Software, 2010, 35(9): 1-33.
- [8] Tokuchi R, Hishikawa N, Kurata T, et al. Clinical and demographic predictors of mild cognitive impairment for converting to Alzheimer's disease and reverting to normal cognition. J Neurol Sci, 2014, 346(1-2): 288-292.
- [9] Park MH, Han C. Is there an MCI reversion to cognitively normal? Analysis of Alzheimer's disease biomarkers profiles. Int Psychogeriatr, 2015, 27(3): 429-437.
- [10] Hkansson K, Rovio S, Helkala EL, et al. Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. BMJ Multicenter Study, 2009, 339: b2462.
- [11] Qin Y, Tian Y, Han H, et al. Risk classification for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in primary care. Psychiatry Research, 2019, 278: 19-26.
- [12] Wu Y, Zhang X, He Y, et al. Predicting Alzheimer's disease based on survival data and longitudinally measured performance on cognitive and functional scales. Psychiatry Research, 2020, 291(1): 113201.
- [13] Sène M, Bellera CA, ProustLima C. Shared random-effect models for the joint analysis of longitudinal and time-to-event data: application to the prediction of prostate cancer recurrence. Journal De La Société Française De Statistique & Revue De Statistique Appliquée, 2013, 155: 134-155.
- [14] Rizopoulos D, Biometrics. Dynamic Predictions and Prospective Accuracy in Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data. Biometrics, 2011, 67(3): 819-829.
- [15] Yu M, Taylor J, Sandler HM. Individual prediction in prostate cancer studies using a joint longitudinal-survival-cure model. Journal of the American Statistical Association, 2004, 103: 178-187.
- [16] McCaw ZR, Lane JM, Saxena R, et al. Operating characteristics of the rank-based inverse normal transformation for quantitative trait analysis in genome-wide association studies. Biometrics. 2020, 76(4): 1262-1272.
- (责任编辑: 张悦)
- (上接第 369 页)
- [8] 汪错, 康嗣如, 田荣华, 等. 新型冠状病毒肺炎胸部 BC 影像学特征分析. 中国临床医学, 2020, 27(1): 1008-6358.
- [9] Bastola A, Sah R, Rodriguez-Morales AJ, et al. The first 2019 novel coronavirus case in Nepal. The Lancet Infectious Diseases, 2020, 20(5): 279-280.
- [10] 郭邵宁, 张伟, 董延华. 基于 DenseNet 的肺部医学影像智能检测方法研究. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2023, 39(2): 164-168.
- [11] Narin A, Kaya C, Pamuk Z. Automatic detection of coronavirus disease(covid-19) using x-ray images and deep convolutional neural networks. Pattern Analysis and Applications, 2021, 24(3): 1207-1220.
- [12] Nam SM, Peterson TA, Butte AJ, et al. Explanatory model of dry eye disease using health and nutrition examinations; machine learning and network-based factor analysis from a national survey. JMIR Med Inform, 2020, 8(2): e16153.
- [13] 董芳芬, 陈群, 李诺兮, 等. 基于深度学习的儿童肺炎检测模型建立及应用. 中国医学物理学杂志, 2022, 39(12): 1579-1584.
- [14] 王尧. 基于深度学习的脑部多模态核磁共振影像研究. 吉林大学, 2022.
- [15] 钟碧霞, 周冠群, 许文琪, 等. 基于深度学习的结肠癌病理图片分类研究. 中国卫生统计, 2021, 38(3): 363-367.
- [16] 肖波, 朱旭东, 魏华江, 等. 基于神经网络的直肠癌 CT 图像自动分割和分类. 中国医疗设备, 2022, 37(2): 60-64.
- [17] S. Basu, S. Mitra, N. Saha, Deep Learning for Screening COVID-19 using Chest XRay Images. Symposium Series on Computational Intelligence, 2020: 2521-2527.
- [18] 乔思波, 庞善臣, 翟学, 等. 基于残差混合注意力机制的脑部 CT 图像分类卷积神经网络模型. 电子学报, 2021, 49(5): 984-991.
- [19] Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. Commun ACM, 2017, 60(6): 84-90.
- (责任编辑: 郭海强)