

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

徐晶 袁满琼 方亚

厦门大学公共卫生学院/福建省高校卫生技术评估重点实验室, 厦门 361102

通信作者: 方亚, Email: fangya@xmu.edu.cn

【摘要】 目的 构建并比较基于 6 种不同认知功能测量量表的老年人轻度认知功能障碍(MCI)发病风险动态预测模型。方法 基于 2005–2020 年阿尔茨海默病神经影像学倡议的纵向数据,以简易精神状态量表(MMSE)、社会功能活动调查表(FAQ)、阿尔茨海默病评定量表认知分量表(ADAS-Cog11、ADAS-Cog13)、阿尔茨海默病评定量表延迟词语回忆(ADASQ4)和 Rey 听觉词语学习即刻测验(RAVLT_immediate)作为纵向认知功能评估指标评估认知功能的纵向变化,利用联合模型分析纵向认知功能评估指标变化轨迹与生存结局 MCI 之间的关系,构建老年人 MCI 发病风险预测模型,以线性混合模型对纵向评估指标的变化轨迹建模,以比例风险模型对生存过程建模,通过关联参数(α)将两个子模型联系起来。采用受试者工作特征曲线下面积(AUC)评价模型在($t, t+\Delta t$)随访时间段的预测效能,其中 t 选取第 30、42、54 个月, Δt 选取 15 和 21 个月。基于预测模型,选取 1 名研究对象示例进行 MCI 发病风险个体动态预测。结果 最终纳入 544 名基线认知状态正常的老年人(≥ 60 岁),其中 119 名(21.9%)在随访过程中发生 MCI 视为病例组,425 名始终保持正常视为对照组。联合模型提示 6 种评估指标的纵向轨迹与 MCI 发生风险均相关($P < 0.001$),其中 MMSE、RAVLT_immediate 评分每纵向增加 1 分, MCI 发生风险对应降低 32.3% ($HR=0.677, 95\% CI: 0.541\sim 0.846$)和 10.8% ($HR=0.892, 95\% CI: 0.865\sim 0.919$); FAQ、ADAS-Cog11、ADAS-Cog13、ADASQ4 评分每纵向增加 1 分, MCI 发生风险对应增加 53.2% ($HR=1.532, 95\% CI: 1.393\sim 1.686$)、36.2% ($HR=1.362, 95\% CI: 1.268\sim 1.462$)、23.2% ($HR=1.232, 95\% CI: 1.181\sim 1.285$)、85.1% ($HR=1.851, 95\% CI: 1.629\sim 2.104$)。AUC 结果显示 RAVLT_immediate (0.760 2) 和 ADASQ4 (0.755 8) 的平均预测效能较高,之后依次为 ADAS-Cog13 (0.743 7)、ADAS-Cog11 (0.715 3)、FAQ (0.700 8) 和 MMSE (0.629 5)。基于 ADASQ4 的联合模型进行 MCI 发病风险个体预测,示例个体随访 5 年后、10 年后发生 MCI 的平均概率分别为 8%、40%。结论 仅针对记忆测验的 RAVLT_immediate 与 ADASQ4 在预测 MCI 发生风险上具有较高的准确性,以其作为纵向认知功能评估指标构建联合模型,结果可为实现老年人 MCI 风险预测提供依据。

【关键词】 轻度认知功能障碍; 风险预测; 联合模型; 老年人

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81973144)

Research on predicting the risk of mild cognitive impairment in the elderly based on the joint model

Xu Jing, Yuan Manqiong, Fang Ya

School of Public Health, Xiamen University/Key Laboratory of Health Technology Assessment of Fujian Province University, Xiamen 361102, China

Corresponding author: Fang Ya, Email: fangya@xmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To construct and compare the dynamic prediction models of the

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210620-00484

收稿日期 2021-06-20 本文编辑 万玉立

引用格式: 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210620-00484.

Xu J, Yuan MQ, Fang Y. Research on predicting the risk of mild cognitive impairment in the elderly based on the joint model[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(2):269-276. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210620-00484.



risk of mild cognitive impairment (MCI) in the elderly based on six different cognitive function scales.

Methods Based on longitudinal data from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative from 2005 to 2020, Mini-mental state examination (MMSE), functional activities questionnaire (FAQ), Alzheimer's disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog) 11, ADAS-Cog13, ADAS delayed word recall (ADASQ4), and Rey auditory verbal learning test (RAVLT)_immediate were used as longitudinal cognitive function evaluation indicators to assess the longitudinal changes in cognitive function. The joint model was used to analyze association between indicators variation trajectory and survival outcome MCI, and construct the risk prediction model of MCI in the elderly, the linear mixed model was constructed the longitudinal sub-model which described the evolution of a repeated measure over time, a proportional hazards model was constructed the survival sub-model, and the two sub-models were connected through the correlation parameter (α). The areas under the receiver operator characteristic curve (AUC) were used to evaluate the predictive efficacy of the model in the follow-up period of ($t, t+\Delta t$). The starting point t was selected at the 30th, 42nd, and 54th month, and the Δt was selected as 15 and 21 months. Based on the prediction model, an example of the research object was selected for dynamic individual predictions of the risk of MCI. **Results** Finally, 544 older adults (aged 60 years and above) with normal baseline cognitive status were included, of which 119 cases (21.9%) had MCI during the follow-up process were regarded as the case group, and 425 cases remained normal as the control group. The joint model suggests that the longitudinal trajectories of the six evaluation indicators are all related to the risk of MCI ($P<0.001$). The risk of MCI decreased by 32.3% ($HR=0.677, 95\%CI: 0.541-0.846$) and 10.8% ($HR=0.892, 95\%CI: 0.865-0.919$) for each one-point increase of MMSE and RAVLT_immediate longitudinal scores. The risk of MCI increased by 53.2% ($HR=1.532, 95\%CI: 1.393-1.686$), 36.2% ($HR=1.362, 95\%CI: 1.268-1.462$), 23.2% ($HR=1.232, 95\%CI: 1.181-1.285$), and 85.1% ($HR=1.851, 95\%CI: 1.629-2.104$) for each one-point increase of FAQ, ADAS-Cog11, ADAS-Cog13, and ADASQ4 longitudinal scores. AUC results show that RAVLT_immediate (0.760 2) and ADASQ4 (0.755 8) have higher average prediction efficiency, followed by ADAS-Cog13 (0.743 7), ADAS-Cog11 (0.715 3), FAQ (0.700 8) and MMSE (0.629 5). ADASQ4 joint model was used to provide a dynamic individual prediction of the risk of MCI. The average probability of MCI after five years of follow-up and ten years of follow-up in the example individuals were 8% and 40%, respectively. **Conclusions** The RAVLT_immediate and ADASQ4 scales, which are only for memory tests, have high accuracy in predicting the risk of MCI. Using the RAVLT_immediate and ADASQ4 scales as longitudinal cognitive function evaluation indicators to construct a joint model, the results can provide a basis for realizing MCI risk prediction for the elderly.

【 Key words 】 Mild cognitive impairment; Risk prediction; Joint model; Elderly

Fund program: General Project of the National Natural Science Foundation of China (81973144)

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老化与痴呆的中间状态,其中遗忘型 MCI (aMCI)亦是发生阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的高危因素。在临床中 aMCI 进展为 AD 的年转化率为 11.0%~16.5%^[1],是正常老年人的 10 倍。相反,在实施合理的干预措施后, MCI 向正常认知逆转的概率可达 53%^[2]。可见, MCI 是一个风险高、不稳定的阶段,是 AD 防治的最佳“干预窗口期”,因此早期识别 MCI 并进行发病风险预测显得尤为重要。在认知相关研究中,认知功能评估量表如简易精神状态量表(mini mental state examination, MMSE)、Rey 听觉词语学习测验(Rey auditory verbal learning test, RAVLT)等常作为判断认知障碍是否发生的工具。在相关随访调研中通常会收集认知功能评估指标重复测量的纵向

数据或记录认知障碍发生时间的生存数据^[3],然而现有预测模型多数仅对纵向数据或生存数据单独建模,忽略了纵向数据与生存数据之间的潜在关联。本研究基于 AD 神经影像学倡议(Alzheimer's disease neuroimaging initiative, ADNI)长达 15 年的纵向数据,考虑个体纵向认知功能评估指标的动态变化及与时间终点事件 MCI 发生之间的关联性,利用联合模型构建并比较基于 6 种不同认知功能测量量表的老年人 MCI 发病风险预测模型,为实现老年人 MCI 风险预测提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:数据提取自 ADNI 数据库(<https://ida.loni.usc.edu>)里“ADNIMERGE”文件中 2005-

2020 年的数据。ADNI 是一项始于 2004 年的纵向多中心研究,覆盖美国和加拿大的 57 个地区,参与者年龄 ≥ 55 岁。该数据库收集了正常老化、MCI 和 AD 3 个阶段的老年人的认知功能评估、生物学标记物、神经影像学和遗传学等数据。其中正常老化、MCI 和 AD 的诊断标准详见 ADNI 数据库操作手册 (http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2010/09/ADNI_GeneralProceduresManual.pdf)。

选取基线认知状态诊断为正常老化且至少完成了一次随访追踪的老年人 (≥ 60 岁) 作为研究对象。以随访期间发生 MCI 为终末事件,随访期间认知状态进展为 MCI 的参与者视为病例组,但剔除由正常老化直接进展为 AD 状态后逆转为 MCI 的个体,最终纳入病例 119 名;诊断结果始终保持正常老化状态的参与者视为对照组,同时为确保数据的有效性,要求对照组的随访时间 ≥ 24 个月,最终纳入对照 425 名。

2. 研究方法:模型预测因子包括基线协变量和纵向认知功能评估指标。

基线协变量:包括年龄、性别、受教育年限、婚姻状况以及是否携带载脂蛋白 E (APOE) $\epsilon 4$ 基因。

纵向认知功能评估量表:① MMSE:该量表涉及定向力、注意力、计算能力、即刻与延迟听觉词语记忆、视空间、语言等测试项目,得分范围为 0~30,分值越高说明被测试者认知功能越好。② 社会功能活动调查表 (functional activities questionnaire, FAQ):该量表用于评估受试者在日常生活中完成 10 项社会技能的能力,以此来反映受试者的社会功能障碍程度,得分范围为 0~30,分数越高表明社会功能状况越差。③ AD 评定量表认知分量表 (Alzheimer's disease assessment scale-cognitive, ADAS-Cog):该量表常用于抗痴呆治疗试验的疗效评估,包含 11 或 13 个测试项目,ADAS-Cog13 由单词回忆、命名物体、命令、结构性练习、意向性练习、定向力、单词辨认、回忆测验指令、口语能力、找词困难、语言理解力、延迟词语回忆和注意力 13 个项目组成,相较于 ADAS-Cog11 增加了延迟词语回忆项和注意力项。两种量表得分范围分别为 0~70/0~85,分值越高说明被测试者认知功能越差。④ AD 评定量表延迟词语回忆分量表 (ADAS delayed word recall, ADASQ4):是 ADAS-Cog 中的延迟回忆测试项目。评分者一次向被试者显示 10 个单词,并要求被试者在提出所有单词后,回忆尽可能多的单词。约 5 min 后,再次要求被试者回忆同样的

10 个单词,并记录未能正确回忆的单词数,得分范围为 0~10,分值越高表明记忆能力越差。⑤ Rey 听觉词语学习即刻测验 (RAVLT_immediate):用于测试情景记忆的神经心理学工具。RAVLT 包括即刻回忆和延迟回忆两个维度,该量表前 5 个部分用于评估即时回忆,满分为 75 分,得分越高表明记忆能力越好。

3. 统计学分析:

(1) 描述性分析:服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,组间比较采用两独立样本 t 检验;不服从正态分布的计量资料通过 $M(Q_R)$ 进行统计描述,组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料采用率进行描述,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

(2) 联合模型:由纵向子模型和生存子模型通过共享参数联合构成。其中,纵向子模型采用线性混合模型描述纵向认知功能评估指标的轨迹及其与基线协变量的关联,生存子模型采用比例风险模型评估 MCI 的发生风险及其预测因子的影响,其预测因子包括基线协变量和纵向认知功能评估指标。通过关联参数 (α) 将上述两种模型同时组合到一个统计模型中,以同时分析纵向认知功能评估指标变化轨迹和基线协变量对结局事件 MCI 发生风险的影响。通常联合模型一次只能分析一个纵向指标,因此在单独的联合模型中分析上述每个纵向指标,并且基于单个纵向指标和基线协变量对 MCI 发生风险进行预测。

纵向子模型选取线性混合模型,表示为:

$$\begin{aligned} y_i(t) &= m_i(t) + \varepsilon_i(t) \\ m_i(t) &= x_i^T(t) \beta + z_i^T(t) b_i \\ b_i &\sim N(0, D), \varepsilon_i(t) \sim N(0, \sigma^2) \end{aligned}$$

式中, $y_i(t)$ 表示个体 i 的纵向认知功能评估指标在时间点 t 的观测值, $m_i(t)$ 表示 $y_i(t)$ 在时间点 t 潜在的 (不可观测的) 真实值, $\varepsilon_i(t)$ 表示随机误差,且满足 $\varepsilon_i(t) \sim N(0, \sigma^2)$ 。 $m_i(t)$ 可分解为固定效应和随机效应两部分, x_i^T 和 z_i^T 分别表示固定效应和随机效应设计矩阵的行向量,改变协变量值的影响由对应回归系数向量 β 和 b_i 表示。

生存子模型选择比例风险模型,表示为:

$$\begin{aligned} h_i[t|M_i(t), \omega_i] &= \lim_{dt \rightarrow 0} P\{t \leq T_i^* < t + dt | T_i^* \geq t, M_i(t), \omega_i\} / dt \\ &= h_0(t) \exp\{\gamma^T \omega_i + \alpha m_i(t)\} \end{aligned}$$

其中, $t > 0$; $h(t, \omega)$ 表示具有协变量 ω 的个体 i 在 t 时刻的风险函数; $M_i(t)$ 表示 m_i 在 t 时刻之前真实的

(未观察到的)纵向过程轨迹; ω_i 为个体*i*的基线协变量向量(年龄、性别、受教育年限、婚姻状况、APOE $\epsilon 4$ 基因型), γ 为对应的回归系数向量; $h_0(t)$ 表示基线风险函数,即所有 ω 都取值为 0 时个体在*t*时刻的瞬时风险率; α 为两个子模型的关联参数,量化了真实的纵向评估指标 $m_i(t)$ 变化对 MCI 发生风险的影响; $exp(\gamma_i)$ 表示在时间*t*内基线协变量变化一个单位的风险比, $exp(\alpha)$ 表示在时间*t*内真实的纵向评估指标 $m_i(t)$ 每增加一个单位,生存风险增加到 $exp(\alpha)$ 倍。模型的参数估计采用极大似然估计法。

(3)模型预测效能:采用受试者工作特征曲线下面积(AUC)评价联合模型的预测能力,AUC 值越高表明模型预测准确度越好。通过计算研究对象在不同随访时间窗(*t*,*t*+ Δt)的 AUC 值,比较基于 6 种纵向认知功能评估指标的联合模型在随访期间不同时间对 MCI 发生风险预测的准确性。具体来说,AUC 值评估了模型使用随访至第*t*个月剩余的正常老化个体(未进展为 MCI)之前的观察信息来预测他们在(*t*,*t*+ Δt)之间 MCI 发生风险的能力。起点*t*选择第 30、42、54 个月, Δt 对应不同的预测区间,选择 15 和 21 个月。进一步选取预测效能(AUC 平均值)较高的联合模型进行 MCI 发生风险个体动态预测。

(4)分析软件:采用 SPSS 22.0 软件进行基线资料的统计描述,采用 R 4.0.2 软件中的“JM”程序包拟合联合模型及预测效果评价。

结 果

1. 一般情况:最终共纳入研究对象 544 名,随访过程中 119 名(21.9%)研究对象发生 MCI。正常老化向 MCI 的转归时间为(49.76±31.68)个月,其中最短为 6 个月,最长为 144 个月。共有 425 名(78.1%)研究对象仍保持正常老化状态,视为对照组。对照组随访时间为(59.69±37.46)个月,其中最短为 24 个月,最长为 168 个月。相比于对照组,病例组的基线平均年龄较高。男性、APOE $\epsilon 4$ 携带者 MCI 的发生率较高。病例组的 MMSE 和 RAVLT_immediate 评分低于对照组,FAQ、ADAS-Cog11、ADAS-Cog13 和 ADASQ4 评分高于对照组,均提示病例组的基线认知水平低于对照组。见表 1。

2. 不同纵向认知功能评估指标的联合模型结

表 1 轻度认知功能障碍病例组与对照组基线资料的比较

变 量	病例组 (n=119)	对照组 (n=425)	$t/\chi^2/W$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	75.55±5.56	73.38±5.84	3.725	<0.001 ^a
性别 ^b			4.721	0.030 ^c
女	51(18.15)	230(81.85)		
男	68(25.86)	195(74.14)		
受教育年限(年, $\bar{x}\pm s$)	16.18±2.58	16.59±2.59	-1.498	0.136 ^a
婚姻状况 ^b			0.011	0.910 ^c
在婚	82(21.75)	295(78.25)		
非在婚	37(22.16)	130(77.84)		
携带 APOE $\epsilon 4$ ^b			4.419	0.036 ^c
是	44(27.67)	115(72.33)		
否	75(19.48)	310(80.52)		
MMSE[$M(Q_R)$]	29(2)	29(1)	22 444	0.044 ^d
FAQ[$M(Q_R)$]	0(0)	0(0)	27 471	0.010 ^d
ADAS-Cog11[$M(Q_R)$]	6.67(3.67)	6(4.00)	29 804	0.002 ^d
ADAS-Cog13[$M(Q_R)$]	10.67(6.17)	9(5.75)	32 050	<0.001 ^d
ADASQ4[$M(Q_R)$]	3(3)	2(2)	33 244	<0.001 ^d
RAVLT_immediate[$M(Q_R)$]	40(14)	46(13)	16 976	<0.001 ^d

注:^a两独立样本*t*检验;^b括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);^c χ^2 检验;^dMann-Whitney *U*秩和检验;APOE 为载脂蛋白 E;MMSE:简易精神状态量表;FAQ:社会功能活动调查表;ADAS-Cog11、ADAS-Cog13 为阿尔茨海默病评定量表认知分量表 11 和 13;ADASQ4 为阿尔茨海默病评定量表延迟词语回忆分量表;RAVLT_immediate 为 Rey 听觉词语学习即刻测验

果:在联合模型中,纵向子模型部分引入随访时间、性别、受教育年限、婚姻状况和携带 APOE $\epsilon 4$ 基因;生存子模型部分引入年龄、性别、受教育年限、婚姻状况、携带 APOE $\epsilon 4$ 基因和单个纵向认知功能评估指标。不同纵向认知评估指标的联合模型结果见表 2。纵向子模型分析显示,随着随访时间推进,MMSE 和 RAVLT_immediate 得分下降(β 值分别为 -0.006 和 -0.014),FAQ、ADAS-Cog11、ADAS-Cog13 和 ADASQ4 得分增加(β 值分别为 0.007、0.036、0.054 和 0.010),均提示老年人认知功能随时间推移逐渐下降($P<0.001$)。在生存子模型部分,6 个模型中的关联参数 α 均有统计学意义($P<0.001$)。MMSE、FAQ、ADAS-Cog11、ADAS-Cog13、ADASQ4、RAVLT_immediate 评分每纵向增加 1 分,MCI 的发生风险对应降低 32.3%($HR=0.677$,95% CI : 0.541~0.846),增加 53.2% ($HR=1.532$,95% CI : 1.393~1.686),增加 36.2% ($HR=1.362$,95% CI : 1.268~1.462),增加 23.2% ($HR=1.232$,95% CI : 1.181~1.285),增加 85.1% ($HR=1.851$,95% CI : 1.629~2.104),降低 10.8% ($HR=0.892$,95% CI : 0.865~0.919)。

表 2 基于 6 种纵向认知功能评估指标对 MCI 发生风险预测的联合模型分析

类别	MMSE			FAQ			ADAS-Cog11		
	β/HR 值 ^a	Z 值	P 值	β/HR 值 ^a	Z 值	P 值	β/HR 值 ^a	Z 值	P 值
纵向子模型									
随访时间	-0.006	-5.569	<0.001	0.007	5.394	<0.001	0.036	15.651	<0.001
性别	-0.375	-5.024	<0.001	0.172	2.425	0.015	1.371	5.959	<0.001
受教育年限	0.065	4.620	<0.001	-0.008	-0.566	0.571	-0.051	-1.189	0.234
婚姻状况	0.115	1.445	0.148	0.069	0.910	0.363	-0.367	-1.507	0.132
携带 APOE ϵ 4	-0.083	-1.056	0.291	-0.069	-0.926	0.355	0.554	2.283	0.022
生存子模型									
年龄	1.057 (1.033~1.087)	3.310	<0.001	1.044 (1.021~1.180)	2.530	0.011	1.035 (1.003~1.232)	2.019	0.044
性别	1.344 (1.115~1.568)	1.421	0.155	1.431 (1.233~1.621)	1.733	0.083	1.034 (0.988~1.212)	0.159	0.873
受教育年限	0.984 (0.868~1.021)	-0.429	0.668	0.942 (0.765~1.098)	-1.766	0.077	0.944 (0.876~1.102)	-1.638	0.101
婚姻状况	0.855 (0.736~1.022)	-0.731	0.465	0.683 (0.574~0.893)	-1.742	0.082	0.825 (0.656~0.994)	-0.894	0.372
携带 APOE ϵ 4	1.604 (1.465~1.826)	2.404	0.016	1.832 (1.655~1.981)	3.070	0.002	1.288 (1.003~1.421)	1.267	0.205
关联参数 α	0.677 (0.541~0.846)	-3.423	<0.001	1.532 (1.393~1.686)	8.760	<0.001	1.362 (1.268~1.462)	8.527	<0.001
类别	ADAS-Cog13			ADASQ4			RAVLT_immediate		
	β/HR 值 ^a	Z 值	P 值	β/HR 值 ^a	Z 值	P 值	β/HR 值 ^a	Z 值	P 值
纵向子模型									
随访时间	0.054	16.589	<0.001	0.010	7.920	<0.001	-0.014	-2.639	0.008
性别	2.540	7.069	<0.001	1.013	7.396	<0.001	-7.269	-9.587	<0.001
受教育年限	-0.134	-1.988	0.046	-0.091	-3.529	0.000	0.792	5.528	<0.001
婚姻状况	-0.560	-1.469	0.142	-0.159	-1.095	0.274	1.213	1.503	0.133
携带 APOE ϵ 4	0.623	1.641	0.101	0.121	0.843	0.399	0.262	0.329	0.742
生存子模型									
年龄	1.025 (0.989~1.135)	1.463	0.144	1.024 (0.913~1.210)	1.316	0.188	1.028 (0.946~1.150)	1.556	0.120
性别	0.988 (0.851~1.203)	-0.060	0.952	1.040 (0.863~1.205)	0.191	0.849	0.772 (0.663~0.977)	-1.185	0.236
受教育年限	0.957 (0.794~1.183)	-1.212	0.226	0.993 (0.882~1.141)	-0.189	0.850	1.022 (0.927~1.221)	0.594	0.552
婚姻状况	0.800 (0.721~0.992)	-1.041	0.298	0.790 (0.657~0.849)	-1.095	0.274	0.918 (0.828~1.129)	-0.405	0.686
携带 APOE ϵ 4	1.300 (1.101~1.459)	1.304	0.192	1.466 (1.326~1.583)	1.887	0.059	1.518 (1.349~1.694)	2.103	0.035
关联参数 α	1.232 (1.181~1.285)	9.721	<0.001	1.851 (1.629~2.104)	9.450	<0.001	0.892 (0.865~0.919)	-7.455	<0.001

注：^a纵向子模型为 β 值(回归系数),生存子模型和关联参数 α 为HR值(风险比,95%CI);MMSE:简目精神状态量表;FAQ:社会功能活动调查表;ADAS-Cog11、ADAS-Cog13为阿尔茨海默病评定量表认知分量表11和13;ADASQ4为阿尔茨海默病评定量表延迟词语回忆分量表;RAVLT_immediate为Rey听觉词语学习即刻测验;APOE为载脂蛋白E

3. 基于不同认知功能测量指标的联合模型预测效能比较:通过计算研究对象在第 30、42、54 个月的时间相关 AUC 值比较各纵向认知功能评估指标对 MCI 发生风险的预测准确性,同时计算 AUC 平均值,综合评价各模型的预测能力。在($t, t+\Delta t$)的随访时间内,RAVLT_immediate 和 ADASQ4 具有

较高的平均预测效能,AUC 平均值分别为 0.760 2 和 0.755 8;之后依次为 ADAS-Cog13、ADAS-Cog11、FAQ,其 AUC 平均值分别为 0.743 7、0.715 3、0.700 8;MMSE 的平均预测效能最差,其 AUC 平均值为 0.629 5。见表 3。

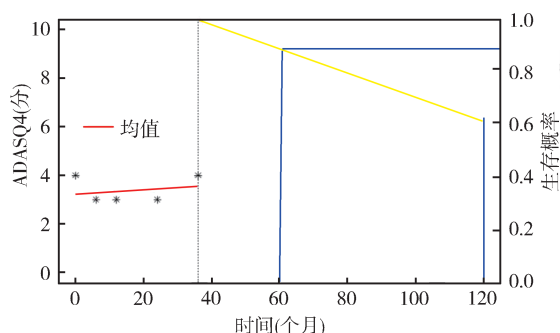
4. 个体预测:根据 AUC 评价结果,RAVLT_

表 3 基于 6 种纵向认知功能评估指标的联合模型在不同时间的预测效能比较(AUC)

Δt (个月)	t (个月)	MMSE	FAQ	ADAS-Cog11	ADAS-Cog13	ADASQ4	RAVLT_immediate
15	30	0.589 8	0.710 4	0.777 7	0.790 2	0.737 7	0.759 0
	42	0.701 8	0.746 9	0.730 9	0.758 1	0.781 4	0.765 1
	54	0.564 0	0.603 0	0.651 8	0.696 0	0.746 0	0.789 0
21	30	0.676 8	0.760 9	0.767 3	0.783 2	0.773 1	0.761 4
	42	0.640 5	0.675 9	0.695 7	0.736 0	0.771 9	0.771 5
	54	0.604 0	0.707 4	0.668 2	0.698 8	0.724 4	0.715 2
平均值		0.629 5	0.700 8	0.715 3	0.743 7	0.755 8	0.760 2

注： Δt 为对应的预测区间； t 为随访时间，对应于不同数量的可用纵向信息；MMSE：简易精神状态量表；FAQ：社会功能活动调查表；ADAS-Cog11、ADAS-Cog13为阿尔茨海默病评定量表认知分量表11和13；ADASQ4为阿尔茨海默病评定量表延迟词语回忆分量表；RAVLT_immediate为Rey听觉词语学习即刻测验；AUC受试者工作特征曲线下面积

immediate 和 ADASQ4 的联合模型对 MCI 发生风险的预测能力较强，但考虑到认知检查所带来的时间消耗，ADASQ4 可能比 RAVLT_immediate 可能更具有时间经济性和临床实用性。因此选取基于 ADASQ4 的联合模型进行 MCI 发病风险个体预测。随机选取 1 名研究对象示例，该个体 74 岁进入队列，男性，受教育年限为 16 年，已婚，不携带 APOE $\epsilon 4$ ，目前已随访 36 个月且均为正常老化状态，根据该个体随访前 36 个月的 ADASQ4 变化来预测随访 60 个月后(79 岁)及 120 个月后(84 岁)的 MCI 发病风险。该个体 79 岁发生 MCI 的平均概率(1-生存概率)为 8%，84 岁发生 MCI 的平均概率为 40%。见图 1。



注：ADASQ4：阿尔茨海默病评定量表延迟词语回忆分量表；*代表该个体在随访前 36 个月的 ADASQ4 变化，红线代表 ADASQ4 平均值；黄线代表该个体轻度认知功能障碍发生概率，蓝线分别对应个体 79 岁和 84 岁的轻度认知功能障碍发生概率

图 1 个体轻度认知功能障碍风险动态预测

讨 论

本研究基于 6 种不同纵向认知功能评估指标构建联合模型，预测老年人 MCI 发生风险并比较不同模型的预测效能。结果表明，6 种指标纵向轨迹

与 MCI 发生风险均相关，且基于 RAVLT_immediate 和 ADASQ4 的联合模型对 MCI 发生风险的预测能力较强，而 MMSE 与 FAQ 的预测效果相对较弱。

仅针对记忆的测验量表 RAVLT_immediate 与 ADASQ4 在预测 MCI 发生风险的准确性上优于其他总体认知评估指标，这可能与 MCI 的认知障碍主要表现为记忆损害有关，情景记忆被认为是 AD 最早出现的认知功能减退的领域。本研究中 RAVLT_immediate 对 MCI 发生风险的预测能力较强，平均 AUC 值为 0.760 2。同样地，国内有学者发现 RAVLT_immediate 能较好地地区分 MCI 和正常老化，AUC 值为 0.833，并被推荐用于筛查 MCI^[4]。已有研究证实 RAVLT 是最敏感的情景记忆测试之一，其得分可较好地反映 AD 引起的潜在病理变化，从而使 RAVLT 成为在主观记忆障碍人群中识别 MCI 和 AD 的有效早期标记^[5]。此外，Moradi 等^[6]使用弹性网线性回归模型发现 RAVLT_immediate 与 AD 引起的脑萎缩密切相关，其准确性与基于 MRI 的生物标志物相当。ADASQ4 为 ADAS-Cog 中的延迟回忆测试，有研究发现该记忆测试部分可作为相对独立的因子，反映受试者记忆功能^[7]，延迟词语回忆项目在区分 MCI 和正常老年人方面相对于 ADAS-Cog 总分表现较好^[8]，这与本结果一致，即 ADASQ4 的预测能力高于 ADAS-Cog11 和 ADAS-Cog13。多数研究认为，延迟回忆为情景记忆中最具诊断意义的指标，但本研究即刻回忆 RAVLT_immediate 的 AUC 平均值略高于 ADASQ4，这种结果差异可能与预测区间 Δt 的选取有限相关。若考虑到认知检查所带来的时间消耗，ADASQ4 可能比 RAVLT_immediate 更具有时间经济性和临床实用性，因此更推荐使用 ADASQ4 来预测 MCI 发生风险。

ADAS-Cog11 和 ADAS-Cog13 对 MCI 发病风险也表现出适度的预测能力。ADAS-Cog 目前广泛用于 AD 患者认知障碍的纵向观察以及 AD 药物疗效评价。近年来 ADAS-Cog 得到推广应用于 MCI^[9], 但其应用仍存在争议。Pyo 等^[10]认为 ADAS-Cog 可以准确地区分 MCI 和正常老年人, 但多数学者认为 ADAS-Cog 具有“天花板效应”, 即 ADAS-Cog 对 MCI 与正常对照老年人的区分并不理想, 且对文化程度较高的老年人可能存在假阴性, 不建议使用 ADAS-Cog 筛选 MCI^[8]。同时, 相较 ADASQ4, ADAS-Cog 耗时较长, 且过于强调语言功能, 需要被试者文化程度在小学以上, 有基本的阅读书写能力, 因此本研究同样不推荐将其作为预测 MCI 发生风险的工具。

MMSE 和 FAQ 对 MCI 发病风险未表现出较好的预测能力, 可能的原因: 首先, MMSE 本为痴呆筛查所设计, 认知负载不大, 其用于痴呆筛查的价值高于 MCI; 同时, MCI 患者的记忆损害主要表现为延迟性情景记忆障碍^[11], 而 MMSE 中的延迟记忆测试项目未能充分体现“延迟”这一特点, 其瞬时记忆和延迟回忆测试项目之间间隔时间较短(仅穿插连续减法这一测试, 对于注意力未明显受损的 MCI 患者数秒即可完成该项测试^[12]), 导致 MMSE 识别 MCI 的敏感性较低。有研究通过荟萃分析得出其识别 MCI 与正常老年人的敏感度仅为 63.4%, 特异度仅为 65.4%^[13]。再者, MCI 患者日常生活能力基本完好, 仅复杂的日常或社会功能存在轻度损害^[14], 因此仅以 FAQ 中涉及的社会功能状况对 MCI 与正常老年人进行区分的效果不佳。但也有研究显示, 记住购物清单、约会、整理邮件和书信往来、记录日程等能力显著下降或完成相同日常活动的时间显著增加, 均可预示 MCI 的发生^[15]。

本研究应用联合模型预测 MCI 发生风险的优势如下: 一是将纵向数据和生存数据合并到一个统计模型中, 揭示了纵向认知功能评估指标的动态变化与 MCI 发生之间的关联性; 二是通过对生存数据建模同时调整间歇性测量的纵向结果, 解决了线性混合效应模型无法单独处理因信息丢失导致的数据缺失问题; 三是联合模型基于纵向数据的预测是动态性质, 动态预测随着纵向信息的收集被不断更新, 因此相比 Cox 比例回归模型仅基于基线信息的标准预测其可提供更准确的预测。

本研究存在局限性。首先, 预测因子的选择尚不全面, 未考虑与 MCI 发生相关的生化指标(淀粉

样蛋白, tau 蛋白等)和神经影像学指标; 未纳入常见的 MCI 筛查量表蒙特利尔认知评估量表。在未来的研究中, 需纳入更为全面的因子以提高预测准确性; 其次, 联合模型只能纳入单个纵向标记, 导致模型总体预测能力并不理想。若将认知功能与社会功能评估指标结合起来, 可能对 MCI 的识别效果会更加理想。对此, Chang 等^[16]也提出 RAVLT 在结合定向测验后对 MCI 的预测效果更佳。因此, 未来研究可扩展到包括多个纵向标记的联合模型, 以确定模型中预测 MCI 风险的最优组合^[17]。

综上所述, 本研究建议使用 ADASQ4 或 RAVLT_immediate 作为 MCI 发病风险的纵向认知功能评估指标构建联合模型, 进行老年人 MCI 发病风险动态预测。对正常认知或主观抱怨记忆力下降的老年人群进行定期认知功能随访评估, 有助于早期识别 MCI 高危人群。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 徐晶: 采集数据、分析和解释数据、论文撰写; 袁满琼: 数据整理、统计学分析、技术和材料支持; 方亚: 对文章的知识性内容作批评性审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] 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 Cognit Disord Extra*, 2013, 3(1): 320-332. DOI: 10.1159/000354370.
- [2] Wood H. Alzheimer disease: Meta-analysis finds high reversion rate from MCI to normal cognition[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(4): 189. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.29.
- [3] 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.
- [4] Wang XX. Risk prediction of Alzheimer's disease with cognitive and functional measures: a joint modeling approach[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2019.
- [5] 刘园园, 肖世富, 王涛, 等. 中文版成套神经心理测验诊断轻度认知损害的临床应用[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(9): 2554-2558. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.09.011.
- [6] Liu YY, Xiao SF, Wang T, et al. Clinical application of Chinese version of neuropsychological test battery in the diagnosis of mild cognitive impairment in the elderly objectives[J]. *Chin J Clin: Electr Ed*, 2011, 5(9): 2554-2558. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.09.011.
- [7] Simard DM, van Reekum R. Memory assessment in studies of cognition-enhancing drugs for Alzheimer's disease[J]. *Drugs Aging*, 1999, 14(3): 197-230. DOI: 10.2165/00002512-199914030-00004.
- [8] Moradi E, Hallikainen I, Hänninen T, et al. Rey's auditory verbal learning test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer's disease[J]. *NeuroImage Clin*, 2017, 13: 415-427. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.12.011.
- [9] 郭起浩, 王蓓, 洪震, 等. ADAS 评估阿尔茨海默病的认知功能研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2003, 3(4): 251-253. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2003.04.002.
- [10] Guo QH, Wang B, Hong Z, et al. Study on assessing

cognitive function impairment of Alzheimer's disease by ADAS[J]. J Neurosci Ment Health, 2003, 3(4):251-253. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2003.04.002.

[8] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2010.06.009.

Li X, Xiao SF, Li HF, et al. Comparison of Chinese version of ADAS-Cog scores among the elderly with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and normal control[J]. Chin Ment Health J, 2010, 24(6): 425-429, 439. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2010.06.009.

[9] Benge JF, Balsis S, Geraci L, et al. How well do the ADAS-cog and its subscales measure cognitive dysfunction in Alzheimer's disease[J]. Dement Geriatr Cognit Disord, 2009, 28(1): 63-69. DOI: 10.1159/000230709.

[10] Pyo G, Elble RJ, Ala T, et al. The characteristics of patients with uncertain/mild cognitive impairment on the Alzheimer disease assessment scale-cognitive subscale[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2006, 20(1): 16-22. DOI: 10.1097/01.wad.0000201846.22213.76.

[11] 周卫东,贾建平,魏岗之.轻度认知损害研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(1):49-51. DOI:10.3760/j.issn:1006-7876.2002.01.026.

Zhou WD, Jia JP, Wei GZ. Progress of mild cognitive impairment[J]. Chin J Neurol, 2002, 35(1): 49-51. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.2002.01.026.

[12] 孙云闯,秦斌.中文版 MoCA 和 MMSE 在诊断遗忘型轻度认知功能障碍中的应用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(2):91-93, 97. DOI:10.3969/j.issn.1006-2963.2011.02.005.

Sun YC, Qin B. The application of Montreal cognitive assessment in amnesic mild cognitive impairment[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2011, 18(2):91-93, 97. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2011.02.005.

[13] Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment[J]. J Psychiatr Res, 2009, 43(4): 411-431. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.014.

[14] Wadley VG, Okonkwo O, Crowe M, et al. Mild cognitive impairment and everyday function: evidence of reduced speed in performing instrumental activities of daily living [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2008, 16(5): 416-424. DOI: 10.1097/01.JGP.0000310780.04465.13.

[15] Marshall GA, Zoller AS, Kelly KE, et al. Everyday cognition scale items that best discriminate between and predict progression from clinically normal to mild cognitive impairment[J]. Curr Alzheimer Res, 2014, 11(9):853-861. DOI:10.2174/1567205011666141001120903.

[16] Chang YL, Bondi MW, Fennema-Notestine C, et al. Brain substrates of learning and retention in mild cognitive impairment diagnosis and progression to Alzheimer's disease[J]. Neuropsychologia, 2010, 48(5): 1237-1247. DOI:10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.024.

[17] He B, Luo S. Joint modeling of multivariate longitudinal measurements and survival data with applications to Parkinson's disease[J]. Statist Methods Med Res, 2016, 25(4):1346-1358. DOI:10.1177/0962280213480877.

中华流行病学杂志第八届编辑委员会组成人员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

顾问	高福	顾东风	贺雄	姜庆五	陆林	乔友林
	饶克勤	汪华	徐建国			
名誉总编辑	郑锡文					
总编辑	李立明					
副总编辑	邓瑛	冯子健	何纳	何耀	卢金星	沈洪兵
	谭红专	吴尊友	杨维中	詹思延		

编辑委员(含总编辑、副总编辑)

安志杰	白亚娜	毕振强	曹广文	曹卫华	曹务春	陈坤	陈可欣
陈万青	陈维清	代敏	戴江红	党少农	邓瑛	丁淑军	段广才
段蕾蕾	方利文	方向华	冯子健	龚向东	何纳	何耀	何剑峰
胡东生	胡永华	胡志斌	贾崇奇	江宇	阚飙	阚海东	李琦
李群	李敬云	李立明	李秀央	李亚斐	李中杰	林鹏	刘静
刘民	刘玮	刘殿武	卢金星	栾荣生	罗会明	吕繁	吕筠
吕嘉春	马军	马伟	马家奇	马文军	毛琛	孟蕾	米杰
缪小平	潘凯枫	潘晓红	彭晓霞	邱洪斌	任涛	单广良	邵中军
邵祝军	沈洪兵	施小明	时景璞	宋志忠	苏虹	孙业桓	谭红专
唐金陵	陶芳标	汪宁	王蓓	王岚	王丽	王璐	王金桃
王丽敏	王全意	王素萍	王伟炳	王增武	王长军	王子军	魏文强
吴凡	吴静	吴涛	吴先萍	吴尊友	武鸣	项永兵	徐飏
徐爱强	许汴利	许国章	闫永平	杨维中	么鸿雁	叶冬青	于普林
余宏杰	俞敏	詹思延	张建中	张顺祥	张卫东	张作风	赵方辉
赵根明	赵文华	赵亚双	周脉耕	朱凤才	庄贵华		