

复杂网络分析技术在阿尔兹海默症患者脑结构和功能影像中的应用进展

黄建¹, 王志²

1. 郴州市第一人民医院前急救科, 湖南 郴州 423000; 2. 湘南学院附属医院(临床学院)全科医学科, 湖南 郴州 423000

【摘要】对复杂网络分析技术在阿尔兹海默症(AD)脑影像研究中的应用进展进行综述,总结分析该技术在揭示AD患者脑结构和功能异常等方面的研究成果,并探讨其在AD早期诊断和病程监测中的潜在价值,以及当前研究的局限性和挑战,并总结未来研究方向,包括新网络分析技术开发、多模态影像数据整合及机器学习技术等。

【关键词】阿尔兹海默症;磁共振成像;复杂网络分析技术;综述

【中图分类号】R318;R749.16

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2024)08-1053-04

Review on complex network analysis techniques in the brain structural and functional imaging of Alzheimer's disease patients

HUANG Jian¹, WANG Zhi²

1. Department of Pre-hospital Emergency, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou 423000, China; 2. Department of General Practice, Affiliated Hospital of Xiangnan University (Clinical School), Chenzhou 423000, China

Abstract: A comprehensive review of the progress in applying complex network analysis techniques to brain imaging studies of Alzheimer's disease (AD) is provided. It summarizes the research findings of these techniques in revealing the abnormalities in brain structure and function of AD patients, explores the potential value of these techniques in the early diagnosis and disease progression monitoring of AD, and discusses the current limitations and challenges. Furthermore, it also outlines future research directions, including the development of new network analysis methods, integration of multimodal imaging data, and the application of machine learning technologies.

Keywords: Alzheimer's disease; magnetic resonance imaging; complex network analysis technique; review

前言

阿尔兹海默症(Alzheimer's Disease, AD)是一种进行性的神经退行性疾病,是最常见的老年性痴呆类型,特征是认知功能逐渐衰退,包括记忆力减退、思维能力下降及日常生活能力丧失^[1-2]。随着全球人口老龄化,AD已成为重大的公共卫生问题,对患者及其家庭造成巨大负担^[3]。脑结构和功能影像技术如磁共振成像(MRI)、功能磁共振成像(fMRI)和正电子发射断层扫描(PET)可无创观察AD患者大脑的结构和功能变化,从而有助于更好地了解AD的神经

退行性过程。复杂网络分析技术基于图论,将大脑视为一个由多个相互连接的区域组成的复杂网络,通过分析脑网络的拓扑结构,如节点的连接强度、网络的聚类系数和路径长度等,进而了解大脑在健康和疾病状态下的功能和信息处理机制^[4]。在AD研究中,复杂网络分析可揭示患者脑网络连接性的改变,为了解AD的神经病理基础提供新的视角。本文旨在综述复杂网络分析技术在AD患者脑结构和功能影像研究中的应用进展,探讨这一新兴技术在AD研究和临床实践中的潜在价值。

1 复杂网络分析技术概述

1.1 复杂网络及其在脑科学中的应用

复杂网络是一种分析多个元素间复杂关系的数学模型,在多个学科领域中都有应用,其核心概念是通过节点(元素)和边(节点之间的联系)来构建网络,以此来揭示系统内部的组织结构和动态行为^[5-6]。

【收稿日期】2023-11-03

【基金项目】湖南省自然科学基金(2022JJ30753)

【作者简介】黄建,主治医师,研究方向:人工智能在阿尔茨海默症的应用, E-mail: wz8881210@163.com

【通信作者】王志,硕士,副主任医师,研究方向:全科医学,神经内科, E-mail: 81371769@qq.com

在脑科学领域,复杂网络分析已在大脑的结构和功能相关研究中广泛应用。大脑可视为一个高度复杂的网络,其中的节点代表脑区,边则代表这些脑区之间的解剖学连接(如白质纤维束)或功能联系(如同步的神经活动)。结构网络侧重于大脑不同区域之间的物理连接,利用诸如扩散张量成像(DTI)等的成像技术,映射大脑内部的白质纤维束,进而构建出反映大脑解剖结构的网络^[7]。功能网络则关注脑区之间的功能联系,通过fMRI等技术探测大脑在执行特定任务或在静息状态时不同区域的活动模式,并基于这些模式的相关性来构建功能性连接网络^[8]。复杂网络理论对于揭示大脑在发育、学习、记忆以及AD等神经退行性疾病中的结构和功能变化至关重要,比如通过比较健康个体和AD患者的脑网络,可识别连接性减弱、网络效率降低等疾病特有的网络改变,有助于理解AD的病理机制,在早期诊断中具有重要意义^[9]。

1.2 网络分析的关键参数和技术

在复杂网络分析中,节点和边是构成网络的基本元素。节点是指大脑中的特定区域或结构,如某个脑叶、脑回或功能区,边表示这些节点之间的联系,包括解剖上的直接联系,如通过白质纤维束连接区域,或功能上的连续,如不同脑区在活动时展现出的时间上的同步^[10]。网络的拓扑特性,包括度分布、聚类系数、路径长度。度是指连接到一个节点的边的数量,在脑网络分析中,度分布可帮助我们了解哪些脑区是连接最为密集的,具有高度数的节点可能是信息集成的重要枢纽^[11]。聚类系数是衡量节点之间相互连接程度的指标,聚类系数高则提示功能上紧密相连,因此该指标有助于了解大脑如何在局部区域内有效地处理信息。路径长度是指在网络中从一个节点到另一个节点所需的最少边数,在脑网络分析中,平均路径长度短则提示网络的信息传递能力较高,对于AD患者而言,路径长度变化提示网络整体连接性改变^[12]。

1.3 用于AD研究的主要网络模型

小世界网络模型的特点是在高聚类系数和较短的全局路径长度之间找到平衡,使网络在维持高效的局部处理的同时实现快速的全局信息传输。小世界网络模型可用来研究AD患者大脑网络结构的变化,研究显示AD患者的脑网络可能失去正常的小世界特性,具体表现为局部和全局网络效率下降,其机制与认知功能的衰退有关^[13]。通过对比AD患者与健康老年人的脑网络特性,可了解AD神经网络层面的影响。无标度网络是指网络的节点连接度分布遵循幂律分布,即大多数节点之间具有较少连接,而少

数(枢纽节点)有大量连接,这种分布特点使其对随机攻击的抵抗力较高,但对针对枢纽节点的攻击则相对脆弱。无标度网络模型可探索AD患者脑网络中的枢纽节点在疾病过程中的变化,研究发现AD患者枢纽节点的功能受损,脑网络效率和稳定性下降^[14]。随机网络模型的特点是网络节点随机连接,每对节点之间的连接概率相同,在AD的研究中,随机网络模型可用来评估大脑网络的非随机性,比如通过比较实际脑网络与相同数量节点和边的随机网络,可评估网络的小世界性及枢纽节点的重要性^[15]。上述网络模型有助于从网络科学角度理解AD对大脑功能的影响,还为识别潜在生物标志物提供了新的思路。

2 AD的神经影像学特点

2.1 脑结构改变

AD最早和最显著的变化之一是海马体萎缩,海马体是大脑中负责记忆形成和存储的关键结构,海马体萎缩与AD患者记忆丧失有直接关联,随着病情进展,海马体体积显著缩小,导致记忆力持续减退等认知障碍。AD患者大脑皮层厚度普遍减小,尤其是与认知处理、决策制定及语言功能密切相关的额叶和颞叶区域,额叶萎缩与决策能力下降有关,颞叶萎缩与语言功能障碍有关^[16]。随着大脑组织的萎缩,AD患者的脑室体积通常会增大,脑室是脑内充满脑脊液的空腔,脑室体积增大是大脑萎缩的间接标志,虽不直接影响认知功能,但是评估AD进展的一个重要参数。此外,AD患者大脑中常见淀粉样 β 蛋白质斑块和tau蛋白质形成的神经纤维缠结,是AD的典型病理特征,与AD的认知症状直接相关,可通过特定的PET扫描观察到^[17]。

2.2 功能连接异常

默认模式网络(DMN)是大脑静息状态下活跃的一组区域,与记忆、自我反思和未来规划等高级认知功能有关,AD患者的DMN活动和连接性通常表现出明显异常。DMN功能下降与AD患者的记忆损失等认知障碍密切相关,海马区与DMN其他区域(如前额叶皮层)之间的连接性降低与认知退化有关。AD患者大脑功能网络效率降低,表现为各脑区之间信息传递和整合能力减弱,功能网络效率降低主要影响大脑处理复杂任务的能力,与AD患者日常生活功能的下降有关^[18]。随着病情进展,大脑网络连接模式由分布式转向局部化模式,是大脑应对广泛的神经退行性损伤的一种适应性改变。另外,AD可引起不同脑区间的活动同步性改变,且通常涉及在认知处理中起关键作用的多个脑区。

2.3 常用的影像学技术

MRI是评估AD患者大脑结构改变的首选工具,具有较高的空间分辨率,可显示大脑萎缩(尤其是海马体和皮层萎缩)的详细信息,对于早期诊断和病情监测尤为重要。fMRI尤其是静息态fMRI(rs-MRI)可用来研究AD患者大脑中功能连接变化,反映DMN等关键脑网络在疾病过程中的功能性改变^[19]。fMRI可探测大脑各区域间的活动模式及其相互作用,但其是基于血氧水平依赖性,不直接反映神经活动的本质。PET可探测脑内淀粉样蛋白和tau蛋白的沉积,反映大脑代谢和生化活动的重要信息,有助于AD的早期诊断和病情检测,但PET扫描需使用放射性示踪剂,且成本较高^[20]。

3 复杂网络分析在AD脑影像研究中的应用

3.1 揭示AD脑结构和功能异常研究

AD患者的大脑尤其是海马体及其相邻区域,结构连接性显著下降,连接性的下降与神经元和突触受损有关,与AD的主要病理特征吻合。有研究发现,AD患者MRI扫描可见大脑结构网络中的海马体、颞叶和额叶区域等关键节点出现网络中心性改变,这些改变可影响大脑区域间的信息传递和整合,与记忆和认知功能的下降直接相关^[21]。fMRI分析发现,AD患者的DMN显现出明显的功能连接下降,DMN在静息状态下活跃,与记忆和自我相关的思维密切相关,其功能下降与AD患者的记忆障碍有关^[22]。AD患者全脑网络效率降低,具体表现为信息传递延迟、减少,提示大脑全局整合能力减弱,可引起认知功能全面下降。有研究发现AD患者大脑网络分析显示网络局部化增强,提示大脑倾向于形成更局部、封闭的网络,是导致认知功能衰退的一个重要因素^[23]。

3.2 理解AD的病理机制

AD病理机制的相关研究中,网络效率下降是一个重要的发现。研究表明AD患者的大脑网络信息传递效率显著降低,主要机制是关键神经通路损伤导致信息在大脑区域之间的传递受阻,信息传递效率降低与记忆、注意力及执行功能损伤密切相关^[25]。复杂网络分析显示AD患者的大脑网络中长距离连接受损更严重,这些长距离连接涉及大脑不同功能区域,对于维持高级认知功能至关重要,故长距离连接减少提示大脑区域间协同工作降低,也即整体认知功能受损^[26]。另有研究发现AD患者大脑网络模块化程度发生改变,模块间连接性显著下降,反映大脑区域之间协调一致的工作能力下降,模块化的改变提示大脑处理复杂信息的功能下降,与AD的多种认知症状有关^[27]。

3.3 早期诊断和病程监测中的潜在价值

早期诊断对于AD的治疗和管理至关重要,复杂网络分析为早期识别AD提供了新的可能性。研究表明AD早期阶段即可识别出大脑网络改变,如特定脑区和网络的连接性减弱,可将早期网络变化作为潜在标志,在临床症状出现之前识别AD^[28]。近年来有研究利用机器学习和统计模型开发基于网络分析的预测模型,以识别高风险个体、监测疾病进展,此类模型结合脑影像、基因信息、临床数据等多种信息,具有较高的预测准确性^[29]。对疾病进展进行准确监测是AD有效管理中的关键环节,复杂网络分析可作为监测疾病进展的新功能。研究显示定期进行脑网络分析,可监测AD患者大脑网络结构和功能的动态变化,从而跟踪疾病进程,评估患者对治疗的反应,从而调整治疗策略^[30]。

4 总结与展望

复杂网络分析为AD的研究和治疗提供了新的视角和方法,随着技术进步和数据处理能力提升,其在AD研究中的应用具有良好的前景。未来随着多模态数据整合和机器学习的应用,AD早期诊断和病情监测的准确性和效率将进一步提升。

【参考文献】

- [1] Wang MH, Song WM, Ming C, et al. Guidelines for bioinformatics of single-cell sequencing data analysis in Alzheimer's disease: review, recommendation, implementation and application [J]. Mol Neurodegener, 2022, 17(1): 17.
- [2] Roussarie JP, Yao V, Rodriguez-Rodriguez P, et al. Selective neuronal vulnerability in Alzheimer's disease: a network-based analysis [J]. Neuron, 2020, 107(5): 821-835.e12.
- [3] Bai B, Vanderwall D, Li YX, et al. Proteomic landscape of Alzheimer's disease: novel insights into pathogenesis and biomarker discovery [J]. Mol Neurodegener, 2021, 16(1): 55.
- [4] Drummond E, Pires G, MacMurray C, et al. Phosphorylated tau interactome in the human Alzheimer's disease brain [J]. Brain, 2020, 143(9): 2803-2817.
- [5] Horgușluoglu E, Neff R, Song WM, et al. Integrative metabolomics-genomics approach reveals key metabolic pathways and regulators of Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(6): 1260-1278.
- [6] Goodwin GJ, Moeller S, Nguyen A, et al. Network analysis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 135.
- [7] Ji WC, An K, Wang CJ, et al. Bioinformatics analysis of diagnostic biomarkers for Alzheimer's disease in peripheral blood based on sex differences and support vector machine algorithm [J]. Hereditas, 2022, 159(1): 38.
- [8] Conte F, Paci P. Alzheimer's disease: insights from a network medicine perspective [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 16846.
- [9] Kılıçkılı F, Neumann A, Van Dongen J, et al. Whole-exome rare-variant analysis of Alzheimer's disease and related biomarker traits [J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(6): 2317-2331.
- [10] Podleśny-Drabiniok A, Marcora E, Goate AM. Microglial phagocytosis: a disease-associated process emerging from Alzheimer's disease genetics [J]. Trends Neurosci, 2020, 43(12): 965-979.
- [11] Canario E, Chen D, Han Y, et al. Global network analysis of Alzheimer's disease with minimum spanning trees [J]. J Alzheimers

- Dis, 2022, 89(2): 571-581.
- [12] Johnson ECB, Dammer EB, Duong DM, et al. Deep proteomic network analysis of Alzheimer's disease brain reveals alterations in RNA binding proteins and RNA splicing associated with disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 52.
- [13] Cohen D, Piloizzi A, Huang XD. Network medicine approach for analysis of Alzheimer's disease gene expression data[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(1): 332.
- [14] Baloni P, Arnold M, Buitrago L, et al. Multi-omic analyses characterize the ceramide/sphingomyelin pathway as a therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 1074.
- [15] Zheng YD, Bonfili L, Wei T, et al. Understanding the gut-brain axis and its therapeutic implications for neurodegenerative disorders[J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4631.
- [16] Kodam P, Sai Swaroop R, Pradhan SS, et al. Integrated multi-omics analysis of Alzheimer's disease shows molecular signatures associated with disease progression and potential therapeutic targets[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3695.
- [17] Qian DD, Wang QX, Lin SY, et al. Identification of potential targets of cinnamon for treatment against Alzheimer's disease-related GABAergic synaptic dysfunction using network pharmacology[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19959.
- [18] Zhou SQ, Ma GC, Luo H, et al. Identification of 5 potential predictive biomarkers for Alzheimer's disease by integrating the unified test for molecular signatures and weighted gene coexpression network analysis [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2023, 78(4): 653-658.
- [19] Berron D, van Westen D, Ossenkoppele R, et al. Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2020, 143(4): 1233-1248.
- [20] Pistono A, Senoussi M, Guerrier L, et al. Language network connectivity increases in early Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(1): 447-460.
- [21] Pini L, de Lange SC, Pizzini FB, et al. A low-dimensional cognitive-network space in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 199.
- [22] Rauchmann BS, Ersoezlue E, Stoecklein S, et al. Resting-state network alterations differ between Alzheimer's disease atrophy subtypes[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(11): 4901-4915.
- [23] Ng ASL, Wang J, Ng KK, et al. Distinct network topology in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 13.
- [24] Pereira JB, Janelidze S, Ossenkoppele R, et al. Untangling the association of amyloid- β and tau with synaptic and axonal loss in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2021, 144(1): 310-324.
- [25] Xu J, Bankov G, Kim M, et al. Integrated lipidomics and proteomics network analysis highlights lipid and immunity pathways associated with Alzheimer's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 36.
- [26] Wang MH, Li AQ, Sekiya M, et al. Transformative network modeling of multi-omics data reveals detailed circuits, key regulators, and potential therapeutics for Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2021, 109(2): 257-272.e14.
- [27] Wu J, Zhu S, Zhao CY, et al. A comprehensive investigation of molecular signatures and pathways linking Alzheimer's disease and epilepsy *via* bioinformatic approaches[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2022, 19(2): 146-160.
- [28] Guo P, Cao CY, Ma YQ, et al. Network-based analysis on genetic variants reveals the immunological mechanism underlying Alzheimer's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(6): 803-816.
- [29] Yang Q, Li X, Ding XY, et al. Deep learning-based speech analysis for Alzheimer's disease detection: a literature review[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 186.
- [30] Grueso S, Viejo-Sobera R. Machine learning methods for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia: a systematic review[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 162.

(编辑:黄开颜)