

深度学习算法在脑年龄预测中的应用进展

廖建灏¹, 吴凯^{1,3,4,5,6}, 黄家源¹, 韩睿¹, 彭润霖¹, 周静^{2,3,4,5}

1. 华南理工大学生物医学科学与工程学院, 广东 广州 511442; 2. 华南理工大学材料科学与工程学院, 广东 广州 510006; 3. 华南理工大学国家人体组织功能重建工程技术研究中心, 广东 广州 510006; 4. 广东省精神疾病转化医学工程技术研究中心, 广东 广州 510370; 5. 广东省老年痴呆诊断与康复工程技术研究中心, 广东 广州 510500; 6. 华南理工大学广东省生物医学工程重点实验室, 广东 广州 510006

【摘要】脑年龄预测的研究对于深入理解个体神经发育、神经精神性疾病的早期诊断以及制定个性化治疗方案具有重要意义,随着深度学习的不断发展,越来越多的研究专注于利用此类算法来预测脑年龄。相较于传统回归算法,深度学习具备复杂模式学习、端到端学习和高度自适应性等优势,能更准确地揭示神经精神疾病的神经病理机制,为临床评估、辅助诊断以及预后预测提供更为精准的工具。本综述提供了近年来深度学习算法在脑年龄预测研究方面的应用进展,介绍了在脑年龄预测中深度学习模型的改进、多模态数据输入和可解释性研究上的进展,最后讨论了集成深度学习架构的建立方法和制定统一的基准测试的未来挑战,并展望了深度学习在脑年龄预测中的应用前景。

【关键词】脑年龄;机器学习;深度学习;回归预测;综述

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2025)01-0122-06

Advances in deep learning algorithms for brain age prediction

LIAO Jianhao¹, WU Kai^{1,3,4,5,6}, HUANG Jiayuan¹, HAN Rui¹, PENG Runlin¹, ZHOU Jing^{2,3,4,5}

1. School of Biomedical Sciences and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 511442, China; 2. School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 3. National Engineering Research Center for Tissue Restoration and Reconstruction, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 4. Guangdong Engineering Technology Research Center for Translational Medicine of Mental Disorders, Guangzhou 510370, China; 5. Guangdong Engineering Technology Research Center for Diagnosis and Rehabilitation of Dementia, Guangzhou 510500, China; 6. Key Laboratory of Biomedical Engineering of Guangdong Province, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China

Abstract: Brain age prediction is of great significance to the in-depth understanding of individual neurodevelopment, early diagnosis of neuropsychiatric disorders, and formulation of personalized treatment plans. With the continuous advancement of deep learning, more and more researches focus on using such algorithms to predict brain age. Compared with traditional regression algorithms, deep learning which has the advantages of complex pattern learning, end-to-end learning and high adaptability can more accurately reveal the neuropathological mechanisms of neuropsychiatric disorders, and provide more precise tools for clinical assessment, assisted diagnosis and prognosis prediction. Herein the study reviews the recent advances in the application of deep learning algorithms in brain age prediction, introduces the achievements in deep learning model optimization, multimodal data inputs and interpretability studies for brain age prediction, discusses the methods for the establishment of integrated deep learning architectures and the future challenges of developing unified benchmarking, and provides an outlook on the application of deep learning in brain age prediction.

Keywords: brain age; machine learning; deep learning; regression prediction; review

【收稿日期】2024-10-20

【基金项目】国家重点研发计划(2023YFC2414500, 2023YFC2414504);广东省基础与应用基础研究基金杰出青年项目(2021B1515020064);国家自然科学基金(72174082, 82271953, 81971585, 82301688);广东省基础与应用基础研究基金(2022A1515140142);广州市科技计划(202206060005, 202206080005, 202206010077, 202206010034, 2023A03J0856, 2023A03J0839)

【作者简介】廖建灏,研究方向:生物医学信号处理、医学人工智能,E-mail: 1009813948@qq.com

【通信作者】周静,博士,研究方向:生物医学信号处理、医学人工智能,E-mail: hellozj@scut.edu.cn

前言

人脑是人体中最复杂的器官,也是意识、精神、语言、学习和记忆等高级神经活动的结构基础。随着神经影像技术的不断进步,基于多模态磁共振图像定义的脑年龄已经发展成为个体化脑健康评估的重要生物学标记物之一,通过分析典型脑年龄轨迹的偏差,可以识别出表现出病理性或非典型大脑发育和老化模式的个体^[1-3]。在脑年龄预测方面,传统的机器学习方法仍然存在一些局限性,如对特征工程的依赖^[4]、模型能力的限制^[5-6]以及数据表示的局限性^[7-8]等。然而,近年来深度学习算法在该领域获得推广应用,为解决这些问题提供新的可能性,深度学习算法以其对复杂非线性关系的建模能力以及无需传统的手动特征工程等优势,在生物学大数据融合分析、医学图像模式识别与合成、疾病辅助诊断与治疗等领域展现出迅速的应用发展。值得特别关注的是,有研究将脑磁共振图像作为深度学习算法的输入特征预测个体的脑年龄,从而为个性化的脑健康指数提供支持,这种方法对早期神经认知障碍的诊断和治疗具有重要意义,有助于提高早期神经精神疾病的辅助诊断与治疗水平,同时也有助于深入探究生活方式对脑健康的影响。因此,本研究将重点关注近年来深度学习算法在脑年龄预测方面的研究进展,系统综述现有文献和研究,探讨脑年龄预测领域的研究价值和未来发展方向,从而为脑健康管理和疾病诊断提供更为深入的认识和支持。

1 深度学习算法与模型评估

1.1 基于深度学习的脑年龄预测框架

在过去十几年里,脑年龄预测研究主要采用传统的机器学习算法,如随机森林^[9]、多元线性回归^[10]和支持向量机^[11]等方法来确定大脑年龄。这些方法虽然成

熟,但与使用成像数据作为输入的深度学习模型相比存在一定缺点,如传统的机器学习算法通常需要进行大量的特征选择和提取,无法直接处理原始图像数据,这可能会忽略图像中捕捉到的关键信息;此外,传统的机器学习算法通常提供群体层面的预测,无法进行精确的个体层面推断。现如今除了传统的机器学习方法,深度学习已成为神经成像领域的一种流行方法,其最显著的优势之一是在对高度复杂的数据建模时,能将特征提取、特征还原和预测阶段结合到统一的计算系统中,被广泛应用于不同的任务中,如分割、病变检测和分类^[12]。因此,深度学习已成为脑成像研究的首选技术,基于深度学习的脑年龄预测研究在过去十年中以稳步增长的趋势增加^[13]。

深度学习本质上是一种基于人工神经网络的机器学习方法,通过多层次的神经网络结构来学习数据的抽象表示,这种结构使模型能自动地从数据中学习特征和模式,无需手动设计特征。在深度学习中卷积神经网络(Convolutional Neural Network, CNN)^[14]是一种常用的深度学习模型,尤其适用于图像处理和计算机视觉。通常,CNN由输入层、隐藏层和输出层组成,隐藏层包括卷积层、池化层和完全连接层,卷积层和池化层的主要功能是从图像中提取高维特征,而完全连接层则负责整合和转换这些特征。有研究将CNN等深度学习模型用于脑年龄预测^[15-16],如Cole等^[16]利用在T₁加权MRI图像上训练得到的3D CNN进行脑年龄的预测,模型表现出良好的性能。总而言之,深度学习技术的成功应用为医疗领域带来前所未有的机遇,能更深入地理解疾病、更早地进行诊断,并为患者提供更精准的治疗方案。图1为基于深度学习算法的脑年龄预测流程图,包括数据预处理、模型构建与训练、模型评估、预测脑年龄、辅助诊断与治疗 and 探究生活方式对大脑的影响。

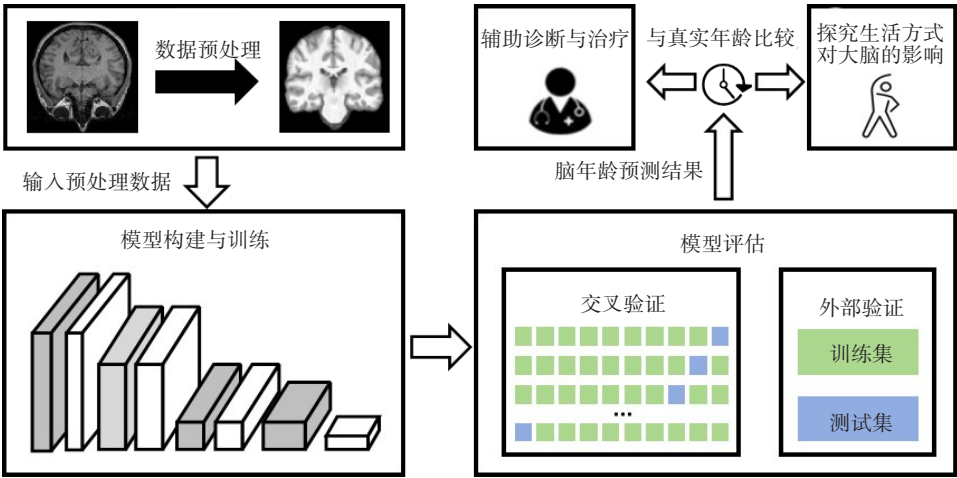


图1 基于深度学习算法的脑年龄预测流程图

Figure 1 Flowchart of brain age prediction using deep learning algorithm

1.2 脑年龄预测模型的评价手段

脑年龄预测任务本质上是回归预测,回归算法的关键目标是从训练样本中学习模式,并使其能有效地推广到未知样本,以提升模型的泛化性能,这种泛化性能通常通过一系列指标来衡量,包括相关系数 r 、决定系数 r^2 、均方根误差(Root Mean Squared Error, RMSE)以及平均绝对误差(Mean Absolute Error, MAE)等。通过这些评价指标能更全面地了解模型在不同方面的表现,进而准确评估其泛化性能,有助于确保模型在面对未知数据时能有效地预测并表现出良好的性能。在使用深度学习进行回归预测的过程中,充分而准确的模型评估是提高模型泛化性能的关键步骤。

2 深度学习在脑年龄预测中的应用

人口老龄化是21世纪社会中重要的问题之一,随着大脑老化,灰质、白质和皮层的厚度都会发生变化,而且大脑老化的轨迹与健康的大脑老化平均轨迹的偏离程度与患神经精神疾病的风险密切相关。脑年龄的概念最近被用于研究神经退行性疾病,如实现阿尔茨海默病的早期诊断,因此研究如何预测老年人的患病风险是很重要的,研究者使用神经影像数据建立大脑老化模型,模型中的预测年龄与实际年龄之间的差异称为“脑年龄差”或“脑龄差”^[17],正的脑年龄差距反映大脑处于加速衰老的状态,负的脑年龄差距则意味着大脑处于减缓衰老或者正常衰老的状态,准确预测出患者脑年龄差距有助于量化疾病异质性,从而提高疾病风险筛查的效率。

近年来,关于脑年龄预测的综述性研究不断涌现。Sajedi等^[18]参考2010年至2018年近40篇文献,简要讨论脑年龄预测领域的深度学习模型,重点关注 T_1 加权MRI图像的预处理方法、特征提取技术和回归算法。Mishra等^[19]参考2010年至2021年的84篇文献,重点探讨不同的脑成像方式、特征提取和减少方法、回归算法、偏差调整方法以及脑年龄预测在临床应用中的意义。另外,Tanveer等^[13]参考2017年至2022年的35篇文献,聚焦于脑年龄预测领域所采用的深度学习架构以及未来研究方向。本研究则总结了2019年以来脑年龄预测领域深度学习算法的最新研究进展(表1)^[20-42]。

2.1 模型改进

通过优化网络结构能充分融合先前经验和性能启示,从而加速深度学习模型在特定任务上的创新和适应。Peng等^[28]基于VGGNet^[43]设计一种“简单全卷积神经网络”(Simple Fully Convolutional Network, SFCN),相比其他流行的深度网络,SFCN具有更少

的参数数量。该网络应用在UK Biobank数据集($n=14\,503$)上进行脑年龄预测,取得了2.14年的MAE,结果显示即使在较小的训练集规模下,SFCN的预测效果仍优于传统回归模型。此外,在脑年龄预测和性别分类任务中,SFCN展现出比没有完全连接层的轻量级架构更少的过拟合和更好的性能;He等^[35]参考Peng等^[28]设计的SFCN,提出一种包含两个部分的神经网络:一部分是用于提取深度特征的SFCN,另一部分是用于关系回归的Transformer,该模型在Human Connectome Project Lifespan Studies的数据集上进行验证,取得2.38年的MAE;Hahn等^[38]设计一个具有不确定性的、可共享的和透明的蒙特卡罗暂退复合分位数回归(MCCQR)神经网络,MCCQR网络在高维神经成像数据中提供稳健的、无分布的不确定性量化,相较于现有模型实现更低的误差(MAE=2.95),此外还具有检测异常大脑老化的能力;Bashyam等^[25]提出基于Inception-Resnet-v2框架构建的DeepBrainNet,Inception-Resnet-v2结合跳过连接和初始模块,在许多复杂的成像任务上表现十分优异,因此,DeepBrainNet在脑年龄预测的实验中与其他常见架构相比获得较高的预测精度(MAE=3.70)。

引入注意力机制的优势在于其能有效提高模型对关键信息的关注度,使其在处理输入数据时能更集中地关注对任务影响较大的部分。He等^[39]提出Global-Local Transformer网络,包括一个从整个输入图像中提取全局上下文信息的全局路径和一个从局部块中提取局部细粒度细节的局部路径,其中,全局路径和局部路径都使用VGGNet^[43]作为主干从输入图像中提取深度特征,最后通过注意力机制将来自局部块的细粒度信息与全局上下文信息融合以预测脑年龄,最终该模型取得2.70的MAE;Zhang等^[41]在设计网络时通过引入注意力机制设计AFA-Enhanced 3D-CNN,该网络集成解剖特征和深度卷积特征,利用解剖特征注意力模块来有效捕获显著的解剖特征,最终该模型在8个公开数据集($n=2\,501$)上优于多种广泛使用的模型(MAE=2.20)。

相较于从零开始训练的模型,迁移学习方法能更好地适应不同站点的数据特征,从而提高模型的泛化能力和预测准确性。Dular等^[26]和Ren等^[36]将迁移学习应用于CNN,结果表明在脑年龄预测中使用迁移学习的模型效果优于从零开始训练的模型。此外,Dular等^[26]在多站点数据集上训练和验证4种CNN模型并进行3种迁移学习方法的比较,结果表明偏差校正和领域适应在所有测试模型上表现相当,且都优于完全迁移学习。

表 1 深度学习算法在脑年龄预测中的最新研究进展
Table 1 Recent studies on deep learning algorithms for brain age prediction

年份	参考文献	数据来源	样本量	模态	模型框架	年龄范围/岁	MAE/年	其他指标
2019	Amoroso 等 ^[20]	ABIDE, BNU, ICBM, IXI, ADNI	484	T ₁	CNN	7~80	4.70	RMSE=6.2±1.1
2019	Ueda 等 ^[21]	Aoba Brain Imaging Project, Tsurugaya Project	1 101	T ₁	3D CNN	20~80	3.67	RMSE=4.71 r=0.96
2019	Jonsson 等 ^[22]	UK Biobank, IXI, Icelandic Dataset	1 264	T ₁ , GM, WM, Jacobian	3D ResNet	18~75	3.99	r=0.810
2019	Jiang 等 ^[23]	ABIDE, BNU, ICBM, IXI, ADNI	1 454	T ₁	VGGNet	18~90	5.55	-
2020	Kolbeinsson 等 ^[24]	UK Biobank	21 382	T ₁	3D ResNet	40~69	2.87	-
2020	Bashyam 等 ^[25]	LifespanCN	14 468	T ₁	DeepBrainNet	3~95	3.70	r=0.978
2021	Dular 等 ^[26]	Multi-site Dataset	2 543	T ₁	Transfer Learning based on CNN	18~96	3.3	r=0.91
2021	Bellantuono 等 ^[27]	ABIDE	1 016	T ₁	3D CNN	7~64	2.19±0.03	RMSE=2.91±0.03
2021	Peng 等 ^[28]	UK Biobank	14 503	T ₁	SFCN	44~80	2.14	-
2021	Kuo 等 ^[29]	PAC-2019	2 640	T ₁	Ensemble of ResNet	17~90	3.33	-
2021	Armanious 等 ^[30]	OASIS-3	675	T ₁	Age-Net	48~97	1.96	RMSE=3.21 r=0.983
2021	Cheng 等 ^[31]	OASIS, ADNI-1, PAC-2019	6 586	T ₁ , Sex	Two-Stage-Age-Network	17~98	2.43	r=0.985
2021	Mouches 等 ^[32]	SHIP	2 074	T ₁ , Angiography MR data	SFCN	21~81	3.85±2.9	-
2022	Lee 等 ^[33]	MAYO Dataset	4 127	T ₁	3D Modified DenseNet	20~98	4.20±0.22	-
2022	Hofmann 等 ^[34]	Private data	2 637	T ₁	Ensemble of CNN	18~82	3.37	-
2022	He 等 ^[35]	Human Connectome Project Lifespan Studies	6 049	T ₁	Ensemble of SFCN and Transformer	0~97	2.38	-
2022	Ren 等 ^[36]	Shenzhen University General Hospital	93	T ₁ , Blood Parameters	CNN and Bilinear Fusion Model	50~85	3.96	r=0.76
2022	Poloni 等 ^[37]	NAC, IXI and ADNI	1 554	T ₁	Efficient Net B0	20~80	3.31	RMSE=4.65
2022	Hahn 等 ^[38]	German National Cohort	10 691	T ₁	MCCQR Neural Network	18~86	2.95±0.16	-
2022	He 等 ^[39]	BGSP, OASIS-3, NIH-PD, ABIDE-I, IXI, DLBS, CMI, CoRR	8 379	T ₁	Global-Local Transformer	0~97	2.70	r=0.985 3
2023	Zhang 等 ^[40]	UK Biobank, OASIS, ABIDE	14 357	T ₁	3D MSDNet	6~97	3.88	-
2024	Zhang 等 ^[41]	1000FCP, ADNI, DLBS, IXI, NRTIC, OASIS, PPMI, SALD	2 501	T ₁	AFA-Enhanced 3D CNN	20~94	2.20	RMSE=3.26
2024	Wu 等 ^[42]	1000FCP, IXI, ADNI, OASIS	3 297	T ₁	CNN	7~97	2.218±1.801	r=0.969

ABIDE: 自闭症脑成像数据平台;BNU: 北京师范大学;ICBM: 国际脑映射联合会;IXI: 图像信息提取;ADNI: 阿尔茨海默病神经成像倡议;T₁: T₁加权 MRI 图像;SFCN: 简单全卷积神经网络;PAC-2019: 全国并行应用挑战赛;OASIS: 开放获取成像研究系列;MAYO Dataset: 梅奥肺项目;SHIP: 波美拉尼亚健康研究;NAC: 神经影像分析中心;MCCQR: 蒙特卡罗暂退复合分位数回归;BGSP: 脑基因组学超级结构项目;NIH-PD: 帕金森病|美国国立卫生研究院;DLBS: 达拉斯寿命研究项目;CMI: 儿童心理研究所;CoRR: 可靠性和再现性联合会;1000FCP: 1000 个功能连接组项目;NITRC: 神经影像学信息学工具与资源交换所;PPMI: 帕金森病症状标志物数据集;SALD: 西南大学成年人毕生发展影像数据库;AFA-Enhanced: 解剖特征注意力增强

2.2 多模态数据分析

迄今为止,脑年龄预测方法主要依赖于 T₁ 加权

MRI 图像,然而,这种单一模态的选择局限了对脑器官结构性萎缩的全面揭示,深度学习模型以其模块

化和高度灵活的设计特性而著称,因此更自然地倾向于整合来自不同领域的多模态信息。Mouches等^[32]认为不同成像模式可以提供互补信息,因此提出一种多模态成像的脑年龄预测框架,利用 T_1 加权MRI和血管造影数据集进行脑年龄预测,结果表明结合 T_1 加权MRI图像和血管造影MRI数据同时作为模型的输入能显著提高脑年龄预测的准确性(MAE=3.85);同样,Ren等^[36]构建了一个基于 T_1 加权MRI图像和血液参数两种模态的模型,将 T_1 加权MRI与5种血液生化指标和9种痴呆相关生物标志物相结合构建双线性融合模型,结果取得了3.96的MAE;Jonsson等^[22]提出将 T_1 加权MRI图像、脑白质、脑灰质和雅可比图作为模型的输入进行脑年龄预测,结果取得了3.99的MAE;Cheng等^[31]提出采用两级级联体系结构的Two-Stage-Age-Network,将 T_1 加权MRI图像和性别标签作为输入,在脑年龄预测时取得了2.43的MAE。以上研究结果表明多模态数据作为输入可以显著提高脑年龄预测的准确性。

2.3 可解释性研究

通常情况下,由于缺乏推断过程来明确模型输出值与给定输入中的哪些组件相关,深度学习模型被认为是“黑盒子”。在对复杂数据进行建模时,算法透明模型(如决策树)的性能通常落后于高参数的深度神经网络所能实现的性能,为满足对训练好的模型进行解释、理解输入对输出的影响的需求,近些年在脑年龄预测领域涌现了不少可解释性研究,这些研究旨在使深度学习模型更具可解释性,使研究人员能更清晰地理解模型的决策过程。

Bellantuono等^[27]引入的人脑结构连接模型为理解大脑内衰老模式提供了新的见解,并提供了关于显示随着衰老而变化的解剖区域的特定信息,结果表明小叶下核外白质和丘脑的5186体素和1702体素在衰老过程中起着核心作用;Mouches等^[32]提出使用多模态成像进行脑年龄预测,结果发现具有最强预测性的脑区包括外侧沟、第四脑室和杏仁核,而对预测贡献最大的脑动脉包括基底动脉、大脑中动脉M2段和左大脑后动脉;Hofmann等^[34]将集成CNN与分层关联传播相结合,从而捕捉小尺度和大尺度的衰老变化,这些变化揭示了脑室和蛛网膜下腔的严重扩大、白质病变和整个大脑出现的萎缩。与预期老化的偏差反映了心血管风险因素,加速老化在额叶更为明显。He等^[39]提出的Global-Local Transformer提供了区域信息,能判断出哪些局部块对脑年龄预测最为关键,并从受试者级别和群体级别对MAE最低的局部块进行可视觉解释。

3 总结与展望

本研究重点介绍了深度学习算法在脑年龄预测领域的研究进展,为神经科学领域提供有价值的信息,尤其是针对精神障碍和神经精神疾病的脑结构和功能变化的研究。通过与正常脑年龄进行比较,可以辨别与这些疾病相关的特征,为早期诊断和治疗提供指导。然而,在对以上的文献进行深入回顾后发现脑年龄预测研究仍存在一些不足之处:(1)集成深度学习架构的建立方法。为提高预测的准确性,当前的主要策略是通过采用多样性手段,如装袋(Bagging)等,来建立集成深度学习模型。尽管这些方法在一定程度上取得成功,但在这一特定应用中,其他潜在的方法,如负相关学习,尚未充分受到关注和探索。负相关学习作为一种潜在的集成方法,有望通过引入多样性和降低模型间的相关性,进一步提升脑年龄预测的性能。因此,对于其他集成策略的更深入研究将有助于推动模型性能的进一步提升,增强模型的鲁棒性和泛化能力。(2)缺乏统一指标的基准测试。目前,脑年龄预测领域迫切需要建立一套各类深度学习方法的统一基准测试体系,这个基准测试应该考虑使用广泛接受的性能指标、一致的评估协议,并覆盖多个数据集,以确保结果的可靠性和可复现性。建立脑年龄预测方法之间的统一基准测试不仅有助于形成对先进深度学习模型的共识,而且有助于激发模型的多方面改进,这种改进包括提高预测准确性、增强可信度以及优化训练和推理效率,方便研究者可以更全面、公正地评估不同深度学习模型在脑年龄预测中的性能。

总的来说,通过预测个体的脑年龄,医疗专业人员可以制定个性化的健康计划和干预措施,提供更准确、有效的医疗服务。未来的脑年龄预测研究将继续探索优化算法和方法,以解决神经科学中的多样问题,推动神经疾病的诊疗朝着更智能化、更个性化的方向发展,为个体化治疗提供更准确的支持。

【参考文献】

- [1] Franke K, Ziegler G, Klöppel S, et al. Estimating the age of healthy subjects from T_1 -weighted MRI scans using kernel methods: exploring the influence of various parameters[J]. Neuroimage, 2010, 50(3): 883-892.
- [2] Cole JH, Franke K. Predicting age using neuroimaging: innovative brain ageing biomarkers[J]. Trends Neurosci, 2017, 40(12): 681-690.
- [3] Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging[J]. Annu Rev Neurosci, 2006, 29: 449-476.
- [4] Chen XY, Zhou J, Ke PF, et al. Classification of schizophrenia patients using a graph convolutional network: a combined functional MRI and connectomics analysis[J]. Biomed Signal Process Control, 2023, 80, Part 1: 104293.
- [5] Zang JY, Huang YY, Kong LY, et al. Effects of brain atlases and

- machine learning methods on the discrimination of schizophrenia patients: a multimodal MRI study [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 697168.
- [6] Ke PF, Xiong DS, Li JH, et al. An integrated machine learning framework for a discriminative analysis of schizophrenia using multi-biological data[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14636.
- [7] Huang JY, Ke PF, Chen XY, et al. Multimodal magnetic resonance imaging reveals aberrant brain age trajectory during youth in schizophrenia patients[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 823502.
- [8] 黄家源, 吴凯, 熊冬生, 等. 回归算法在神经精神疾病辅助诊断中的应用[J]. *生物医学工程研究*, 2023, 42(1): 100-106.
- Huang JY, Wu K, Xiong DS, et al. Application of regression algorithm in the auxiliary diagnosis of neuropsychiatric diseases[J]. *Journal of Biomedical Engineering Research*, 2023, 42(1): 100-106.
- [9] Konukoglu E, Glocker B, Zikic D, et al. Neighbourhood approximation using randomized forests[J]. *Med Image Anal*, 2013, 17(7): 790-804.
- [10] Valizadeh SA, Hänggi J, Mérillat S, et al. Age prediction on the basis of brain anatomical measures[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(2): 997-1008.
- [11] Dunlop K, Victoria LW, Downar J, et al. Accelerated brain aging predicts impulsivity and symptom severity in depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(5): 911-919.
- [12] Zhang L, Wang ML, Liu MX, et al. A survey on deep learning for neuroimaging-based brain disorder analysis[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 779.
- [13] Tanveer M, Ganaie MA, Beheshti I, et al. Deep learning for brain age estimation: a systematic review[J]. *Information Fusion*, 2023, 96: 130-143.
- [14] Lecun Y, Bottou L, Bengio Y, et al. Gradient-based learning applied to document recognition[J]. *Proc IEEE*, 1998, 86(11): 2278-2324.
- [15] Huang TW, Chen HT, Fujimoto R, et al. Age estimation from brain MRI images using deep learning[C]//2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017). Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2017: 849-852.
- [16] Cole JH, Poudel RP, Tsagkrasoulis D, et al. Predicting brain age with deep learning from raw imaging data results in a reliable and heritable biomarker[J]. *Neuroimage*, 2017, 163: 115-124.
- [17] Wei R, Xu XL, Duan YY, et al. Brain age gap in neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(1): 31-37.
- [18] Sajedi H, Pardakhti N. Age prediction based on brain MRI image: a survey[J]. *J Med Syst*, 2019, 43(8): 279.
- [19] Mishra S, Beheshti I, Khanna P. A review of neuroimaging-driven brain age estimation for identification of brain disorders and health conditions[J]. *IEEE Rev Biomed Eng*, 2023, 16: 371-385.
- [20] Amoroso N, La Rocca M, Bellantuono L, et al. Deep learning and multiplex networks for accurate modeling of brain age[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 115.
- [21] Ueda M, Ito K, Wu K, et al. An age estimation method using 3D-CNN from brain MRI images[C]//2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019). Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2019: 380-383.
- [22] Jonsson BA, Bjornsdottir G, Thorgeirsson TE, et al. Brain age prediction using deep learning uncovers associated sequence variants [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5409.
- [23] Jiang HT, Lu N, Chen KW, et al. Predicting brain age of healthy adults based on structural MRI parcellation using convolutional neural networks[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1346.
- [24] Kolbeinsson A, Filippi S, Panagakis Y, et al. Accelerated MRI-predicted brain ageing and its associations with cardiometabolic and brain disorders[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19940.
- [25] Bashyam VM, Erus G, Doshi J, et al. MRI signatures of brain age and disease over the lifespan based on a deep brain network and 14 468 individuals worldwide[J]. *Brain*, 2020, 143(7): 2312-2324.
- [26] Dular L, Špiclin Ž. Improving across dataset brain age predictions using transfer learning[C]//Predictive Intelligence in Medicine. Cham: Springer International Publishing, 2021: 243-254.
- [27] Bellantuono L, Marzano L, La Rocca M, et al. Predicting brain age with complex networks: from adolescence to adulthood [J]. *Neuroimage*, 2021, 225: 117458.
- [28] Peng H, Gong WK, Beckmann CF, et al. Accurate brain age prediction with lightweight deep neural networks[J]. *Med Image Anal*, 2021, 68: 101871.
- [29] Kuo CY, Tai TM, Lee PL, et al. Improving individual brain age prediction using an ensemble deep learning framework [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 626677.
- [30] Armanious K, Abdulatif S, Shi WB, et al. Age-net: an MRI-based iterative framework for brain biological age estimation[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2021, 40(7): 1778-1791.
- [31] Cheng J, Liu ZY, Guan H, et al. Brain age estimation from MRI using cascade networks with ranking loss[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2021, 40(12): 3400-3412.
- [32] Mouches P, Wilms M, Rajashekar D, et al. Unifying brain age prediction and age-conditioned template generation with a deterministic autoencoder[C]//Proceedings of the Fourth Conference on Medical Imaging with Deep Learning. Chia Laguna Resort, Sardinia, Italy: PMLR, 2021: 497-506.
- [33] Lee J, Burkett BJ, Min HK, et al. Deep learning-based brain age prediction in normal aging and dementia[J]. *Nat Aging*, 2022, 2(5): 412-424.
- [34] Hofmann SM, Beyer F, Lapuschkin S, et al. Towards the interpretability of deep learning models for multi-modal neuroimaging: finding structural changes of the ageing brain [J]. *Neuroimage*, 2022, 261: 119504.
- [35] He S, Feng YF, Grant PE, et al. Deep relation learning for regression and its application to brain age estimation [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2022, 41(9): 2304-2317.
- [36] Ren BY, Wu YT, Huang LM, et al. Deep transfer learning of structural magnetic resonance imaging fused with blood parameters improves brain age prediction[J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(5): 1640-1656.
- [37] Poloni KM, Ferrari RJ. A deep ensemble hippocampal CNN model for brain age estimation applied to Alzheimer's diagnosis [J]. *Expert Syst Appl*, 2022, 195: 116622.
- [38] Hahn T, Ernsting J, Winter NR, et al. An uncertainty-aware, shareable, and transparent neural network architecture for brain-age modeling[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(1): eabg9471.
- [39] He S, Grant PE, Ou YM. Global-local transformer for brain age estimation[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2022, 41(1): 213-224.
- [40] Zhang B, Zhang SQ, Feng JF, et al. Age-level bias correction in brain age prediction[J]. *Neuroimage Clin*, 2023, 37: 103319.
- [41] Zhang Y, Xie R, Beheshti I, et al. Improving brain age prediction with anatomical feature attention-enhanced 3D-CNN [J]. *Comput Biol Med*, 2024, 169: 107873.
- [42] Wu YT, Chen YQ, Yang Y, et al. Predicting brain age using partition modeling strategy and atlas-based attentional enhancement in the Chinese population[J]. *Cereb Cortex*, 2024, 34(2): bhac030.
- [43] Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition[EB/OL]. (2015-04-10)[2024-12-17]. <https://arxiv.org/abs/1409.1556>.

(编辑:谭斯允)