

基于多模态数据整合的阿尔茨海默病分类研究

崔靖^{1,2}, 杨慧², 秦瑶², 陈杜荣², 余红梅^{2,3,4}

1. 山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院), 山西 太原 030032;
2. 山西医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室;
3. 重大疾病风险评估山西省重点实验室;
4. 煤炭环境致病与防治教育部重点实验室

摘要:目的 利用多模态数据的互补特性整合信息,实现对阿尔茨海默病的分类,为临床诊断提供参考。方法 筛选阿尔茨海默病神经影像学计划数据库中同时具有临床信息、结构磁共振成像(sMRI)和功能磁共振成像(fMRI)的受试者共 872 例,将其分为训练集(612 例)和测试集(260 例)。基于三种单模态以及四种多模态组合在训练集中构建稀疏偏最小二乘-判别分析(sparse Partial Least Squares - Discriminant Analysis, sPLS - DA)分类模型实现多分类。利用宏观平均精确率(Macro - average of Precision, Macro - P)、宏观平均召回率(Macro - average of Recall, Macro - R)、宏观平均 F1 值(Macro - average of F1 - score, Macro - F1)及准确率(Accuracy)评价模型性能,在测试集中探讨最优模态组合的适用性。结果 单模态中临床信息的分类性能优于 sMRI 和 fMRI 模态(Macro - P = 0.781 8, Macro - R = 0.804 6, Macro - F1 = 0.791 2, Accuracy = 0.796 7),选择的最佳潜在成分个数为 1,临床信息特征数量为 9。四种多模态组合中临床信息 + fMRI 模态组合的分类能力最强(Macro - P = 0.806 2, Macro - R = 0.800 6, Macro - F1 = 0.797 6, Accuracy = 0.813 2),选择的最佳潜在成分个数为 1,特征数量为 5;而 sMRI + fMRI 的分类能力最差(Macro - P = 0.401 7, Macro - R = 0.398 3, Macro - F1 = 0.349 9, Accuracy = 0.565 9)。将在训练集中得到的最佳模态组合应用于测试集,得到的模型性能指标 Macro - P 为 0.791 8, Macro - R 为 0.734 5, Macro - F1 为 0.758 4, Accuracy 为 0.766 4(0.646 0, 0.846 5)。结论 基于各多模态组合构建的 sPLS - DA 分类模型性能均高于单模态,其中临床信息 + fMRI 模态组合表现最佳,可辅助制定科学合理的临床诊断方案。

关键词:阿尔茨海默病;多模态;磁共振成像;多分类;稀疏偏最小二乘-判别分析

中图分类号:R749 文献标志码:A 文章编号:1003 - 8507(2024)10 - 1889 - 07

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202312346

Alzheimer's disease classification based on multimodal data integration

CUI Jing*, YANG Hui, QIN Yao, CHEN Du - rong, YU Hong - mei

* Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030032, China

Abstract: Objective To achieve the classification of Alzheimer's disease (AD) by integrating information that utilize the complementary properties of multimodal data, and to provide references for clinical diagnosis. **Methods** A total of 872 subjects were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), with both clinical information, structural magnetic resonance imaging (sMRI) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) scans. They were divided into the training set (612 subjects) and test set (260 subjects). Based on three unimodal data and four multimodal combinations of different modalities, we constructed the sparse Partial Least Squares - Discriminant Analysis (sPLS - DA) classification models in the training set to achieve the multi - classification. The macro - averaged precision (Macro - P), macro - averaged recall (Macro - R), macro - averaged F1 value (Macro - F1), and accuracy were used to evaluate the model performance, with the optimal combination of modalities obtained explored for their applicability in the test set. **Results** The classification performance of clinical information (Macro - P = 0.781 8, Macro - R = 0.804 6, Macro - F1 = 0.791 2, Accuracy = 0.796 7) among the unimodal information was better than that of sMRI and fMRI modalities. The optimal number of potential components was 1, and the number of clinical information features was 9. Among the four multimodal combinations, the clinical information + fMRI combination had the strongest classification ability (Macro - P = 0.806 2, Macro - R = 0.800 6, Macro - F1 = 0.797 6, Accuracy = 0.813 2), with the optimal number of potential components selected as 1, and the

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81973154,82273742);山西省基础研究计划自由探索类青年项目(202103021223242);山西省研究生教育创新项目(2023KY406)

作者简介:崔靖(1987—),女,博士,讲师,研究方向:队列统计方法研究与应用

通信作者:余红梅, E - mail: yu@sxmu.edu.cn

number of features were 5, while the sMRI + fMRI had the worst classification ability (Macro - P = 0.401 7, Macro - R = 0.398 3, Macro - F1 = 0.349 9, Accuracy = 0.565 9). Applying the best modal combination to the test set, the model performance metrics achieved were 0.791 8 for Macro - P, 0.734 5 for Macro - R, 0.758 4 for Macro - F1, and 0.766 4 (0.646 0, 0.846 5) for Accuracy. **Conclusion** The performance of the sPLS - DA classification model constructed based on each multimodal combination was higher than that of the unimodal, among which the combination of clinical information + fMRI modality had the best performance, which could greatly facilitate the formulation of scientific and reasonable clinical diagnosis plans.

Keywords: Alzheimer's disease; Multimodal; Magnetic resonance imaging; Multi - classification; Sparse partial least squares - discriminant analysis

我国即将进入重度老龄化社会,这可能会导致阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)这一主要痴呆形式的患病率快速增长。预计到 2050 年,全球痴呆症患者人数将从 2019 年的 5 500 万增加至 1.39 亿,而目前我国 60 岁及以上老年人中有 983 万 AD 患者,数量居全球之首^[1]。在目前没有可完全治愈或可普遍获得的治疗方法的情况下,降低患病风险是防治痴呆最可行和主动的方法。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是痴呆的早期预警。与正常认知(normal cognition, NC)相比,该状态人群的一个或多个认知区域会出现损害,虽不影响日常生活能力,也未达到痴呆诊断标准,但是其转化为 AD 的风险较高^[2-3]。

目前主要以患者典型临床表现、神经心理学测试、影像学、生物学、遗传学等多模态证据支持 AD 诊断^[4]。然而,大多数研究侧重于单一模态数据模式,导致结果可能无法一致且不足以捕捉复杂疾病的异质性。多模态数据整合可以充分利用多个不同来源数据的互补特性,获得比单模态更准确、可靠和稳定的信息,从而提供更加有力的预测^[5-6]。本研究基于不同单模态和不同多模态数据组合,采用稀疏偏最小二乘 - 判别分析算法构建对 NC、MCI 和 AD 的多分类辅助诊断模型,探索有利于诊断的最佳模态及其组合,为实现 AD 的早期筛查和临床诊断方案提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究的数据来源于阿尔茨海默病

神经影像学计划(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) (<http://adni.loni.usc.edu>), 该数据库包括患者基本信息、认知测试、影像、遗传学、脑脊液等数据,致力于揭示 AD 疾病病理机制,探索疾病临床评估标志物。研究共筛选了 ADNI 数据库中同时具有 sMRI 和 fMRI 数据的 872 例受试者,包括 443 例 NC、300 例 MCI 和 129 例 AD。

1.2 研究变量 本研究纳入的变量包括临床信息、结构磁共振成像(structural Magnetic Resonance Imaging, sMRI)和功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)三种模态。其中临床信息包含人口学资料(年龄、性别、受教育年限和婚姻状态)、APOE(Apolipoprotein E)基因以及 15 种神经心理测试量表,见表 1,共计 20 个变量。

sMRI 和 fMRI 两模态分别从脑组织形态学特征、脑功能连接特征角度反映了与 AD 有关的影像学结构与功能表现。sMRI 利用基于体素的形态测量学方法,计算大脑不同结构成分在单位体积内所包含体素的密度,确定 90 个脑区的平均灰质体积,即 sMRI 特征。fMRI 数据利用脑功能网络连接分析方法,以各脑区作为网络节点,采用 Pearson 方法计算任意两个脑区的相关系数,从而反映脑区间的功能联系强度。将 90 个脑区之间相关系数转化为二维矩阵得到 4005 个 fMRI 特征。

1.3 研究方法

1.3.1 特征选择 由于 fMRI 模态经特征提取后得到的特征数远远大于研究样本数,可能带来“维度灾难”。本研究利用随机森林 - 递归特征消除(Random

表 1 神经心理测试量表

Table 1 Neuropsychological testing scales

中文名称	英文名称
阿尔茨海默病评定量表 - 认知分量表条目 11	ADAS - Cog11 (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognition 11 items)
阿尔茨海默病评定量表 - 认知分量表条目 13	ADAS - Cog13 (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognition 13 items)
阿尔茨海默病评定量表 - 任务 4(单词识别)	ADASQ4 (Score from Task 4 (Word Recognition) of the Alzheimer's Disease Assessment Scale)
瑞氏听觉和语言学习测试 - 即时回忆	RAVLT - immediate (Rey's Auditory Verbal Learning Test_Immediate Recall)
瑞氏听觉和语言学习测试 - 学习成绩	RAVLT - learning (Rey's Auditory Verbal Learning Test_Learning)
瑞氏听觉和语言学习测试 - 遗忘	RAVLT - forgetting (Rey's Auditory Verbal Learning Test_Forgetting)
瑞氏听觉和语言学习测试 - 遗忘百分比	RAVLT - perc - forgetting (Rey's Auditory Verbal Learning Test_Percent Forgetting)

(续表)

中文名称	英文名称
延迟召回	LDELTTOTAL(Delayed total recall)
连线试验 - B	TRABSCOR(Trail Making Test Part B Time)
功能活动量表	FAQ(Functional Activities Questionnaire)
蒙特利尔认知评估量表	MoCA(Montreal Cognitive Assessment)
改进的临床前阿尔茨海默病认知数字测试组合	mPACCdigit(Modified Preclinical Alzheimer Cognitive Composite with Digit Symbol Substitution)
改进的临床前阿尔茨海默病认知试验测试组合	mPACCtrailsB(Modified Preclinical Alzheimer Cognitive Composite with Trails B)
日常认知测试参与者报告	EcogPtTotal(Everyday Cognition - Participant Self - Report)
日常认知测试研究报告	EcogSPTotal(Everyday Cognition - Study Partner - Report)

Forest - Recursive Feature Elimination, RF - RFE) 方法进行特征选择^[7]。基于初始 fMRI 特征利用 Bootstrap 方法抽取样本,采用向后搜索算法,每次迭代舍弃重要性末位特征后,在剩余特征集中再次建立 RF 算法。重复上述过程直至保留最优性能下的 77 个特征。

1.3.2 模型构建 本研究利用稀疏偏最小二乘—判别分析(sparse Partial Least Squares - Discriminant Analysis, sPLS - DA)方法,通过考虑各模态变量与分类结局之间的相关性,最大化潜在成分间的协方差以提取对数据具有最佳解释能力的主成分进行回归建模。并进一步对特征权重施加 Lasso 惩罚,将影响较弱的特征的系数设置为零,为多模态数据整合提供稀疏性解决方案。

1.3.3 模型评价 利用十折交叉验证评价模型性能。由于数据集的类别不平衡,本文采用对此问题敏感的宏观平均值,通过计算 $Macro = \frac{1}{m} \sum m_c$ (n 表示总类别 $n = 3$, c 表示各类别 NC/MCI/AD),平等对待包括少数类在内的所有类别的一般平均值,得到宏观

平均精确率(Macro - average of Precision, Macro - P),宏观平均召回率(Macro - average of Recall, Macro - R)和宏观平均 F1 值(Macro - average of F1 - score, Macro - F1),及准确率(Accuracy)指标评价模型性能^[8]。

1.4 统计软件 采用 R 4.3.1 软件进行统计学分析。计数资料以频数(百分比)表示,采用 χ^2 检验进行组间比较;偏态分布的计量资料,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验进行组间比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。利用 caret 包实现特征选择, mixOmics 包实现 sPLS - DA 模型构建。

2 结果

2.1 研究对象临床信息基本情况 本研究将整个数据集分为均衡可比的训练集($n = 612$)和测试集($n = 260$),分别进行模型构建和泛化性能检验。对训练集变量进行组间比较,发现除婚姻状态外三组间所有变量的差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 训练集中各类研究对象的临床信息情况 [$n(\%) / M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2 Clinical information situations of the various classes of subjects in the training set [$n(\%) / M(P_{25}, P_{75})$]

特征	NC($n = 311$)	MCI($n = 210$)	AD($n = 91$)	H 值(χ^2 值)	P 值
性别				14.973	0.001
男	127(40.84)	122(58.10)	44(48.35)		
女	184(59.16)	88(41.90)	47(51.65)		
年龄(岁)	72.30(67.40,78.00)	74.60(68.92,79.43)	76.50(71.52,83.33)	19.279	<0.001
受教育年限(年)	17(16,18)	16(14,18)	16(14,18)	18.099	<0.001
婚姻状态				4.472	0.107
已婚	218(70.10)	153(72.86)	74(81.32)		
单身	93(19.90)	57(27.14)	17(18.68)		
APOE ϵ 4				44.795	<0.001
0	201(64.63)	119(56.67)	28(30.77)		
1	103(33.12)	79(37.62)	49(53.85)		
2	7(2.25)	12(5.71)	14(15.38)		
ADAS11 得分	5.00(3.33,7.00)	9.33(6.67,12.67)	21.33(17.00,27.00)	301.611	<0.001
ADAS13 得分	8.00(5.33,11.00)	14.84(10.25,19.00)	31.67(27.00,38.00)	306.504	<0.001
ADASQ4 得分	2(1,4)	5(3,7)	10(8,10)	244.495	<0.001
RAVLT_immediate 得分	46(39,54)	33(27,42)	22(17,27)	257.428	<0.001
RAVLT_learning 得分	6(4,8)	4(2,6)	1(0,3)	174.535	<0.001
RAVLT_forgetting 得分	3(2,5)	5(3,6)	4(3,6)	38.293	<0.001
RAVLT_perc_forgetting 得分	28.57(13.33,50.00)	57.14(36.36,86.16)	100.00(90.75,100.00)	209.450	<0.001

(续表)

特征	NC (n = 311)	MCI (n = 210)	AD (n = 91)	H 值(χ^2 值)	P 值
LDELTOTAL 得分	13.00(11.00,16.00)	8.00(4.75,11.00)	0.00(0.00,2.00)	310.582	<0.001
TRABSCOR 得分	69.00(52.00,93.00)	92.50(69.00,137.25)	190.00(134.00,300.00)	160.237	<0.001
FAQ 得分	0(0,0)	1(0,4)	17(12,23)	380.069	<0.001
MOCA 得分	26(24,28)	23(21,25)	17(13,20)	256.611	<0.001
mPACCdigit 得分	0.73(-1.61,2.36)	-4.85(-8.92,-1.58)	-17.73(-21.23,-13.49)	324.403	<0.001
mPACCtrailsB 得分	0.61(-1.48,2.23)	-4.75(-7.71,-1.31)	-14.81(-18.33,-11.57)	321.777	<0.001
EcogPtTotal 得分	1.27(1.13,1.51)	1.70(1.41,2.32)	1.74(1.37,2.51)	128.923	<0.001
EcogSPTotal 得分	1.09(1.00,1.24)	1.60(1.30,2.08)	3.03(2.47,3.44)	332.258	<0.001

2.2 基于单模态的 sPLS-DA 模型分类研究结果

对各单模态信息分别采用 sPLS-DA 方法进行分类。图 1-A 为临床信息的主成分数选择图示,初步确定主成分个数 $n_{comp} = 4$,最小错分率下的预测距离为马氏距离。然后以四个主成分的信息对结局变量进行预测,同时对特征进行 Lasso 稀疏。图 1-D 结果

显示最终成分数为 1,特征数量为 9 时分类错误率最低。其他图示(图 1):sMRI 模态的最佳潜在成分个数为 5,特征数量为 4;fMRI 模态的最佳潜在成分个数为 4,特征数量为 40。基于三种单模态构建的模型性能评价,可得临床信息模态的鉴别分类能力最高,fMRI 次之,sMRI 最差,详见表 3。

表 3 基于单模态的 sPLS-DA 模型评价指标

Table 3 Evaluation metrics for unimodal-based sPLS-DA models

单模态	Macro - P	Macro - R	Macro - F1	Accuracy (95% CI)
临床信息	0.781 8	0.804 6	0.791 2	0.796 7(0.730 8,0.852 6)
sMRI	0.356 9	0.338 3	0.263 9	0.494 5(0.419 7,0.569 5)
fMRI	0.688 2	0.438 5	0.421 9	0.549 5(0.474 1,0.623 1)

2.3 基于不同多模态组合的 sPLS-DA 模型分类研究结果

针对四种多模态组合分别构建 sPLS-DA 分类模型。从图 2-B 可知,临床信息 + fMRI 模态组合初步确定的主成分个数为 2,最小错分率下的预测距离为马氏距离。图 2-D 结果显示,最终成分数为 1,特征数量为 5 时分类错误率最低。其他图示(图

2):临床信息 + sMRI、sMRI + fMRI、临床信息 + sMRI + fMRI 模态组合的最佳潜在成分个数分别为 1、6、1;特征数量分别为 9、120、10。从表 4 的模型评价指标可得:临床信息 + fMRI 模态组合的分类能力最强,sMRI + fMRI 的分类能力较差。

表 4 基于不同多模态组合的 sPLS-DA 模型评价指标

Table 4 Evaluation metrics of sPLS-DA model based on different multimodal combinations

模态组合	Macro - P	Macro - R	Macro - F1	Accuracy (95% CI)
临床信息 + sMRI	0.786 0	0.809 3	0.795 9	0.802 2(0.736 8,0.857 4)
临床信息 + fMRI	0.806 2	0.800 6	0.797 6	0.813 2(0.748 9,0.867 0)
sMRI + fMRI	0.401 7	0.398 3	0.349 9	0.565 9(0.490 6,0.639 1)
临床信息 + sMRI + fMRI	0.793 0	0.805 5	0.796 8	0.804 4(0.740 8,0.859 4)

2.4 测试集的模型效果

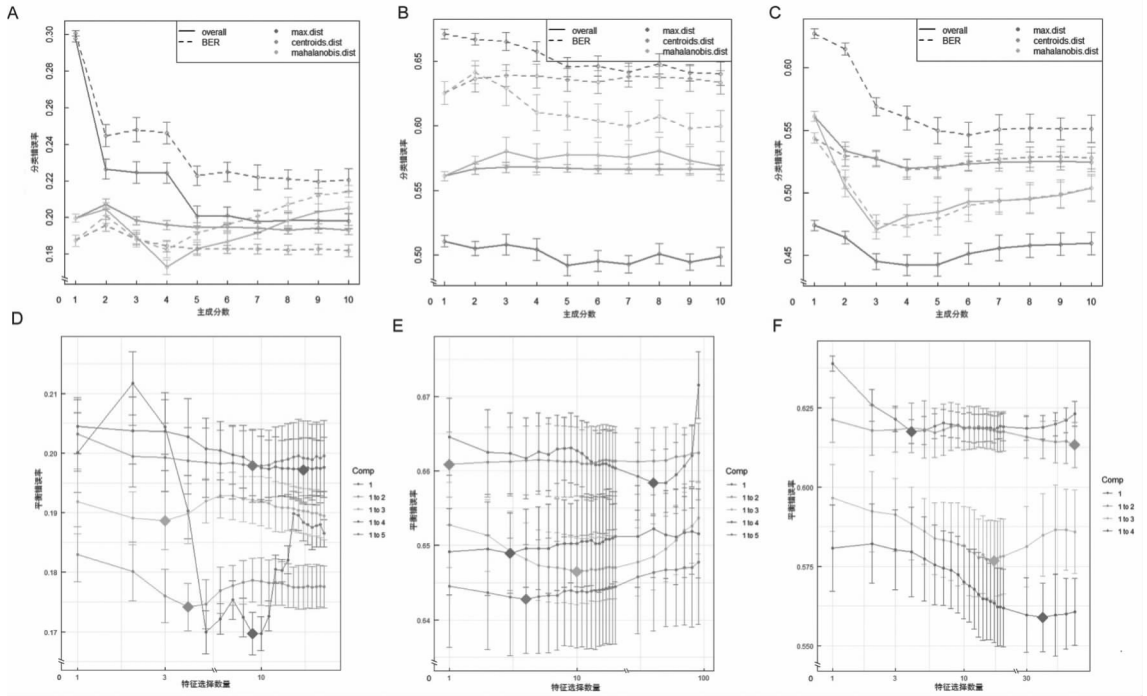
将在训练集中得到的最佳模态组合(临床信息 + fMRI)应用于测试集中,得到的模型性能指标 Macro - P = 0.791 8; Macro - R = 0.734 5; Macro - F1 = 0.758 4; Accuracy 为 0.766 4(0.646 0,0.846 5)。尽管此时模型的性能较低于训练集,但考虑到数据分布差异,可认为此性能差异是在合理范围内,该模型的泛化性较优。

共卫生和临床重大难题。MCI 为介于 NC 和 AD 之间的过渡阶段,存在着逆转为 NC 和进展为 AD 的双向转归可能,是干预和延缓痴呆进展的关键窗口期^[9-10]。目前 AD 的诊断技术多样,从“模态”角度看,多模态数据整合可以充分利用多个不同来源数据的互补特性,获得比单模态更准确、可靠和稳定的信息。因此,利用不同多模态组合识别 NC、MCI 和 AD 三阶段、探索有利于诊断的最佳组合,可避免不必要的资源消耗并提高诊断准确率。

3 讨论

AD 的早诊早治是我们长期关注并重点研究的公

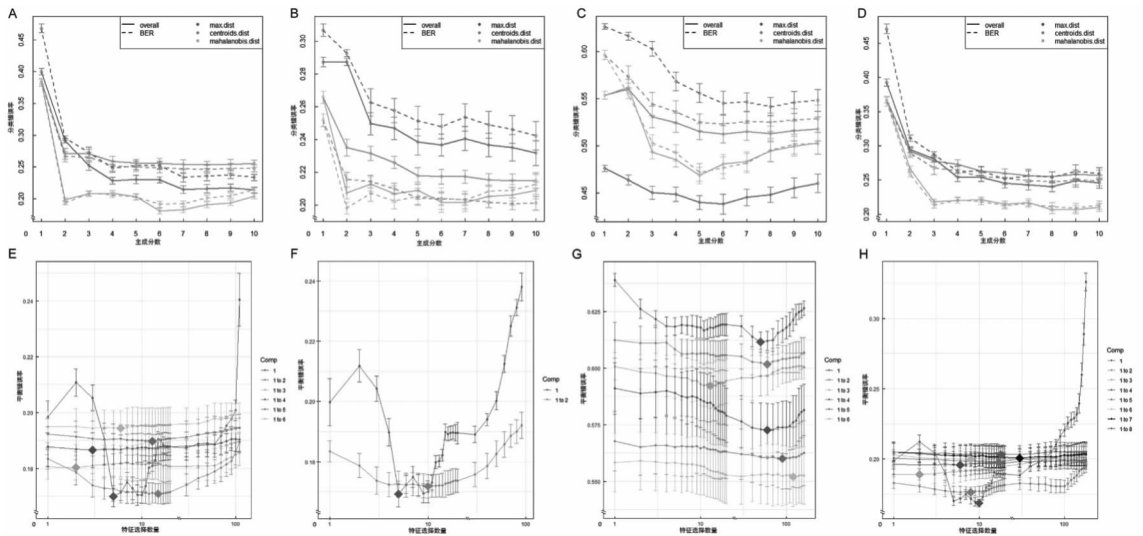
我们利用单模态数据对人群进行分类时,发现临



注:实线 overall 表示总体错误率;虚线 BER 表示平衡错误率;Comp 表示主成分数;max. dist, centroids. dist, mahalanobis. dist 表示不同类型的预测距离,分别对应最大距离,质心距离,马氏距离。A、B、C 分别为临床信息、sMRI、fMRI 模态的主成分数选择图示;D、E、F 分别为临床信息、sMRI、fMRI 模态的特征选择数量图示。

图 1 各单模态主成分数和特征数量的确定

Fig. 1 The determination of principal component number and selected features of unimodal data



注:实线 overall 表示总体错误率;虚线 BER 表示平衡错误率;Comp 表示主成分数;max. dist, centroids. dist, mahalanobis. dist 表示不同类型的预测距离,分别对应最大距离,质心距离,马氏距离。A、B、C、D 分别为临床信息 + sMRI、临床信息 + fMRI、sMRI + fMRI、临床信息 + sMRI + fMRI 模态组合的主成分数选择图示;E、F、G、H 为临床信息 + sMRI、临床信息 + fMRI、sMRI + fMRI、临床信息 + sMRI + fMRI 模态组合的特征选择数量图示。

图 2 各多模态组合主成分数和特征数量的确定

Fig. 2 The determination of principal component number and selected features of multimodal data

床信息的效果较神经影像标志物更好。其中 APOE ϵ 4 是已得到共识的 AD 致病基因,该基因的携带会增加患病风险^[11]。对于已表现出不同程度认知障碍的 MCI 和 AD 状态患者,神经量表可以记录 AD 的各种

特征,为其认知功能、日常生活能力及精神行为状态的评估提供较为客观的依据^[12-13]。这与 2023 年发布的《前驱期阿尔茨海默病的简易筛查中国专家共识》一致,传统的神经心理测试目前仍是确定认知水

平和认知障碍所处阶段的基本手段,对于提高 MCI 阶段的检出率和临床诊断准确率很有帮助^[14]。因此,规范的神经量表不仅可以为临床诊断工作提供重要参考依据,还有助于大规模快速筛查认知障碍个体。

对于同一感兴趣大脑区域的病理变化可同时通过 sMRI 和 fMRI 分别提供脑组织形态和脑功能连接的补充信息,进一步筛查 AD 的高危人群。值得注意的是,临床信息 + sMRI + fMRI 模态组合的分类性能却低于临床信息 + fMRI,这说明分类性能的提高并不完全是由于加入了更多的特征信息而引起。尽管添加更多特征可以提高模型的置信度,但同时也会增加额外的噪声,使得模型更为嘈杂,性能降低^[15]。有研究将 AD 视为脑网络的失连接疾病,认为功能差异可能存在于阿尔茨海默病的早期阶段,甚至在出现脑萎缩和认知能力下降之前^[16-17]。这与本研究的结果发现 fMRI 中存在着有意义的与分类相关的特征,临床信息 + fMRI 模态组合的分类性能更佳是一致的。可能的原因是 MCI 患者早期大脑解剖结构的变化并不明确,且 sMRI 对于发现的脑区变化如海马萎缩等并不具有疾病特异性^[18]。而 fMRI 可以早期敏感地发现 AD 患者及其高危人群的大脑功能连接异常,该特征的加入可进一步提高了 sMRI 对 AD 的诊断及 MCI 的进展预测^[19]。因此 fMRI 是一个有着广泛应用前景的研究领域。

本研究仍存在一些局限性:(1)本研究纳入的是从神经影像提取的结构化数据特征,相对图像数据可能缺少部分信息。(2)本文研究对象来自公共数据队列,代表高水平参与度的患者,结果外推可能存在局限。

综上,本研究利用临床信息、sMRI 和 fMRI 数据构建不同的模态组合,基于 sPLS-DA 方法同时进行特征选择和新样本分类。发现临床信息的实用性较影像特征更为准确,因此加强临床信息和神经心理测试量表的操作标准化、规范化很有必要。其次,影像特征中 fMRI 较 sMRI 贡献了更有意义的信息,多模态数据组合“临床信息 + fMRI”提供了更高的分类准确率。未来的研究可关注 fMRI 成像,以期从中寻找新的潜在影像学标志物,提高 AD 诊断的准确性。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Ren RJ, Qi JL, Lin SH, et al. The China alzheimer report 2022 [J]. *General Psychiatry*, 2022, 35(1): e100751.

[2] Zhang Z, Zhao YH, Bian Y. A role of socioeconomic status in cognitive impairment among older adults in Macau: a decomposition approach [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 804307.

[3] 韩红娟,陈杜荣,秦瑶,等.基于 Stacking 集成策略的阿尔茨海默病诊断模型研究[J]. *现代预防医学*,2022,49(22):4045-4051,4089.

Han HJ, Chen DR, Qin Y, et al. Multi-classification diagnosis of Alzheimer's disease based on stacking ensemble strategy [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2022, 49(22): 4045-4051, 4089.

[4] Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease; recommendations of the international working group [J]. *The Lancet. Neurology*, 2021, 20(6): 484-496.

[5] Stahlschmidt SR, Ulfenborg B, Synnergren J. Multimodal deep learning for biomedical data fusion: a review [J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2022, 23(2): bbab569.

[6] Steyaert S, Pizurica M, Nagaraj D, et al. Multimodal data fusion for cancer biomarker discovery with deep learning [J]. *Nature Machine Intelligence*, 2023, 5(4): 351-362.

[7] Liu W, Wang JY. Recursive elimination - election algorithms for wrapper feature selection [J]. *Applied Soft Computing*, 2021, 113 (Part B): 107956.

[8] Velarde - Alvarado P, Gonzalez H, Martínez - Peláez R, et al. A novel framework for generating personalized network datasets for NIDS based on traffic aggregation [J]. *Sensors*, 2022, 22(5): 1847.

[9] Iraniparast M, Shi YD, Wu Y, et al. Cognitive reserve and mild cognitive impairment: predictors and rates of reversion to intact cognition vs progression to dementia [J]. *Neurology*, 2022, 98(11): e1114 - e1123.

[10] 韩红娟,秦瑶,陈杜荣,等.轻度认知障碍患者的双向转归研究 [J]. *中国全科医学*,2022,25(9):1070-1076.

Han HJ, Qin Y, Chen DR, et al. Progression and reversion of mild cognitive impairment; a study using data from the uniform data set [J]. *Chinese General Practice*, 2022, 25(9): 1070-1076.

[11] Padala SP, Newhouse PA. Blood - based biomarkers in Alzheimer's disease: a mini - review [J]. *Metabolic Brain Disease*, 2023, 38(1): 185-193.

[12] Jack CRJ, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA - AA research framework: toward a biological definition of alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2018, 14(4): 535-562.

[13] 赵倩,冯金玉,洪兆晨,等.轻度认知功能障碍早期筛查量表的研究进展 [J]. *循证护理*,2023,9(3):435-439.

Zhao Q, Feng JY, Hong ZC, et al. Research progress of early screening scale for mild cognitive impairment [J]. *Chinese Evidence - Based Nursing*, 2023, 9(3): 435-439.

[14] 陈晓春,贾建平,郭起浩,等.前驱期阿尔茨海默病的简易筛查中国专家共识(2023年版) [J]. *中华神经医学杂志*,2023,22(5):433-444.

Chen XC, Jia JP, Guo QH, et al. Chinese expert consensus on brief screening of prodromal Alzheimer's disease (2023) [J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2023, 22(5): 433-444.

[15] El - Sappagh S, Alonso JM, Islam SMR, et al. A multilayer multimodal detection and prediction model based on explainable artificial intelligence for Alzheimer's disease [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 2660.

coagulation and pulmonary fibrosis in rabbits with ARDS [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2017, 29(5): 407-412.

- [30] 孙红波,赵峰,肖遵健,等. 新型冠状病毒肺炎患者炎症后肺纤维化影响因素分析[J]. 热带医学杂志,2023,23(9):1183-1187.

Sun HB, Zhao F, Xiao ZJ, et al. COVID-19 risk factor analysis for post-inflammatory pulmonary fibrosis [J]. Journal of Tropical Medicine, 2023, 23(9): 1183-1187.

收稿日期:2024-03-08

(上接第 1894 页)

- [16] Chen ZH, Chen KL, Li YX, et al. Structural, static, and dynamic functional MRI predictors for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: Inter-cohort validation of Shanghai Memory Study and ADNI [J]. Human Brain Mapping, 2024, 45(1): e26529.
- [17] 李瑜霞,李永秋,孙宇,等. 源于阿尔茨海默病的轻度认知障碍患者脑结构及静息态功能磁共振研究进展[J]. 中国临床医学影像杂志,2016,27(2):131-134.
- Li YX, Li YQ, Sun Y, et al. Structural and resting state functional MRI characteristics of patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease [J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2016, 27(2): 131-134.

- [18] Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. Mini-Mental state examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated People aged 65 and over in community and primary care populations [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews; Online, 2016, 2016(1): CD011145.
- [19] 何雨洁,闫少珍,卢洁. 静息态功能磁共振对阿尔茨海默病早期诊断的研究进展[J]. 磁共振成像,2024,15(1):173-178.
- He YJ, Yan SZ, Lu J. Research advance on resting-state functional magnetic resonance imaging in the early diagnosis of Alzheimer's disease [J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2024, 15(1): 173-178.

收稿日期:2023-12-21

(上接第 1900 页)

- [38] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. International Journal of Surgery, 2012, 10(1): 28-55.
- [39] Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials [J]. Annals of Internal Medicine, 2013, 158(3): 200-207.
- [40] 许敏怡,刘雅琦,刘玉秀,等. 临床试验三组等比例随机分配的 BSD 方法[J]. 中国临床药理学与治疗学,2023,28(3):283-289.
- Xu MY, Liu YQ, Liu YX, et al. BSD method for three treatments randomly allocated with equal proportion in clinical trials [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2023, 28(3): 283-289.
- [41] Snow G. Blockrand: Randomization for block random clinical trials

[EB/OL]. [2024-04-09]. <https://rdrr.io/cran/blockrand/>.

- [42] Uschner D, Schindler D, Hilgers RD, et al. randomizeR: an R package for the assessment and implementation of randomization in clinical trials [J]. Journal of Statistical Software, 2018, 85(8): 1-22.
- [43] Ryznik Y, Sverdlov O, Wong WK. RARtool: A MATLAB software package for designing Response-Adaptive randomized clinical trials with Time-to-Event outcomes [J]. Journal of Statistical Software, 2015, 66(1): <https://www.jstatsoft.org/article/view/v066i01>.
- [44] National Cancer Institute. Clinical trial randomization tool [EB/OL]. [2024-04-09]. <https://ctrandomization.cancer.gov/tool/>.

收稿日期:2023-11-13