

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2025.10.006

医学影像物理

基于多模态磁共振成像探讨阿尔茨海默症和轻度认知障碍的功能-结构共变模式

沈逸凡^{1,2}, 宁瑞鹏^{1,2}, 李任任^{3,4}, 潘晨曦^{3,4}, 张卫^{3,4}, 李哲宇^{1,2}, 徐志豪^{1,2}, 余秋蓉^{5,6}, 尹大志^{7,8}, 李云霞^{3,4}, 范明霞^{1,2}
1. 华东师范大学物理与电子科学学院上海市磁共振重点实验室, 上海 200062; 2. 华东师范大学医学磁共振与分子影像技术研究院, 上海 200062; 3. 复旦大学附属浦东医院神经内科, 上海 201399; 4. 同济大学医学院附属同济医院神经内科, 上海 200092; 5. 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科, 上海 200025; 6. 上海交通大学医学院医学技术学院, 上海 200025; 7. 华东师范大学心理与认知科学学院, 上海 200062; 8. 上海市长宁区精神卫生中心, 上海 200335

【摘要】目的:探究阿尔茨海默症(AD)和轻度认知障碍(MCI)的功能-结构共变模式及其与认知功能和日常生活活动能力的关系。**方法:**收集31名AD组患者、48名MCI组患者及34名健康对照者(HC)的静息态功能磁共振成像、T1加权结构像和弥散张量成像数据。利用多模态融合分析(three-way pGICA), 识别静息态功能时序数据、灰质密度图和各向异性分数图(FA)的共变模式并比较组间差异, 进一步分析与蒙特利尔认知评估基础量表(MoCA_B)和日常生活活动能力(ADL)的相关性。**结果:**AD和MCI的功能-结构共变模式表现为: 左侧后突显网络和右侧默认模式网络之间负功能连接增强、双侧背外侧前额叶灰质密度下降及左侧上放射冠FA值降低(相关性 $P<0.001$, FDR校正)。与HC组相比, AD组的共变模式均显著异常($P<0.01$, FDR校正); MCI组仅双侧背外侧前额叶灰质密度显著下降($P<0.05$, FDR校正)。与MCI组相比, AD组左侧上放射冠的FA值显著降低($P<0.05$, FDR校正)。反映共变程度的载荷因子与MoCA_B评分无显著相关, 与ADL评分显著相关($P<0.05$, FDR校正)。**结论:**AD和MCI的功能-结构共变模式与患者日常生活活动能力下降具有一致性。多模态融合分析方法为理解MCI和AD共变演进的脑损伤机制提供了一种新途径。

【关键词】阿尔茨海默症; 轻度认知障碍; 共变模式; 多模态融合; 磁共振成像

【中图分类号】R318; R749.16

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2025)10-1298-08

Exploring function-structure covariant patterns in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment based on multimodal magnetic resonance imaging

SHEN Yifan^{1,2}, NING Ruipeng^{1,2}, LI Renren^{3,4}, PAN Chenxi^{3,4}, ZHANG Wei^{3,4}, LI Zheyu^{1,2}, XU Zhihao^{1,2}, YU Qiorong^{5,6}, YIN Dazhi^{7,8}, LI Yunxia^{3,4}, FAN Mingxia^{1,2}

1. Shanghai Key Laboratory of Magnetic Resonance, School of Physics and Electronic Science, East China Normal University, Shanghai 200062, China; 2. Institute of Magnetic Resonance and Molecular Imaging in Medicine, East China Normal University, Shanghai 200062, China; 3. Department of Neurology, Fudan University Pudong Medical Center, Shanghai 201399, China; 4. Department of Neurology, Tongji Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China; 5. Department of Radiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 6. College of Health Science and Technology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 7. School of Psychology and Cognitive Science, East China Normal University, Shanghai 200062, China; 8. Shanghai Changning Mental Health Center, Shanghai 200335, China

Abstract: Objective To explore function-structure covariant patterns in Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI), and to investigate their associations with cognitive function and activities of daily living. **Methods** Resting-state functional magnetic resonance imaging (MRI), T₁-weighted structural MRI, and diffusion tensor imaging data were collected from 31 AD patients, 48 MCI patients, and 34 healthy controls (HC). A multimodal fusion analysis, namely

【收稿日期】2025-03-21

【基金项目】国家自然科学基金(32271096); 上海市卫健委新兴交叉领域研究专项(2022JC018); 上海市科委科技创新行动计划(22Y11903500); 上海市申康医院发展中心临床科技创新新兴前沿项目(SHDC12021110)

【作者简介】沈逸凡, 硕士研究生, 主要研究方向: 磁共振成像及应用, E-mail: yfshenecnu@outlook.com

【通信作者】范明霞, 博士, 副教授, 研究方向: 磁共振成像及应用, E-mail: mxfan@phy.ecnu.edu.cn

three-way parallel group independent component analysis (three-way pGICA), was used to identify the covariant patterns of resting-state functional MRI temporal data, gray matter density maps, and fractional anisotropy (FA) maps, and the differences between different groups were compared. Furthermore, the associations of covariant patterns with the Montreal Cognitive Assessment-Basic (MoCA_B) Scale scores and Activities of Daily Living Scale scores were analyzed. **Results** The function-structure covariant patterns in AD and MCI were characterized by the enhanced negative functional connectivity between the left posterior salience network and the right default mode network, the decreased gray matter density in the bilateral dorsolateral prefrontal cortex, and the reduced FA values in the left superior corona radiata (correlations: $P<0.001$, FDR corrected). Compared with HC group, AD group showed significant abnormalities in all identified covariant patterns ($P<0.01$, FDR corrected), but MCI group only exhibited a significant decrease in gray matter density in the bilateral dorsolateral prefrontal cortex ($P<0.05$, FDR corrected). Additionally, AD group had significantly lower FA value in the left superior corona radiata than MCI group ($P<0.05$, FDR corrected). The loadings reflecting the degree of covariation were significantly correlated with the Activities of Daily Living Scale scores ($P<0.05$, FDR corrected) but not with MoCA_B Scale scores. **Conclusion** The function-structure covariant patterns in AD and MCI are consistent with the declines in activities of daily living. The multimodal fusion analysis (three-way pGICA) provides a novel approach to understand the brain damage mechanisms underlying the covariant evolution of MCI and AD.

Keywords: Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; covariant pattern; multimodal fusion; magnetic resonance imaging

前言

阿尔茨海默症 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种老年期常见的中枢神经系统退行性疾病, 以进行性认知功能衰退与日常生活活动能力下降为主要临床表现^[1]。轻度认知障碍 (Mild Cognitive Impairment, MCI) 被认为是介于正常衰老与 AD 之间, 主要表现为客观认知能力测试结果异常^[2]。作为 MCI 和 AD 神经影像学检查的常用技术, 磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 已经被用于观测 MCI 和 AD 患者中大脑灰质结构、白质结构和静息态功能网络活动的改变^[3]。然而, 不同 MRI 模态之间的关联信息可以反映 MCI 和 AD 患者大脑灰质结构萎缩、白质完整性下降和功能网络活动异常之间共变演进的脑损伤机制, 这种多模态的共变模式往往难以从单一模态的研究中得到揭示^[4]。

多模态融合技术可整合不同模态所提供的特征信息, 充分挖掘模态之间的内在关联, 为研究 AD 和 MCI 功能-结构共变模式提供了新方法^[5]。既往有关静息态功能 MRI (resting-state functional MRI, rs-fMRI) 的多模态融合技术往往采用具有生理学意义指标, 如低频振幅^[6]。然而这类指标将包含时间和空间维度的 rs-fMRI 数据简化成只有空间维度的影像学特征, 忽略了时间动态信息, 无法在共变模式中揭示灰质结构与白质完整性对于静息态功能网络变异性的影响^[7]。近期 Qi 等^[8]提出了一种多模态融合方法 (three-way parallel group independent component analysis, three-way pGICA), 直接使用预处理后的 rs-fMRI 数据并充分利用其时间动态信息, 以此在多

个模态中识别一组协同共变的独立成分 (Independent Component, IC), 进而得到功能-结构共变模式。Qi 等^[8]率先应用该方法发现了与精神分裂症相关的功能-结构共变模式并在另一个独立数据集中验证了该结果, 这表明“模式并在另一 pGICA”方法在提取脑疾病功能-结构共变模式中具有巨大潜力, 有可能在检测协变的多模态成像标志物方面和进一步揭示 AD 病变机制中具有较大的应用前景。

本研究拟利用“tree-way pGICA”多模态融合方法分析 AD 和 MCI 的功能-结构共变模式及其与认知功能和日常生活活动能力的关系。笔者推测: (1) 反映功能-结构共变程度的载荷因子 (loading) 存在组间差异, 可能区分 AD、MCI 及健康对照组; (2) 载荷因子与患者认知功能评分和日常生活活动能力评分可能具有相关性。本研究拟揭示 AD 和 MCI 的功能-结构共变模式, 以期深入理解 MCI 和 AD 共变演进的神经过行性病变机制。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本研究得到同济大学医学院附属同济医院伦理委员会 (伦理编号 K-2017-003-XZ-190130) 和华东师范大学伦理委员会 (伦理编号 HR 383-2020) 批准。本研究的所有受试者 (中国人, 年龄 57~87 岁, 右利手) 均为 2017 年 9 月~2021 年 1 月期间在同济大学医学院附属同济医院神经内科就诊的患者。本研究所有试验程序均遵守《赫尔辛基宣言》, 全体受试者在

完整了解试验程序后签署知情同意。

所有受试者由同济大学医学院附属同济医院神经内科医生招募入组,分为健康对照(Healthy controls, HC)组、MCI患者组和AD患者组,并测评蒙特利尔认知评估基础量表(Montreal Cognitive basic Assessment, MoCA_B)和日常生活活动能力量表(Activities of Daily Living Scale, ADL)^[9]。HC组纳入标准:①无神经系统疾病及认知损害;②无糖尿病等代谢疾病,精神状态良好;③MoCA_B≥26分,ADL≤16分。MCI组纳入标准:①小学及以下MoCA_B≤19分,中学MoCA_B≤22分,本科及以上MoCA_B≤24分;②临床痴呆症评定量表为0.5;③至少两个认知领域受损或者ADL中至少2项≥3分。AD组纳入标准:①符合痴呆诊断标准;②表现为遗忘综合征(学习或记忆下降)或者非遗忘综合征(执行功能或视空间受损);③伴有认知受损病史。参加本研究的所有受试者都符合以下要求:①无神经系统或精神疾病史;②无药物滥用;③无严重躯体疾病;④无MRI禁忌。

1.2 磁共振数据采集

所有受试者的MRI数据在华东师范大学的Siemens 3.0T MRI扫描仪采集。采取仰卧位扫描,放上辅助垫减少头动,佩戴耳塞降低噪音,嘱咐受试者闭眼,保持清醒,不要想任何事情。具体扫描序列及参数如下:T1加权结构MRI(structural MRI, sMRI), TR 2 530 ms, TE 2.98 ms, 视野224 mm×256 mm, 体素1 mm×1 mm×1 mm, 层数192, 层厚1 mm, 扫描时间5 min 58 s;静息态功能MRI(rs-fMRI), TR 500 ms, TE 30 ms, 视野224 mm×224 mm, 体素3.5 mm×3.5 mm×3.5 mm, 层数35, 层厚3.5 mm, 扫描时间8 min, 共960个时间点;弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI), TR 2 400 ms, TE 71 ms, 视野224 mm×224 mm, 体素2 mm×2 mm×2 mm, 层数76, 层厚2 mm, 梯度0 s/mm²、1 000 s/mm²和2000 s/mm², 梯度方向128, 扫描时间5 min 44 s。

1.3 数据处理

1.3.1 数据预处理流程 采用DPABI(<https://rfmri.org/DPABI>)软件包进行sMRI和rs-fMRI预处理,并采用PANDA1.3.1(<https://www.nitrc.org/projects/panda>)进行DTI预处理。sMRI包括:格式转换、配准、组织分割、平滑,获得每位受试者在标准空间的灰质密度值(Gray Matter Density, GMD)图。rs-fMRI包括:格式转换、去除前10个时间点、时间层校正、场图(fieldmap)校正、头动校正、配准、平滑,获得每位受试者在标准空间的rs-fMRI时序数据。在头动校正

中剔除平移参数大于±3 mm或旋转参数大于±3°的受试者数据。DTI包含:格式转换、去除颅骨与非脑部分、涡流校正、计算各向异性分数(Fractional Anisotropy, FA)、空间标准化,获得每位受试者在标准空间的FA值图。

1.3.2 多模态数据融合分析 基于Fusion ICA Toolbox(FIT, <http://trendscenter.org/software/fit>)软件包的three-way pGICA方法进行多模态数据融合分析。计算组平均灰质密度值图,设置阈值>0.3并二值化后作为灰质密度值图组水平mask,重采样为3 mm后作为rs-fMRI组水平mask,FA值图组水平mask采用二值化后的rICBM_DTI_81白质模板Three-way pGICA融合分析中输入每位受试者预处理后的GMD值图、FA值图和rs-fMRI时序数据,个体水平独立成分(subject-level IC)数量设置为80,组水平独立成分(group-level IC)数量设置为20,获得个体间灰质结构协变独立成分(GMD IC)和白质结构协变独立成分(FA IC),以及个体间rs-fMRI脑功能网络独立成分(rs-fMRI IC)^[10]。通过反向重建计算3个模态组水平独立成分在个体上的载荷因子/loading),进一步计算模态之间载荷因子相关性最大的一组组水平独立成分,生成GMD IC、FA IC和rs-fMRI IC的三模态共变模式。共变模式可视化阈值设置为|Z|≥2.4且体素数≥300,以解剖学自动标记(Anatomical Automatic Labeling, AAL)脑图谱模板识别rs-fMRI IC和GMD IC的脑区详细信息,以GIFT软件(<http://icatb.sourceforge.net/>)自带脑网络模板识别与rs-fMRI独立成分最匹配的脑功能网络,以rICBM_DTI_81白质脑图谱模板识别FA IC的脑区详细信息。

1.3.3 统计学分析 采用SPSS 24.0统计学软件对AD组、MCI组和HC组3组被试的人口学信息、MoCA_B评分、ADL评分和共变模式的载荷因子进行分析。计数资料(性别)采用卡方检验(χ^2)。采用单样K-S检验对计量资料进行正态分布检验。符合正态分布($P<0.05$)的计量资料采用均值±标准差表示,采用单因素方差分析进行3组间比较,差异具有统计学意义($P<0.05$, FDR校正)进行事后检验。对于不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位距)表示,采用非参数K-W检验进行3组间比较,差异具有统计学意义($P<0.05$, FDR校正)进行事后检验。利用Pearson相关性分析分别计算共变模式中GMD值图、FA值图和rs-fMRI时序数据的载荷因子两两之间相关性,以及AD组和MCI组三模态的载荷因子与MoCA_B评分和ADL评分的相关性,以 $P<0.05$ (FDR校正)表示存在显著性相关。

2 结果

2.1 人口学信息分析

根据筛选入组标准、排除标准以及排除异常MRI数据,本研究共纳入113名受试者,包括31名AD组受试者、48名MCI组受试者和34名HC组受试者。AD组、MCI组和HC组年龄、性别以及受教育程度均无显著差异($P>0.05$),MoCA_B评分和ADL评

分差异具有统计学意义($P<0.001$, FDR 校正)。MoCA_B评分组间事后检验结果存在显著差异($P<0.001$, FDR 校正),AD组<MCI组<HC组;对于ADL评分事后检验结果显示:AD组与MCI组、AD组与HC组之间存在显著差异($P<0.001$, FDR 校正),MCI组与HC组之间无显著差异($P>0.05$)。人口学信息见表1。

表1 人口学统计资料的组间比较
Table 1 Comparison of demographic statistics between different groups

人口学信息	AD组(n=31)	MCI组(n=48)	HC组(n=34)	P值	事后检验P值		
					AD vs HC	AD vs MCI	MCI vs HC
年龄/岁	75.61±7.94	74.88±6.14	72.88(4.00)	0.585	-	-	-
性别(男/女)	16/15	25/23	17/17	0.559	-	-	-
受教育程度/年	10.45(6.00)	10.83(5.25)	12.24(7.00)	0.077	-	-	-
MoCA_B/分	9.06(5.00)	16.33±3.04	24.03(5.50)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ADL/分	23.58(4.00)	15.98(3.00)	15.03(2.00)	<0.001	<0.001	<0.001	0.187

AD:阿尔茨海默症;MCI:轻度认知障碍;HC:健康对照组;MoCA_B:蒙特利尔认知评估基础量表;
ADL:日常生活活动能力

2.2 功能-结构共变模式

AD和MCI的功能-结构共变模式包括3个模式的独立成分:静息态功能磁共振时序数据第16独立成分(rs-fMRI IC16),灰度密度值图第2独立成分(GMD IC2)和FA值图第1独立成分(FA IC1),如图1所示。Rs-fMRI IC16主要包含以左侧顶下小叶为Z分数峰值点的后突显网络和以右侧角回为Z分数峰值点的默认模式网络,左侧后突显网络的Z分数为正

值,右侧默认模式网络的Z分数为负值,因此该独立成分表示左侧后突显网络和右侧默认模式网络之间负功能连接成分。GMD IC2的Z分数为负值,主要位于双侧背外侧前额叶,包括双侧岛盖部额下回、双侧三角部额下回和左侧额中回。FA IC1的Z分数为正值,主要位于左侧上放射冠,以及部分涉及左侧前放射冠。3模态的关键脑区详列于表2。

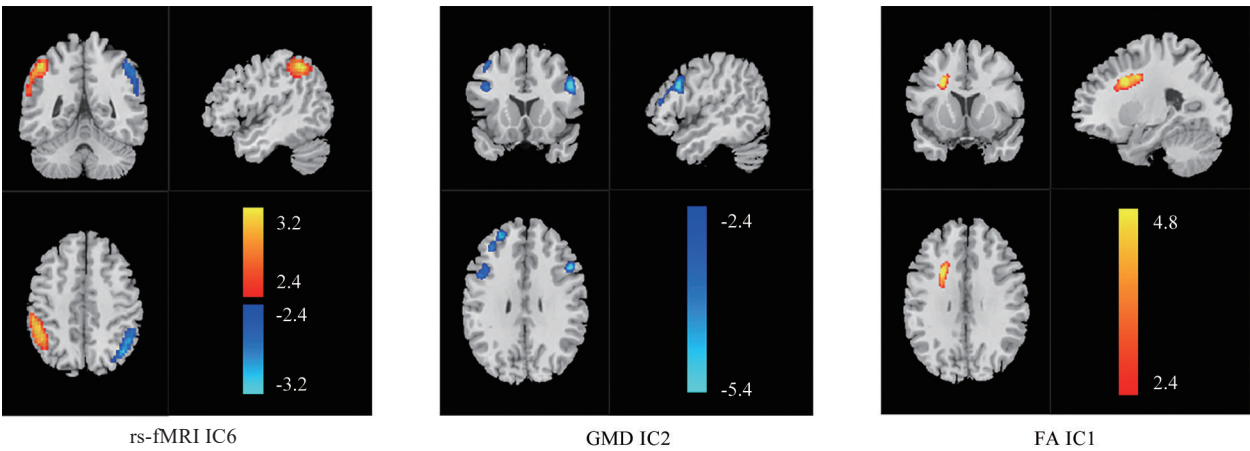


图1 AD和MCI的功能-结构共变模式3模态脑区示意图
Figure 1 Three-modal brain maps of the function-structure covariant pattern in AD and MCI

表2 功能-结构共变模式3模态脑区
Table 2 Brain regions of the three-modalities in function-structure covariant pattern

模态	脑区	体积/mm ³	Z分数峰值(坐标)
rs-fMRI IC16	左半球		
	顶下小叶	7 074	3.19 (-57, -30, 39)
	缘上回	3 186	
	中央后回	972	
	右半球		
	角回	4 968	-3.16 (42, -66, 39)
GMD IC2	颞中回	2 430	
	额中回	945	
	左半球		
	中央前回	1 025	-4.91 (-25.5, 49.5, 28.5)
	三角部额下回	248	
	背外侧额上回	205	
FA IC1	右半球		
	岛盖部额下回	204	-5.32 (49.5, 18, 30)
	三角部额下回	277	
FA IC1	左半球		
	上放射冠	202	4.72 (-24, 12, 32)
	前放射冠	1 860	

rs-fMRI IC16: 静息态功能磁共振时序数据第16独立成分; GMD IC2: 灰度密度值图第2独立成分; FA IC1: FA值图第1独立成分

该共变模式两两模态的载荷因子之间均显著相关, 如图2所示, 具体如下: rs-fMRI IC16与GMD IC2 ($r=0.576, P<0.001$, FDR校正), rs-fMRI IC16与

FA IC1($r=-0.429, P<0.001$, FDR校正), GMD IC2与FA IC1($r=-0.762, P<0.001$, FDR校正)。载荷因子反映了功能-结构共变程度。3模态载荷因子的组间差异均显著(rs-fMRI IC16: $F=9.566, P=0.008$; FA IC1: $F=10.571, P=0.005$; GMD IC2: $F=13.528, P=0.001$; FDR校正), 如图3所示。结合每个成分的Z分数正负值, 事后两两比较分析结果如下: 与HC组相比, AD组在rs-fMRI IC16中的左侧后突显网络和右侧默认模式网络之间负功能连接显著增强($P=0.002$, FDR校正), GMD IC2中的双侧背外侧前额叶灰质密度显著下降($P<0.001$, FDR校正), FA IC1中的左侧上放射冠FA值显著降低($P=0.001$, FDR校正)。与MCI组相比, AD组的左侧上放射冠的FA值显著降低($P=0.046$, FDR校正), 双侧背外侧前额叶的灰质密度以及左侧后突显网络和右侧默认模式网络之间负功能连接与MCI组的差异均无统计学意义(前者 $P=0.077$, 后者 $P=0.055$)。与HC组相比, MCI组的双侧背外侧前额叶灰质密度显著下降($P=0.017$, FDR校正), 而左侧上放射冠FA值以及左侧后突显网络和右侧默认模式网络之间负功能连接与HC组的差异均无统计学意义(前者 $P=0.062$, 后者 $P=0.155$)。详见表3。

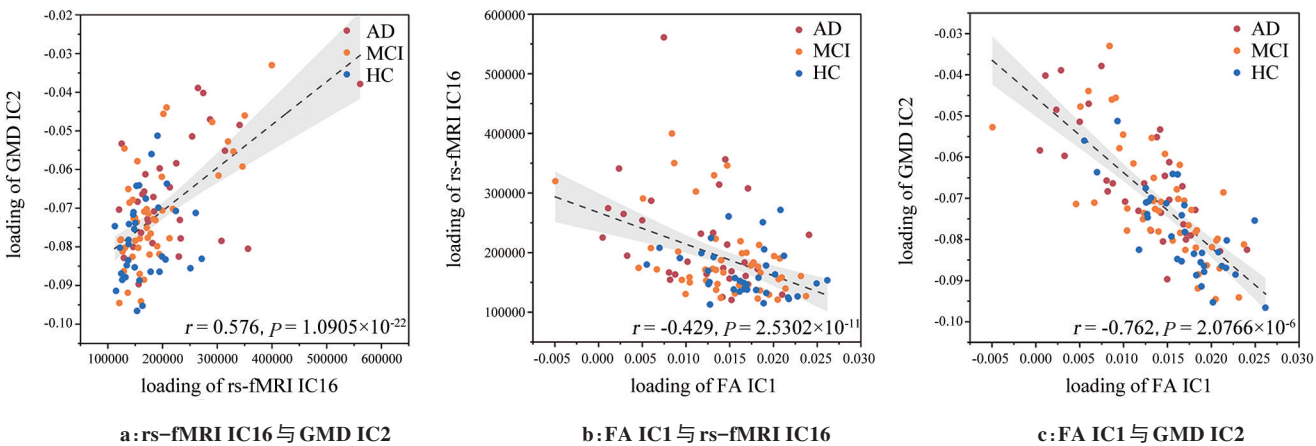


图2 共变模式的两两模态的载荷因子之间的相关性
Figure 2 Correlation between the loadings of pairwise modalities in the covariant pattern

2.3 AD组和MCI组的共变模式载荷因子与MoCA_B和ADL评分的关系

对AD组和MCI组功能-结构共变模式三模态的载荷因子与MoCA_B评分和ADL评分进行相关性分析。AD组和MCI组3模态的载荷因子与MoCA_B评分均无显著相关($P>0.05$), 与ADL评分均显著相关($P<0.05$, FDR校正)。具体地, 在rs-

fMRI IC16中左侧后突显网络和右侧默认模式网络之间负功能连接与ADL评分呈正相关($r=0.311, P=0.005$, FDR校正), GMD IC2中双侧背外侧前额叶灰质密度值与ADL评分呈正相关($r=0.242, P=0.032$, FDR校正), FA IC1中左侧上放射冠FA值与ADL评分呈负相关($r=-0.258, P=0.022$, FDR校正)。详见图4。

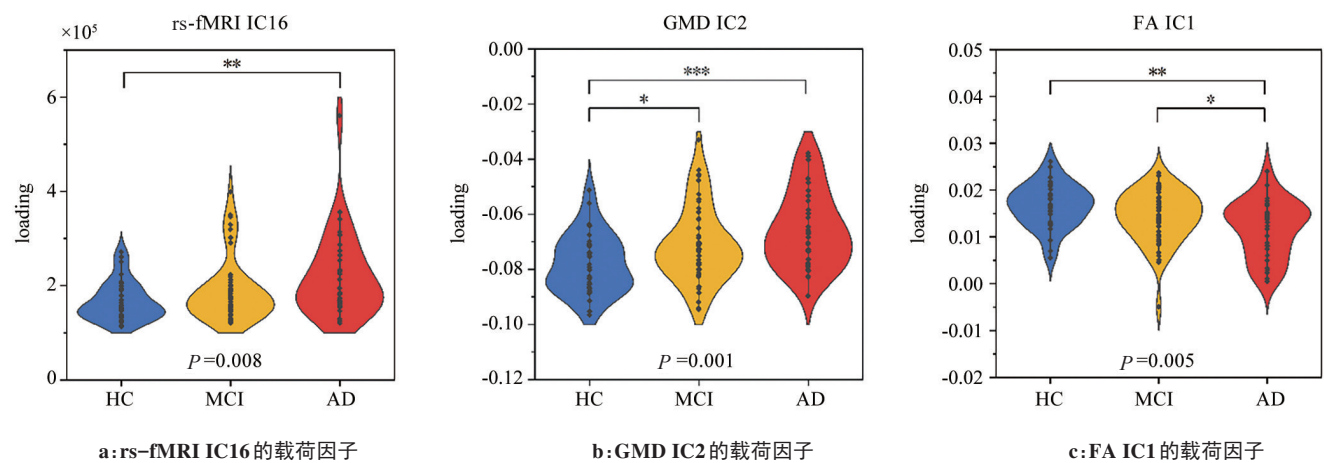


图3 AD组、MCI组和HC组共变模式载荷因子的组间比较

Figure 3 Inter-group comparisons of the covariant pattern loadings among AD group, MCI group, and HC group

表3 功能-结构共变模式的载荷因子的组间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Inter-group comparison of the loadings in the function-structure covariant pattern (*Mean* $\pm$ *SD*)

载荷因子	AD	MCI	HC	P值	事后检验P值		
					AD vs HC	AD vs MCI	MCI vs HC
rs-fMRI IC16 $\times 10^5$	2.21 $\pm$ 0.161	1.89 $\pm$ 0.096 8	1.67 $\pm$ 0.070 4	0.008	0.002	0.055	0.155
GMD IC2 $\times 10^{-2}$	-6.57 $\pm$ 0.249	-7.11 $\pm$ 0.197	-7.80 $\pm$ 0.185	0.001	<0.001	0.077	0.017
FA IC1 $\times 10^{-2}$	1.18 $\pm$ 0.109	1.44 $\pm$ 0.080	1.67 $\pm$ 0.080	0.005	0.001	0.046	0.062

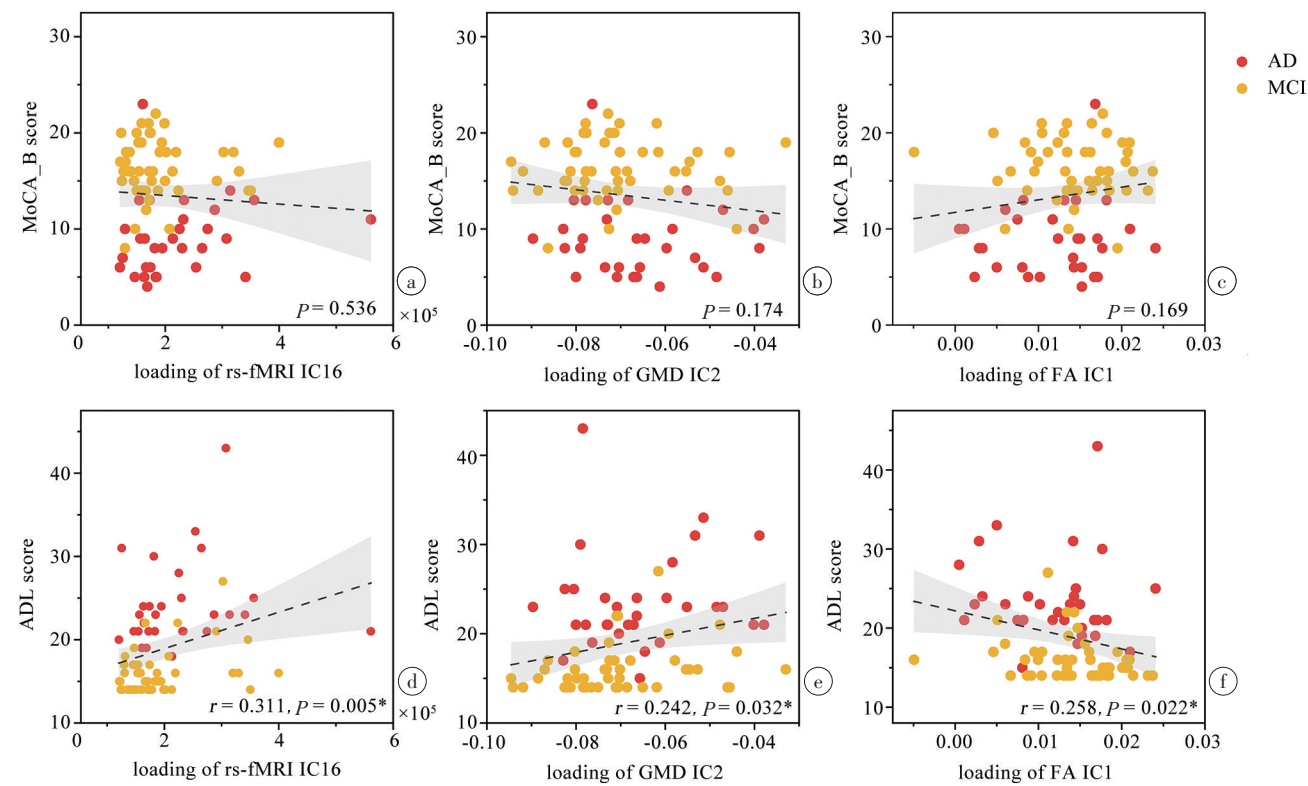


图4 AD组和MCI组共变模式3模态的载荷因子与MoCA_B评分和ADL评分之间的相关性

Figure 4 Correlation between the loadings of the three modalities in the covariant pattern and MoCA_B scores as well as ADL scores in AD group and MCI group

a: 为rs-fMRI IC16的载荷因子与MoCA_B评分的相关性;b: 为GMD IC2的载荷因子与MoCA_B评分的相关性;c: 为FA IC1的载荷因子与MoCA_B评分的相关性;d: 为rs-fMRI IC16的载荷因子与ADL评分的相关性;e: 为GMD IC2的载荷因子与ADL评分的相关性;f: 为FA IC1的载荷因子与ADL评分的相关性

3 讨论

本研究利用“three-way pGICA”对AD和MCI患者的多模态MRI数据融合分析并探讨与认知功能和日常生活活动能力的关系。

本研究发现,AD和MCI的功能-结构共变模式中功能异常涉及左侧后突显网络和右侧默认模式网络之间负功能连接增强。以往单一模态研究一致发现MCI和AD的这两个网络间负功能连接增强^[11],Zhang等^[12]认为该异常可能是一种代偿过程,即通过突显网络和默认模式网络之间功能连接增加以实现大脑网络间的整合平衡。本研究结果显示这种现象仅在AD组与HC组之间存在显著差异,暗示这种代偿过程或许可区分AD组和HC组。而MCI组与这两组之间差异不显著,或许与MCI组内的功能连接改变模式可能不完全一致有关^[13]。未来可以针对后突显网络与默认模式网络的负相关功能连接,进一步对MCI进行细分研究以区分MCI不同阶段可能存在的不同功能连接模式。

功能-结构共变模式中同时显示双侧背外侧前额叶灰质密度下降和左侧上放射冠FA值降低,这种结构损伤现象在以往单模态研究中已有所报道。一项sMRI研究^[14]发现,背外侧前额叶萎缩从MCI阶段持续进展到AD阶段,并影响患者的执行功能和工作记忆^[15]。另一项DTI研究发现MCI和AD的左侧上放射冠白质体积和FA值显著降低^[16]。本研究进一步事后检验结果显示,背外侧前额叶灰质密度显著下降发生在MCI阶段,AD组与MCI组之间差异不显著,而左侧上放射冠FA值显著降低发生在AD阶段,MCI组与HC组之间差异不显著,这一方面暗示共变模式中灰质和白质的结构损伤可用以区分AD患者与健康老年人,另一方面组间差异不显著现象可能与MCI存在不同亚型有关^[17]。考虑到本研究MCI组与HC组之间MoCA_B评分有显著差异而ADL评分无显著差异,笔者推测本研究MCI组中可能同时存在遗忘型和非遗忘型两种不同亚型,故会导致组间差异不显著。以后可以在MCI不同亚型中进一步探究功能-结构共变模式的不同。

本研究利用多模式融合方法有效揭示了AD和MCI相关的大脑灰质结构、白质结构和静息态脑网络功能连接的共同改变,而以往研究只能观测到两个模态的共变模式。例如Ouyang等^[18]和Liang等^[19]通过融合sMRI和DTI数据发现AD连续体中背外侧前额叶灰质萎缩与胼胝体膝部和上纵束中的白质完整性下降协同共变,这在一定程度上解释了白质完整性降低同时影响连接的灰质脑区。本研究结果进

一步证实了这种结构异常与脑网络功能连接异常存在协同共变。此外,Khalilullah等^[20]在仅AD与健康老年人中发现默认模式网络的灰质萎缩与功能异常同步改变,这与笔者的研究结果不一致,可能与不同研究的AD样本对象选择不同导致的差异有关。由于AD是一个连续体并分为0~6阶段^[21],这意味着在研究多模态之间结构-功能共变模式中AD分期与样本选择的差异会影响最终得到结果。未来研究更需要进一步细分AD连续体不同阶段以明确功能-结构不同的共变模式。

本研究相关性分析结果显示,AD组和MCI组共变模式3模态的载荷因子与其认知功能评分(MoCA_B评分)无关,与日常生活活动能力评分(ADL评分)密切相关,这表明功能-结构共变模式涉及的额顶叶脑区与MCI和AD患者的执行功能障碍关系比认知功能障碍更加密切。已有研究显示,在AD的局部神经变性标志物中额叶和顶叶脑区的神经变性与执行功能障碍相关,而海马和颞叶脑区与记忆功能下降相关^[22],并且无论AD亚型如何,执行功能障碍与双侧额叶和外侧顶叶皮层的代谢减退显著相关,而支持其他功能(例如记忆、视觉和语言)的大脑区域相对不受影响^[23]。还有研究表明执行功能障碍可能是AD和MCI患者ADL评分增高的独立危险因素^[24],执行功能障碍的严重程度越高,患者完成日常生活活动的难度就越大^[25]。不过,以往研究往往关注日常生活活动能力下降和认知功能衰退共有的神经退行性病变机制。例如在MCI中前额叶皮层损伤将严重影响执行功能和工作记忆^[26],而默认模式网络损伤是正常衰老、AD执行功能障碍和记忆功能下降重叠的病理生理机制^[22]。然而在AD连续体的ADL评分中发现,管理财务和使用交通工具的评分在认知功能轻度受损的患者中已经明显上升,并与中度和重度受损的患者组间无显著差异,相比之下烹饪、购物、使用电话、洗衣和药物管理等评分与认知功能障碍密切相关^[27],这暗示在临床上需要把AD连续体认知功能衰退与日常生活活动能力下降视为不同的领域,二者可能涉及各自特有的脑损伤机制^[28]。本研究初步结果也支持这种假说,表明AD和MCI这种功能-结构共变模式在患者临床行为学上日常生活活动能力下降的神经退行性病变机制中发挥特殊作用。未来研究可以进一步采用多模态融合分析方法证实在AD连续体中区分认知功能减退和日常生活活动能力下降可能涉及的不同脑损伤机制。

本研究也存在一些局限性。首先,所得的结论可能受研究对象选择偏倚的影响,本研究仅纳入AD

患者、MCI患者及HC组3组受试者,未全面考虑AD连续体的不同阶段和不同亚型;其次,本研究只利用了MRI 3个常见模态探究了AD和MCI功能-结构共变模式,未能融合其他模态、组学的有关数据。未来研究可考虑采用多模态融合方法,结合多中心多组学的AD连续体大数据样本对多模态共变模式进行深入探究,以期全面探讨AD连续体共变演进的脑损伤机制和发现更敏感的生物标志物。

4 结论

本研究基于多模态MRI数据AD和MCI的脑功能-结构共变模式在患者的日常生活活动能力下降中所起的关键作用,多模态融合分析方法(three-way pGICA)有效揭示AD和MCI不同MRI模态之间的潜在关系,有助于提高对AD连续体功能-结构共变演进的神经退行性病变机制的理解。

【参考文献】

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [2] Lee J. Mild cognitive impairment in to Alzheimer's disease: an investigation of principles, classifications, ethics, and problems[J]. *Neuroethics*, 2023, 16(2): 16.
- [3] Talwar P, Kushwaha S, Chaturvedi M, et al. Systematic review of different neuroimaging correlates in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Clin Neuroradiol*, 2021, 31(4): 953-967.
- [4] Sui J, Qi SL, van Erp TG, et al. Multimodal neuromarkers in schizophrenia via cognition-guided MRI fusion[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3028.
- [5] Li KC, Zeng QZ, Luo X, et al. Neuropsychiatric symptoms associated multimodal brain networks in Alzheimer's disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2023, 44(1): 119-130.
- [6] Xie H, Yu Y, Yang Y, et al. Commonalities and distinctions between the type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: a systematic review and multimodal neuroimaging meta-analysis [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1301778.
- [7] Qi SL, Sui J, Chen JY, et al. Parallel group ICA+ICA: joint estimation of linked functional network variability and structural covariation with application to schizophrenia[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(13): 3795-3809.
- [8] Qi SL, Silva RF, Zhang DQ, et al. Three-way parallel group independent component analysis: fusion of spatial and spatiotemporal magnetic resonance imaging data[J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(4): 1280-1294.
- [9] Keleman AA, Bollinger RM, Wisch JK, et al. Assessment of instrumental activities of daily living in preclinical Alzheimer disease [J]. *OTJR (Thorofare N J)*, 2022, 42(4): 277-285.
- [10] Mori SS, Oishi K, Jiang HY, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template[J]. *Neuroimage*, 2008, 40(2): 570-582.
- [11] Jing RX, Chen PD, Wei YB, et al. Altered large-scale dynamic connectivity patterns in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients: a machine learning study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2023, 44(9): 3467-3480.
- [12] Zhang LW, Zuo XN, Ng KK, et al. Distinct BOLD variability changes in the default mode and salience networks in Alzheimer's disease spectrum and associations with cognitive decline[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6457.
- [13] Penalba-Sánchez L, Oliveira-Silva P, Sumich AL, et al. Increased functional connectivity patterns in mild Alzheimer's disease: a rsfMRI study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 14: 1037347.
- [14] Shi CL, Deng H, Deng X, et al. The structural changes of frontal subregions and their correlations with cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease[J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(4): 99.
- [15] Chujan S, Cholpraipimolrat W, Satayavivad J. Integrated transcriptomics and network analysis identified altered neural mechanisms in frontal aging brain-associated Alzheimer's disease [J]. *Biochem Genet*, 2024, 62(4): 2382-2398.
- [16] Liu XX, Du L, Zhang B, et al. Alterations and associations between magnetic susceptibility of the basal ganglia and diffusion properties in Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 616163.
- [17] Du C, Dang MX, Chen KW, et al. Divergent brain regional atrophy and associated fiber disruption in amnesic and non-amnesic MCI[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 199.
- [18] Ouyang X, Chen K, Yao L, et al. Simultaneous changes in gray matter volume and white matter fractional anisotropy in Alzheimer's disease revealed by multimodal CCA and joint ICA[J]. *Neuroscience*, 2015, 301: 553-562.
- [19] Liang LY, Chen ZL, Wei YC, et al. Fusion analysis of gray matter and white matter in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment by multimodal CCA-joint ICA [J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 32: 102874.
- [20] Khalilullah KM, Agcaoglu O, Sui J, et al. Multimodal fusion of multiple rest fMRI networks and MRI gray matter via parallel multilink joint ICA reveals highly significant function/structure coupling in Alzheimer's disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2023, 44(15): 5167-5179.
- [21] Jack CR, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8): 5143-5169.
- [22] Corriveau-Lecavalier N, Gunter JL, Kamykowski M, et al. Default mode network failure and neurodegeneration across aging and amnesic and dysexecutive Alzheimer's disease[J]. *Brain Commun*, 2023, 5(2): fcad058.
- [23] Townley RA, Graff-Radford J, Mantyh WG, et al. Progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a description of 55 cases and comparison to other phenotypes[J]. *Brain Commun*, 2020, 2(1): fcaa068.
- [24] Jia JJ, Xu J, Liu J, et al. Comprehensive management of daily living activities, behavioral and psychological symptoms, and cognitive function in patients with Alzheimer's disease: a Chinese consensus on the comprehensive management of Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(7): 1025-1038.
- [25] Maeshima S, Osawa A, Kondo I, et al. Differences in instrumental activities of daily living between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a study using a detailed executive function assessment[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2021, 21(12): 1111-1117.
- [26] Garcia-Alvarez L, Gomar JJ, Sousa A, et al. Breadth and depth of working memory and executive function compromises in mild cognitive impairment and their relationships to frontal lobe morphometry and functional competence[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11: 170-179.
- [27] Tabira T, Hotta M, Maruta M, et al. Characteristic of process analysis on instrumental activities of daily living according to the severity of cognitive impairment in community-dwelling older adults with Alzheimer's disease[J]. *Int Psychogeriatr*, 2024, 36(3): 188-199.
- [28] Harvey PD. Cognitive impairments and activities of daily living in the Alzheimer's disease spectrum: the need to consider cognition and functional skills as separate related domains[J]. *Int Psychogeriatr*, 2024, 36(3): 158-160.

(编辑:薛泽玲)