

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.10.025

❖ 临床研究 ❖

轻度认知障碍转化为阿尔茨海默病列线图预测模型的构建

邓静, 吴碧华, 张树帆

(川北医学院附属医院老年科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 构建轻度认知障碍(MCI)转化为阿尔茨海默病(AD)列线图预测模型。**方法:** 选取阿尔茨海默病神经成像协议(ADNI)数据库诊断为MCI的489例患者为研究对象,按MCI是否转化为AD分为AD组($n=113$)和MCI组($n=476$);按7:3的比例将对象分为训练集($n=342$)和验证集($n=147$)。使用训练集数据建模,联合Lasso-Cox回归因素筛选MCI转化为AD的危险因素,并建立列线图模型,对模型进行内部验证并评估其对MCI转化为AD的诊断效能。**结果:** 携带APOE4及CDR得分高、ADAS-cog13得分高、FAQ得分高、海马体体积基线体积小及血浆Ptau181基线水平高是MCI转化为AD的危险因素($P<0.05$);以上述6个预测因子建立的列线图模型对MCI转化为AD有较好的预测效能($AUC=0.870, 95\% CI:0.837\sim0.895, P<0.05$)。**结论:** APOE4、CDR、ADAS-cog13、FAQ、海马体体积及血浆Ptau181是MCI转化为AD的独立预测因子,基于结构像磁共振、血液标志物及神经心理学量表构建的列线图模型对MCI转化为AD有较好的预测效能。

【关键词】 轻度认知障碍;阿尔茨海默病;Lasso Cox回归;列线图;预测模型

【中图分类号】 R592 **【文献标志码】** A

Establishment of nomograph model for conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease

DENG Jing, WU Bi-hua, ZHANG Shu-fan

(Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To establish a nomogram prediction model for the conversion of mild cognitive impairment (MCI) to Alzheimer's disease (AD). **Methods:** Included in the Alzheimer's disease neuroimaging protocol (ADNI) database were 489 patients diagnosed with MCI, and they were divided into MCI group AD group ($n=113$) and ($n=476$) according to whether MCI had been converted to AD, and divided into training sets ($n=342$) and validation sets ($n=147$) in a ratio of 7:3. Modelling was performed using the training set data, combined Lasso-Cox regression factors were used to screen risk factors for conversion of MCI to AD, and a nomogram model was established using the screened risk factors to internally validate the model and assess model efficacy. **Results:** Carrying Apoe4, high CDR score, High Adas-cog13 score, high FAQ score, small hippocampal volume at baseline and high plasma Ptau181 at baseline were risk factors for conversion of MCI to AD ($P<0.05$). The column chart model established with the above 6 predictive factors had good predictive performance for the conversion of MCI to AD ($AUC=0.870, 95\% CI:0.837\sim0.895, P<0.05$). **Conclusion:** APOE4, CDR, ADAS-cog13, FAQ, hippocampal volume and plasma Ptau181 are independent predictors of MCI to AD, a nomogram model based on magnetic resonance imaging, blood markers and neuropsychological scale can realize individualized prediction of MCI.

【Key words】 Mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; Lasso Cox regression; Nomograph; Predictive modeling

AD是一种复杂的神经退行性疾病,主要病理改变是 $A\beta$ 淀粉样蛋白斑块和神经元纤维缠结的积累^[1]。根据2019年中国疾病预防控制中心公布的数据显示,我国 ≥ 65 岁人群老年痴呆患病率约为5.56%,AD患病率约为3.21%^[2]。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)通常指患者存在客观认知障碍,但有正常的日常生活活动能力,不符合认知能力下降和痴呆的标准^[3],被认为是从正常认

知到AD的过渡阶段^[4]。每年有5%~15%的MCI患者转化为痴呆^[5]。MCI的提出为AD的早期干预提供了线索。列线图模型是一种将公式转化为可视化图例的预测模型,可直观反应出患者结局时间发生概率,帮助临床医生判断患者预后情况。本研究旨在构建MCI转为AD的列线图预测模型,并以此评估MCI转化为AD的发生风险。

作者简介: 邓静(2000-),女,硕士,住院医师。E-mail: ddjing456@163.com

通讯作者: 吴碧华。E-mail: bhua100@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 3 月至 2022 年 3 月阿尔茨海默病神经成像协议 (ADNI) 数据库 (<https://ida.loni.usc.edu>) 诊断为 MCI 的 489 例患者为研究对象,按 MCI 是否转化为 AD 分为 AD 组 ($n = 113$) 和 MCI 组 ($n = 476$);按 7:3 的比例将对象分为训练集 ($n = 342$) 和验证集 ($n = 147$)。本研究经每个当地机构人体伦理标准委员会批准,参与者知情同意。纳入标准:(1)在基线时诊断为 MCI;(2)随访时间为 5 年,随访间隔 6~12 个月;(3)有认知状态信息。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 包括患者 MCI 分类 [早期 MCI (EMCI) 和晚期 MCI (LMCI)]、年龄、性别、受教育程度、神经心理学量表 [临床痴呆评定量表 (clinical dementia rating, CDR)、阿尔茨海默病评定量表认知分量表 (alzheimer disease assessment scale-cog, ADAS-Cog)、简易精神状态量表 (mini mental state examination, MMSE)、Rey 听觉言语学习测试 (RAVLT immediate、RAVLT forgetting、RAVLT learning)、社会功能活动量表 (functional activities questionnaire, FAQ)、蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment, MOCA)] 评分、结构像磁共振 [(脑室、海马体、全脑、内嗅皮层、梭状回、中颞叶体积和颅内总容积 (ICV))]、血浆标志物 (是否携带 APOE4 基因、血浆 Ptau181 和血浆 NFL)。

1.2.2 观察指标 (1)MCI 组和 AD 组患者临床资料;(2)影响 MCI 转化为 AD 的相关因素;(3)MCI 转化为 AD 列线图预测模型的建立;(4)列线图模型对 MCI 转化为 AD 的预测效能;(5)列线图预测模型的校准度。

1.3 统计学分析

采用 R 软件 caret 包对数件进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用 Mann Whitney U 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;影响因素采用 Lasso-Cox 回归分析;列线图预测模型采用 rms 程序包绘制,采用 Bootstrap 法进行内部和外部验证;诊断效能采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MCI 组和 AD 组患者临床资料比较

两组患者性别、受教育年限、全脑体积及 ICV

比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);其余临床资料比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 MCI 组和 AD 组患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$], $M(P_{25}, P_{75})$]

变量	MCI 组 ($n = 376$)	AD 组 ($n = 113$)	$t/Z/\chi^2/U$ 值	P 值
MCI 分类			44.572	<0.001
EMCI	249 (70.00)	49 (37.00)		
LMCI	107 (30.00)	84 (63.00)		
年龄 (岁)	71.25 (65.77, 76.25)	74.3 (69.50, 78.10)	-3.193	0.001
性别			0.564	0.517
男	198 (56.00)	79 (59.00)		
女	158 (44.00)	54 (41.00)		
受教育年限 (年)	16 (14, 18)	16 (14, 18)	-1.610	0.107
携带 APOE4			27.682	<0.001
是	218 (61.00)	46 (35.00)		
否	138 (39.00)	87 (65.00)		
CDRSB 评分 (分)	1 (0.5, 1.5)	2 (1.5, 2.5)	-8.430	<0.001
ADAS-cog11 评分 (分)	7.5 (5, 10)	11 (9, 15)	-9.505	<0.001
ADAS-cog13 评分 (分)	12 (9, 16)	19 (15, 24)	-10.162	<0.001
MMSE 评分 (分)	29.0 (27.0, 30.0)	28.0 (26.0, 29.0)	-5.093	<0.001
RAVLT immediate 评分 (分)	38.5 (31, 46)	30 (26, 35)	-7.958	<0.001
RAVLT learning 评分 (分)	5 (4, 7)	3 (2, 5)	-6.553	<0.001
RAVLT forgetting 评分 (分)	4 (3, 6)	5 (4, 7)	-3.647	<0.001
FAQ 评分 (分)	1 (0, 2)	4 (2, 8)	-9.513	<0.001
MOCA 评分 (分)	24 (22, 26)	22 (20, 23)	-7.716	<0.001
脑室 ($\times 10^4 \text{ mm}^3$)	3.28 (2.06, 4.68)	3.69 (2.59, 5.25)	-2.782	0.005
海马体 ($\times 10^3 \text{ mm}^3$)	7.19 \pm 1.06	6.48 \pm 1.12	6.389	<0.001
全脑 ($\times 10^6 \text{ mm}^3$)	1.06 \pm 0.1	1.04 \pm 0.11	1.920	0.056
内嗅皮层 ($\times 10^3 \text{ mm}^3$)	3.74 \pm 0.69	3.34 \pm 0.76	5.311	<0.001
梭状回 ($\times 10^4 \text{ mm}^3$)	1.84 (1.68, 2.03)	1.73 (1.58, 1.87)	-4.139	<0.001
中颞叶 ($\times 10^4 \text{ mm}^3$)	2.06 \pm 0.26	1.93 \pm 0.27	4.567	<0.001
ICV ($\times 10^6 \text{ mm}^3$)	1.51 (1.41, 1.61)	1.52 (1.41, 1.67)	-0.969	0.333
PTau181 (pg/mL)	13.8 (9.65, 20.70)	21 (15.70, 28.40)	-7.539	<0.001
NFL (pg/mL)	31.55 (24.08, 42.75)	42.7 (31.20, 61.70)	-6.440	<0.001

2.2 影响 MCI 转化为 AD 的相关因素

以训练集中 Lasso 回归模型筛选出 Lasso 系数不为零的 APOE4、CDR、ADAS-cog13、FAQ、海马体体积及血浆 Ptau181 为变量, MCI 患者进展为 AD 为结局变量, Cox 回归分析结果显示, 是否携带 APOE4 基因、CDR、ADAS-cog13、FAQ 评分、海马体体积、血浆 Ptau181 为 MCI 进展为 AD 的相关因素 ($P < 0.05$)。见图 1 及表 2。

2.3 MCI 转化为 AD 列线图预测模型的建立

结合 Lasso-Cox 筛选结果, 将 Lasso 系数不为零且多因素 Cox 回归具有统计学意义的 6 项变量建立列线图模型。将每个自变量赋予不同分值, 将各个变量的垂直投射先投射至对应的总分坐标轴, 各个分值相加可以得出总分, 预测 MCI 转化为 AD 的 1 年、3 年、5 年的稳定率。总分越高, MCI 患者转化为 AD 的风险则越高。以本研究中的患者为例, 当一名携带 APOE4 基因的 MCI 患者, CDR 得分 3 分、ADAS-cog13 得分 26 分、FAQ 得分 5 分、海马体体积 $5.11 \times 10^3 \text{ mm}^3$, 血浆 Ptau181 水平 27.4 pg/mL, 通

过列线图计算得出的总分为 145 分,其 3 年保持 MCI 的概率约为 9%,而该患者在第 24 个月就转化为 AD。见图 2

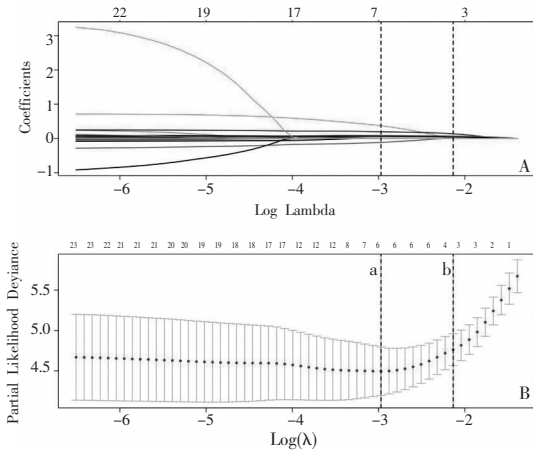


图 1 基于 Lasso 回归的变量选择

A. $\text{Log}(\lambda)$ 与 Lasso 回归系数的关系;B. a 线代表偏似然偏差最小时最优调和系数 λ_{\min} ,b 线代表偏似然偏差一个标准误差内最优 λ_{1se} 。

表 2 影响 MCI 转化为 AD 的相关因素

变量	β 值	SE 值	HR 值	95% CI	Z 值	P 值
是否携带 APOE4	0.702	0.201	2.019	1.36 - 2.996	3.487	<0.001
CDRSB	0.225	0.08	1.252	1.07 - 1.465	2.803	0.005
ADAS-cog13	0.094	0.014	1.098	1.068 - 1.129	6.636	<0.001
FAQ	0.075	0.021	1.078	1.033 - 1.124	3.475	0.001
海马体 ($\times 10^3 \text{ mm}^3$)	-0.25	0.091	0.778	0.651 - 0.931	-2.738	0.006
PTau181 (pg/mL)	0.012	0.006	1.012	1 - 1.023	1.977	0.048

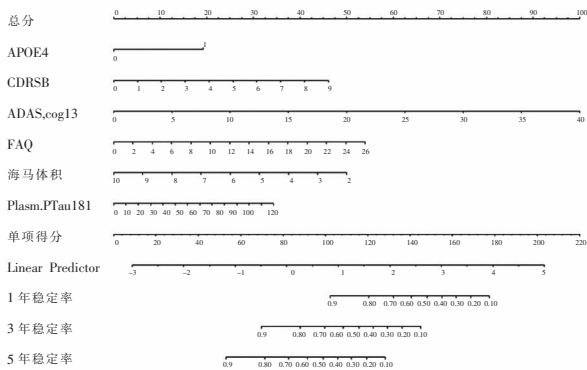


图 2 预测 MCI 转化为 AD 的列线图模型

2.4 列线图模型对 MCI 转化为 AD 的预测效能

采用 Bootstrap 法有放回重复抽样 500 次,以训练集对模型进行内部验证,验证集对模型进行外部验证。ROC 曲线分析结果显示,训练集、验证集预测效能的曲线下面积(AUC)分别为 0.870、0.820,说明列线图模型对 MCI 转化为 AD 有较好的预测效能($P < 0.05$)。训练集中预测 MCI 患者稳定率 1 年、3 年、5 年的 AUC 分别为 0.940、0.914、0.881,说明列线图模型对 MCI 在 5 年时间内稳定性有较好的预测效能。见图 3。

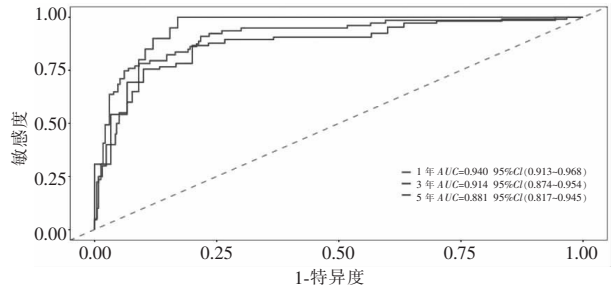


图 3 列线图模型对 MCI 转化为 AD 预测效能的 ROC 曲线

2.5 列线图预测模型的校准度

采用 Calibration 校准曲线评估列线图预测模型的校准度。虚线代表理想标准的预测模型,实线代表本研究预测模型的预测能力,二者走向趋势越贴合说明模型实际预测能力越精准。绘制训练集与验证集的 1 年、3 年、5 年校准曲线,结果显示,校准曲线均贴合理想曲线,表明该列线图预测模型有良好的校准能力。见图 4。

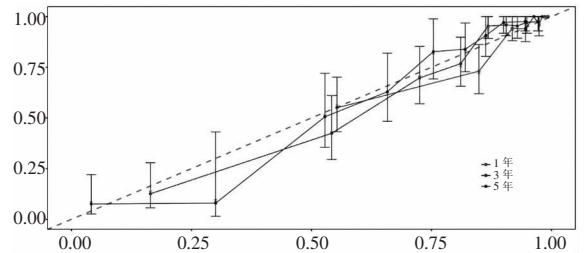


图 4 列线图预测模型 1 年、3 年、5 年的校准曲线

3 讨论

APOE4 是已知最强的遗传危险因素,但在 MCI 进展为 AD 中的作用目前尚存争议。有研究^[6]表明,携带 APOE4 基因与健康受试者发生 MCI 的风险增加有关,但与 MCI 进展为 AD 无关。另有研究^[7-8]表明,APOE4 的存在与从 MCI 到 AD 的更快进展有关。本研究发现,携带 APOE4 是 MCI 转化为 AD 的有效预测因子($P < 0.05$),携带 APOE4 的 MCI 患者转变为 AD 的概率是非携带患者的 2.02 倍,可能与 APOE4 可促进 $\text{A}\beta$ 淀粉斑块沉积和淀粉样蛋白病理学的早期发作、增加 tau 磷酸化、促进脑血管损伤有关。

神经心理学测试在 AD 的早期诊断和预测中起重要作用^[9]。本研究模型纳入的 3 个变量均是神经心理学测试,也证实了神经心理学测试的重要性。Wu 等^[10]研究报道,FAQ 评分是 MCI 向 AD 转化的最强预测因子,与本研究存在差异,考虑原因可能与研究纳入人群、筛选预测因子方法、模型构建类型等有关。Song 等^[11]使用 CDR 等 6 个临床变量构建的随机生存森林模型对预测临床 AD 发生具有较好的预测效能,本研究结果与之类似。ADAS-Cog13 被

视为从 MCI 转化 AD 的有力预测指标^[12]。在本研究中,ADAS-cog13 也作为 MCI 转化为 AD 的预测因子,一定程度上也表明对 MCI 患者应进行全面综合评估。

在既往研究^[13-14]中,海马体体积的基线测量已被证实能预测 MCI 到 AD 的进展中起作用。本研究发现,海马基线体积较小的人在列线图单项得分更高,从 MCI 转化为 AD 的风险也越大。原因可能与海马体积小可能代表与回忆相关的海马后部体积小、血流供应不良有关^[15-16]。Lehallier 等^[17]尝试使用 224 个候选变量预测 MCI 进展为 AD,结果表明,脑脊液联合血浆标志物有助于预测 AD 发生。最近一项研究^[18]表明,血浆 Ptau181 可有效区分 AD 患者与未患病者,而且随着其水平的升高,认知和功能明显下降,本研究结果与之一致。

本研究构建的综合模型在标本获取、经济效益及模型效能较既往模型有所提高,通过计算列线图得分可对 MCI 患者进行分组,本研究模型中以 76 分为界将 MCI 患者分为高危组和低危组,得分越高患者的基础认知功能越差,其转化为 AD 的风险越高,对于高危的患者应及早进行干预,提高患者临床受益。其次,本研究的列线图模型可预测 MCI 多个时点的转化风险,从而针对性的对高危患者进行非药物或者药物治疗,使长期管理更加规范与合理。

综上,APOE4、CDR、ADAS-cog13、FAQ、海马体体积及血浆 Ptau181 是 MCI 转化为 AD 的独立预测因子,基于结构像磁共振、血液标志物及神经心理学量表构建的列线图模型可实现 MCI 的个体化预测。

参考文献

[1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet (London, England), 2021, 397(10284): 1577-1590.

[2] 国家统计局. 中华人民共和国 2022 年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2023-02-28) [2024-01-10]. https://www.stats.gov.cn/zt_18555/zthd/lhfw/2023/hgjj/202302/t20230228_1919008.html.

[3] Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution[J]. Journal of Internal Medicine, 2014, 275(3): 214-228.

[4] Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria[J]. Alzheimer's & Dementia, 2016, 12(3): 292-323.

[5] Dunne RA, Aarsland D, O'Brien JT, et al. Mild cognitive impairment: the Manchester consensus[J]. Age and Ageing, 2021, 50(1): 72-80.

[6] Brainerd CJ, Reyna VF, Petersen RC, et al. The apolipoprotein E

genotype predicts longitudinal transitions to mild cognitive impairment but not to Alzheimer's dementia: findings from a nationally representative study[J]. Neuropsychology, 2013, 27(1): 86-94.

[7] Scarabino D, Broggio E, Gambina G, et al. Apolipoprotein E genotypes and plasma levels in mild cognitive impairment conversion to Alzheimer's disease: a follow-up study[J]. American Journal of Medical Genetics Part B, Neuropsychiatric Genetics; the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 2016, 171(8): 1131-1138.

[8] Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype[J]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2009, 27(5): 458-464.

[9] Veitch DP, Weiner MW, Aisen PS, et al. Understanding disease progression and improving Alzheimer's disease clinical trials: recent highlights from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative[J]. Alzheimer's & Dementia, 2019, 15(1): 106-152.

[10] 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[J]. Psychiatry Research, 2020, 291: 113201.

[11] Song S, Asken B, Armstrong MJ, et al. Predicting progression to clinical Alzheimer's disease dementia using the random survival forest[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2023, 95(2): 535-548.

[12] Korolev IO, Symonds LL, Bozoki AC, et al. Predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia using clinical, MRI, and plasma biomarkers via probabilistic pattern classification[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0138866.

[13] Izzo J, Andreassen OA, Westlye LT, et al. The association between hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and conversion to Alzheimer's disease[J]. Brain Research, 2020, 1728: 146591.

[14] 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.

[15] Poppenk J, Moscovitch M. A hippocampal marker of recollection memory ability among healthy young adults: contributions of posterior and anterior segments[J]. Neuron, 2011, 72(6): 931-937.

[16] Perosa V, Priester A, Ziegler G, et al. Hippocampal vascular reserve associated with cognitive performance and hippocampal volume[J]. Brain: a Journal of Neurology, 2020, 143(2): 622-634.

[17] Lehallier B, Essioux L, Gayan J, et al. Combined plasma and cerebrospinal fluid signature for the prediction of midterm progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease[J]. JAMA Neurology, 2016, 73(2): 203-212.

[18] Tropea TF, Waligorska T, Xie SX, et al. Plasma phosphorylated tau181 predicts cognitive and functional decline[J]. Annals of Clinical and Translational Neurology, 2023, 10(1): 18-31.

(收稿日期: 2024-01-10)

修回日期: 2024-04-16)