

阿尔茨海默病早期检测的多模态深度学习研究进展

李迪^{1,2}, 姚旭峰²

1. 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093; 2. 上海健康医学院医学影像学院, 上海 201318

【摘要】阿尔茨海默病(AD)是一种慢性神经退行性疾病,主要影响大脑中的神经元,尤其是与记忆、思考和行为相关的区域。在AD的辅助诊断过程中,来自影像学、遗传学、转录组学等多种形式的海量数据以及临床特征为挖掘潜在的AD分子标志物和AD的早期诊断和干预提供新的依据。近年来,深度学习模型在AD影像分类中展现出强大的特征学习和预测能力。为进一步提高分类性能,研究者将多种模态数据有效融合,提供更丰富的互补信息。该文介绍了AD常用的神经影像学数据集与评价标准,分析了各模态数据在AD分类中的应用,重点对多模态数据在AD分类诊断中的应用进行梳理分析,讨论经典深度学习网络模型在AD分类诊断中的应用,以期为进一步研究多模态深度学习技术提供思路。

【关键词】阿尔茨海默病;多模态;深度学习;神经影像

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2025)01-0020-07

Advances in multimodal deep learning for early detection of Alzheimer's disease

LI DI^{1,2}, YAO XUFENG²

1. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. School of Medical Imaging, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease that mainly affects neurons in the brain, especially in regions related to memory, thinking, and behavior. During the auxiliary diagnosis of AD, massive data from imaging, genetics, transcriptomics as well as clinical features provide a new basis for mining potential molecular markers and the early diagnosis and intervention of AD. In recent years, deep learning models have shown strong feature learning and prediction capabilities in AD image classification; and the researchers will effectively integrate various modal data to provide richer complementary information for further improving the classification performance. Herein the review introduces the commonly used neuroimaging data sets and evaluation criteria for AD, analyzes the application of various modal data in AD classification, focusing on the application of multimodal data in AD classification diagnosis, discuss the application of the classic deep learning network model in AD classification diagnosis, aiming to provide ideas for further research on multimodal deep learning technology.

Keywords: Alzheimer's disease; multimodal; deep learning; neuroimaging

前言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)以进行性、不可逆性的认知功能减退为主要表现,占所有痴呆症的50%~70%,是老年人群中最常见的痴呆症类

型^[1]。典型的病理特征是淀粉样蛋白沉积、神经原纤维缠结和老年斑,最终导致大量神经元丧失。国际阿尔茨海默病协会研究表明,到2050年,全球AD患者数量将超过1.5亿。我国每年新增病例30万,现已突破千万,占全球AD病人总数的1/4,且随着人均寿命增长,该数据不断增加^[2]。轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)是正常老化和AD的中间阶段^[3],MCI患者病情发展为AD的概率较正常人高出10倍,约70%的患者在5年内进展为AD。研究人员根据固定随访周期内是否出现病情进展,将MCI受试者分为进行性MCI(progressive MCI, pMCI)和稳定MCI(stable MCI, sMCI),其中pMCI将在病程后期进展为AD,sMCI则保持相对稳定,因此在AD病

【收稿日期】2024-09-05

【基金项目】国家重点研发计划(2020YFC2008700);国家自然科学基金(61971275, 81830052);上海市科学技术委员会地方院校能力建设项目(23010502700)

【作者简介】李迪,硕士研究生,研究方向:图像处理, E-mail: ld2895698861@163.com

【通信作者】姚旭峰,教授,博士生导师,研究方向:医学影像处理、影像基因组学、人工智能, E-mail: yao6636329@hotmail.com

情的进展过程中主要识别pMCI患者。研究发现,给予MCI患者积极的干预治疗,可以最大限度改善其认知功能并减缓MCI向AD转变^[4]。因AD病情进展具有不可逆性,所以尽早地识别MCI患者是否会发展为AD是非常有必要的,可以为患者提供早期干预和治疗的机会,降低痴呆的发生风险。

近年来,医学影像技术的飞速发展,为AD的早期诊断及病理研究提供了有力工具。结构磁共振成像(structural Magnetic Resonance Imaging, sMRI)、功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)、弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)和正电子发射断层扫描(Positron Emission Computed Tomography, PET)等神经成像技术进一步揭示了AD的神经退行性变化和病理进程^[5-8]。然而,单一模态的影像学评估可能无法充分反映AD的多方面特征,多模态成像方法的时间和空间分辨率更好,具有生物信息功能互补等特性,在分类上也更具优势,因此多模态融合成像技术成为近年来的研究热点。本文针对近年来多模态医学图像融合的研究,分析了多模态融合模式在AD影像学分类中的应用。

深度学习(Deep Learning, DL)是近年兴起的一种机器学习技术,它利用海量数据进行自动特征学习与模式识别,在医学图像处理与分析领域取得了重要突破,通过在网络架构、全局或局部上下文信息提取、特征多尺度融合等方面进行改进,从而实现疾病诊断、图像分割和目标识别等任务^[9-10]。对于AD,深度学习通过分析患者的医学影像数据(如MRI、PET等),自动提取与疾病相关的特征,并构建分类或预测模型,从而实现对AD的早期诊断和病情监测。Rumala等^[11]利用DL自动提取特征的优势,提出了深度堆叠卷积神经网络(Convolutional Neural Network, CNN),利用基于CNN的不同分类器优势,解决了基于CNN的医学图像分类器中面临的一些挑战,例如无标注数据和类不平衡问题,最终保持了较好的分类性能。

本文介绍AD影像学分类常用的公开数据集与评价标准,分别讨论了基于DL的单模态与多模态数据在AD分类中的应用,分析了DL在AD辅助诊断领域面临的挑战,并对未来研究方向以及临床应用进行总结与展望。

1 常用的公开数据集与评价标准

阿尔茨海默病神经影像学计划(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)、开放存取影

像研究(Open Access Series of Imaging Studies, OASIS)和澳大利亚影像、生物标志物和生活方式(Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle, AIBL)等多个公共数据集被广泛应用于对AD的研究中。这些数据集包含了大量的AD患者和正常对照组(Normal Control group, NC)的影像数据,为研究者们提供了宝贵的资源。评价标准方面,常用的指标包括准确率、灵敏度、特异性、受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线下面积(Area Under Curve, AUC)等,用于评估分类模型的性能。

1.1 常用的公开数据集

ADNI是一个长期的,多中心的临床、影像、基因及生物标记的研究,旨在为AD的早期诊断和追踪提供数据支持。经过20多年的发展,ADNI先后经历了ADNI-1、ADNI-GO、ADNI-2、ADNI-3等多个发展阶段,积累了丰富的资料采集与管理经验^[12-13]。AIBL是澳大利亚一项针对AD的长期研究计划,本项目通过对老年人群的多项影像、生物标志物和认知评估的长期随访,探索AD的早期发展和预测指标^[14]。OASIS旨在为研究人员和学生提供大量的神经影像数据,包括高分辨率的脑部MRI图像、PET图像以及与患者相关的临床和认知评估数据^[15]。

1.2 常用的评价标准

在AD分类的研究中,常用的评价标准包括准确率(Accuracy)、灵敏度(Sensitivity)、特异性(Specificity)和模型评估指标AUC等。对于分类模型而言,存在4种检测结果:预测值和真实值均为阳的真阳性(True Positive, TP);预测值为阳而真实值为阴的假阳性(False Positive, FP);预测值和真实值均为阴的真阴性(True Negative, TN);预测值为阴而真实值为阳的假阴性(False Negative, FN)。所有分类任务中的指标均由这4种检测结果进行计算。在AD影像学分类任务中,准确率是评判DL分类模型最为常用的评价指标,反映了模型在所有分类结果中,正确分类结果的占比,计算如式(1)所示:

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}} \quad (1)$$

AUC用于衡量二分类模型的性能,ROC曲线是以灵敏度为纵轴,以特异性为横轴绘制的曲线。其中灵敏度和特异性的计算公式如式(2)、(3)所示:

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} \quad (2)$$

$$\text{Specificity} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}} \quad (3)$$

2 单模态数据在AD分类诊断中的应用

2.1 脑影像数据

随着对AD影像学分类研究的不断深入,不同的脑影像数据越来越受到关注。本节主要介绍目前在AD分类研究中常见的图像模态,例如sMRI、fMRI、DTI、PET。不同的影像模态能体现脑内的不同信息,sMRI主要用于研究脑部结构的变化,fMRI则用于评

估脑活动和功能网络的变化,而DTI可以揭示白质纤维束的连通性和完整性,PET反映脑部代谢和功能状态。研究者们通过对不同模态的图像进行特征提取和融合,基于DL与神经影像学提高AD的诊断准确性。例如CNN等DL模型,可以利用大量MRI切片进行训练,自动学习图像特征,并对输入图像进行分类,从而实现AD的准确分类。表1总结了不同成像方式的优缺点。

表1 主要成像方式及其优缺点

Table 1 Main imaging methods and their advantages and disadvantages

成像方式	成像特点	优势	局限性
sMRI	通过对人体内部的水分子进行磁共振激发和信号捕获,生成高分辨率的图像	高分辨率、可用性和实用性高、安全,可以对个人进行连续成像	缺乏特异性,无法直接检查AD的组织病理学特征,且无法进行功能评估
fMRI	通过检测血液氧合水平的变化来推测大脑活动的区域和强度	认知或静息状态下,在评价治疗AD的新药理学方面具有重大潜力	对头部运动非常敏感,若患者不能独立完成扫描,fMRI的主要优势之一就会丧失
DTI	通过水分子的扩散速度与方向观察白质纤维束的结构和连接情况	非侵入性,高空间分辨率可以显示出微小的神经纤维束和结构	扫描时间长,对运动敏感,容易产生伪影
PET	通过注射放射性示踪剂观察人体内部的代谢和功能活动	具有非常高的灵敏度,能够探测到非常低浓度的放射性示踪剂	可获得性有限,需要静脉注射

sMRI提供了高分辨率的脑部结构信息,用于反映内嗅皮层、海马等结构的神经影像学指标变化在预测MCI向AD转化方面具有较高的灵敏度和特异性^[16-17]。近年来,DL方法已经成功地应用于sMRI图像的分析,例如使用3D-CNN和自编码器(AutoEncoder, AE)等模型,可以提取出图像中的高阶特征,并用于识别AD患者与NC之间的差异。Liu等^[18]使用sMRI作为输入,构建多任务深度CNN模型,用于联合自动海马分割;其次,构建三维密集连接卷积网络(3D-Dense Connected Convolutional Networks, 3D-DenseNet),学习提取出的3D斑块特征,用于分类任务;最后,结合多任务CNN和DenseNet模型中学习的特征对疾病状态进行分类。这项研究对于MCI与NC分类任务准确率达到79.2%,对于AD与NC分类任务准确率达到88.9%。Lin等^[19]采用3D-CNN来检测AD,利用MRI对该网络进行训练,以提取空间特征,对于痴呆与非痴呆的检测准确率达到94.58%。Tufail等^[16]从横断面sMRI脑图像上提取特征,使用多个深度二维CNN分类架构,对AD/NC的分类准确度最高达到了95%。

fMRI可以捕捉脑部活动时的血液氧合水平变化,反映了脑区功能活动的变化。在AD分类中,fMRI可以用于检测与记忆、认知功能相关的脑区活动模式。通过比较AD患者和NC之间的功能连接或激活模式,

可以区分AD患者和NC。fMRI有静息态和任务态,但因AD患者配合任务比较困难,使得任务态fMRI研究开展具有一些局限性^[6]。静息态fMRI(resting-state functional Magnetic Resonance Imaging, rs-fMRI)作为一种新的功能性成像技术,可操作性强,可观察到脑部疾病对脑功能的影响变化,尤其适合应用于AD和MCI的研究^[20]。Alorf等^[21]通过从rs-fMRI数据中提取大脑的功能连接网络,使用堆叠稀疏自动编码器和基于大脑连接的卷积网络的多标签分类,对6个疾病阶段:NC、严重记忆问题(Significant Memory Concern, SMC)、早期轻度认知障碍(Early Mild Cognitive Impairment, EMCI)、MCI、晚期轻度认知障碍(Late Mild Cognitive Impairment, LMCI)和AD的平均分类准确率分别达到了77.13%和84.03%。Wang等^[22]建立了一个基于fMRI的新型分类框架,利用具有相位同步指数(Phase Synchronization Index, PSI)和2D-CNN的rs-fMRI来检测AD中的异常脑功能连接,最终结果表明,AD与NC二分类准确率达到98.8%。虽然fMRI对AD病理生理学有独特的优点,但其在临床工作中并未被常规使用。这是由于其存在一定的局限性,包括数据处理复杂、低信号和低时空分辨率,存在多种来源的噪声和伪像。但是由于端到端的DL模型在fMRI上的分类准确率较高,因此仍值得扩大样本量做更深入的研究。

DTI利用水分子的位移来反映白质纤维束的完

整性和连通性。DTI的主要指标包括平均扩散率(Mean Diffusivity, MD)和各向异性分数(Fractional Anisotropy, FA)。AD患者的额叶、枕部、顶叶和颞部(包括海马体)的MD增加,而在MCI中,这些增加在额叶和枕部区域并不明显^[23]。Reginold等^[24]发现AD患者的颞叶出现很大程度的扩散异常,颞叶中浅表白质的MD、径向扩散系数(Radial Diffusion, RD)大幅上升,因此DTI能够很直观反映大脑白质的结构变化。近些年,DL方法已用于解析DTI数据,例如使用CNN和生成对抗网络(Generative Adversarial Network, GAN)等模型学习提取出DTI图像中的微结构特征,用于评估AD中白质纤维束的异常。Marzban等^[25]采用DL算法结合DTI图像,对AD/NC和MCI/NC的分类准确率分别为93.5%和79.6%。

PET可以测量脑内不同区域的代谢活动,提供AD的生物标志物信息。新兴的PET成像策略整合了PET和MRI的优势,在AD分类中,通常用于检测与AD相关的蛋白沉积。PET依照标记物可分为氟脱氧葡萄糖PET(Fluorodeoxyglucose-PET, FDG-PET)和淀粉样蛋白PET(β -Amyloid Peptides PET, A β PET), FDG-PET应用较广泛,Lu等^[26]提出多尺度神经网络框架,采用迁移学习方法和集成分类器策略对1 051例FDG-PET代谢成像数据进行实验,以提高小样本对深层神经网络的训练能力,发现集成分类器使用不同验证集可提高模型稳定性及鲁棒性,仅使用单一模态(FDG-PET代谢数据)就获得了82.51%的分类准确率。Duan等^[27]使用FDG-PET对AD患者进行早期诊断,利用广义神经网络的极宽学习系统(Extremely Broad Learning System, EBLS)对2D CNN的特征进行增强,最终EMCI与LMCI分类准确率达到81.63%。Thakur等^[28]使用18F-FDG PET检测痴呆的多个阶段,包括EMCI和LMCI,以及NC和AD,使用ResNet50网络用于特征提取,最终多分类模型在测试集上的总体准确率为98.44%。

2.2 基因检测与影像结合

遗传因素在AD的发病中扮演重要角色。特定的基因变异,如APOE ϵ 4等,与增加患AD风险相关。Lin等^[29]使用基因组学与神经影像学预测AD,通过对其进行关联分析,越来越多AD易感基因被发现。Zhou等^[30]采用基于DL的模型,将遗传变异(即SNP)和神经影像学数据(即MRI)联合特征输入DL模型,并采用交叉验证技术进行训练,已从基因组水平挖掘出一些与AD显著相关的风险基因。Xu等^[31]提出一种DL框架,用于识别来自全基因组的可能风险基因和AD中的大脑特异性多组学发现。虽然影像提供了许多重要的AD疾病表型信息,但由于基因的异质性,要对大量的遗传信息进行联合分析仍需要深入探索。

2.3 生物学标志物

生物学标志物是早期识别AD的关键,也是有效治疗该疾病的先决条件^[32]。目前,临床上脑脊液生物学标志物常用于辅助诊断和监测AD的进展,AD的发病机制通过脑脊液 β -淀粉样蛋白(β -Amyloid, A β)的测量水平降低以及磷酸化Tau蛋白(phosphorylated Tau, p-tau)和总Tau蛋白(total Tau, t-tau)水平升高来确定。这些脑脊液生物学标志物会造成神经元损伤、神经炎症反应、神经纤维缠结等,因此识别和理解这些生物学标志物对于提高AD的早期诊断和治疗至关重要。A β 是形成淀粉样斑块的主要成分,会造成淀粉样斑块的异常积淀,进而导致神经元的损伤和死亡,淀粉样斑块的积聚是AD的主要病理特征之一^[33]。p-tau蛋白与神经纤维缠结的形成密切相关,这是导致认知功能下降的主要机制之一。脑脊液和血液中的生物标志物对于早期AD检测和诊断至关重要。已经提到过的标志物包括A β 、p-tau和t-tau蛋白,它们在脑脊液中的浓度可以用于识别AD。

3 多模态数据在AD分类诊断中的应用

多模态医学成像技术如计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)、PET、MRI的快速发展引起了研究者的注意,它可以提供肿瘤、器官或组织的多种互补信息。多模态图像融合是指将两个或多个源图像利用特定的技术整合成一个新的图像,它从多源图像中提取互补和冗余信息,整合后输出多模态融合的图像^[34]。

图像融合方法主要分为空间域方法和变换域方法两种。空间域方法是源图像的像素点直接作用于融合方法,使得计算复杂度降低,常见的空间域方法有平均融合、加权融合和最大值融合等,这些方法简单直接,但容易造成细节信息的丢失。变换域方法是指将图像转换到某个特定的域,然后在该域进行操作,最后再将图像转换回空间域,常见的变换域方法包括小波变换、离散余弦变换、离散傅里叶变换等,这些变换域方法利用变换域的特性,可以更好地保留图像的细节信息,但计算复杂度较高。因此,在实际应用中,需要根据具体需求和计算资源的限制选择合适的融合方法。图像融合有不同的融合规则,图像融合规则试图突出图像中关键特征,忽略不重要特征。根据融合操作在网络中的位置进行划分,融合策略可分为3大类:像素级融合、特征级融合和决策级融合。像素级融合是利用源图像对应的像素值处理各像素点关联的信息,以获得融合的图像。这种融合可以保留输入图像的细节信息,但可能会导致计算量较大。特征级融合规则处理与区域相关

的信息,并利用显著特征进行融合。这种融合可以提取不同层次的特征信息,从而综合考虑多种特征的优势,但可能会导致特征维度较高。决策级融合是指对网络输出的决策进行融合,在决策级融合中,

网络会输出多个决策结果,然后将这些结果进行融合,这种融合可以通过综合多个决策结果来提高整体的性能,但可能会导致计算量较大。3种融合级别的示意图如图1所示。

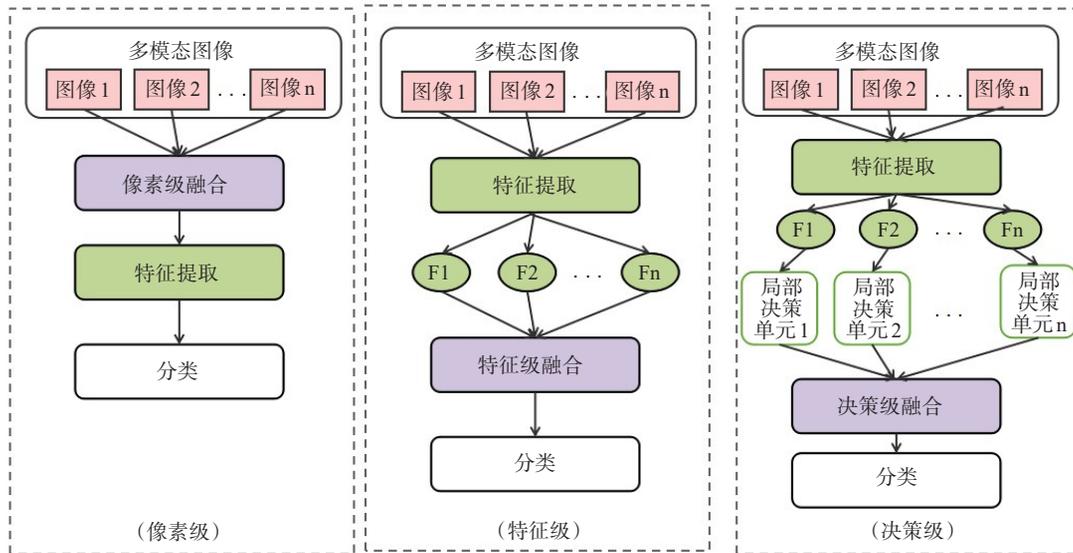


图1 融合级别示意图

Figure 1 Schematic diagram of fusion level

多模态方法通过将不同模态的医学图像组合在一起,获得具有丰富信息的新型融合图像。Venugopalan等^[35]使用DL来整合分析多模态数据成像(MRI)、遗传[单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)]和临床试验数据,结果表明集成多模态数据的模型在准确性、召回率方面优于单模态模型。Houria等^[36]通过多模态MRI(DTI和sMRI)融合策略来检测AD患者的白质改变和灰质萎缩,基于CNN特征提取器和支持向量机(Support Vector Machines, SVM)分类器对AD的各个阶段进行分类,对AD/NC、AD/MCI和MCI/NC的分类准确率分别为99.79%、99.6%和97.0%。Liu等^[37]基于多核SVM,对ADNI数据库中的基线期PET与MRI联合特征进行评估并获得最高的AUC值(0.924)。Zhang等^[38]利用多模态数据包括脑脊液生物标志物、sMRI和FDG-PET进行融合,利用跨模态的互补信息提高诊断性能。从先前的工作来看,与单模态数据相比,多模态数据通常具有更好的性能。将多模态数据与适当的融合方法集成可进一步提高性能。另一方面,在有限和不完整的多模态医疗数据下实现更普遍和可解释的模型仍然具有挑战。未来,多模态学习有望作为一种完全定量和值得信赖的临床决策支持方法,在精准医学中发挥越来越重要的作用^[4]。

4 总结与展望

本文通过对AD早期诊断的多模态DL研究,调研了近年来被应用的机器学习和DL方法,分析了单模态在AD分类诊断中的应用,现有的研究大多采用sMRI、fMRI、DTI、PET等神经影像学方法进行MCI与AD的分类研究,尽管得到了比较高的准确率,但是单一的神经成像模式有一定局限性,因此多模态医学成像融合技术越来越受到研究者的关注。使用迁移学习方法可以加快模型的训练,提高不同MCI分类任务的准确率;应用集成学习方法可以集成多个模型的优点,弥补单个模型的不足,从而提升模型的可靠性;在此基础上,本文总结了各影像分类模型在AD中的分类效果,如表2所示^[27, 39-47]。

虽然目前基于DL的AD影像诊断研究已取得了一定的成绩,但仍然面临诸多挑战,主要表现在以下方面:(1)数据问题。目前大多研究为小样本,缺少标注数据仍是AD影像诊断应用发展的一个重要瓶颈。若没有数据增强或其他数据扩充技术,仅使用原始的有限数据训练出一个深度网络是较为困难的,可通过提高网络的学习性能或改进基于多模态数据的扩充方法改善该问题。(2)目前使用单一模态数据的研究居多,未充分利用多模态信息,可能是目

表2 各影像分类模型
Table 2 Various image classification models

年份	第一作者	分类任务	数据集	数据模态	分类模型	准确率
2023	Duan ^[27]	EMCI/LMCI	ADNI	FDG-PET	2D-CNN	81.63%
2023	Oktavian ^[39]	AD/NC/MCI	ADNI (1 015 例NC、 575 例AD、 1 709 例MCI)	MRI	ResNet18(迁移学习)	88.3%
2021	Raju ^[40]	非常轻度痴呆/轻度痴呆/ 中度痴呆/NC(四分类)	1 013 例非常轻度痴呆、 896 例轻度痴呆、 64 例中度痴呆、 3 200 例NC(训练集)	sMRI	VGG-16(迁移学习)	99%
2023	Khan ^[41]	AD/EMCI/LMCI/NC(四 分类)	ADNI	MRI	VGG16、VGG19(迁 移学习)	96.39% 96.81%
2021	Mehmood ^[42]	AD/EMCI/LMCI/NC(6 个二分类)	ADNI (85 例NC、 70 例EMCI、 70 例LMCI、 73 例AD)	MRI	VGG-19(迁移学习)	AD/NC:98.73%; EMCI/LMCI: 83.72%; 其他均在80%以上
2022	Pereira ^[43]	AD/NC	ADNI	MRI和FDG-PET(多模态)	CNN(迁移学习)	86%
2022	Ghaffari ^[44]	AD/NC	ADNI OASIS AIBL	sMRI	ResNet101、Xcep- tion、InceptionV3(迁 移学习)	93.75%
2022	Nguyen ^[45]	AD/NC/MCI	ADNI	3D MRI	3D-ResNet、XGBoost (集成学习)	90%
2022	Kumari ^[46]	AD/NC MCI/NC AD/MCI	ADNI	3D MRI FDG-PET PiB-PET	随机森林	100% 91% 95%
2021	Kang ^[47]	AD/NC AD/MCI MCI/NC MCI/MCIInc	ADNI	3D MRI	VGG11、 ResNet16、 DCGAN(集成学习)	90.36% 77.19% 72.36% 63.49%

前研究准确度较低的重要原因。(3)网络优化问题。由于多模态数据的引入,势必会为网络引入多分支、多模块来融合多模态的互补信息,从而导致网络结构以及参数更为复杂,如何优化现有模型,提高模型分类效率尤为重要。(4)过拟合问题。由于很难获得大量的医学图像数据,有限的训练数据通常导致模型出现过拟合现象,可以通过对数据进行重采样、采用多阶段的训练策略、更加细致的采样路径和使用适当的损失函数等方法来解决这一问题。

近年来,临床疾病的诊断与预测越来越多地用到人工智能。基于DL的模型未来有望在AD、帕金森病等脑疾病的诊断筛查中发挥重要作用。Haq等^[48]通过不同的脑成像扫描方法以及机器学习和DL技术,用于检测和分类各类脑疾病如白质疾病、

AD、帕金森病和威尔逊病等。Chang等^[49]提出联邦学习(Federal Learning, FL)在脑疾病诊断中越来越受欢迎,FL允许在不集中数据的情况下训练DL模型,这表明未来不同脑疾病的临床诊断能够更多的依赖DL帮助医生进行智能诊断与预测。

【参考文献】

- [1] Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(11): 1106-1125.
- [2] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [3] Botello-Marabotto M, Martínez-Bisbal MC, Calero M, et al. Non-invasive biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 187: 106312.
- [4] Festari C, Massa F, Cotta Ramusino M, et al. European consensus for the diagnosis of MCI and mild dementia: preparatory phase [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(5): 1729-1741.

- [5] Zhang YT, Teng QZ, Liu YY, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease based on regional attention with sMRI gray matter slices [J]. *J Neurosci Methods*, 2022, 365: 109376.
- [6] Warren SL, Moustafa AA. Functional magnetic resonance imaging, deep learning, and Alzheimer's disease: a systematic review [J]. *J Neuroimaging*, 2023, 33(1): 5-18.
- [7] Mayo CD, Garcia-Barrera MA, Mazerolle EL, et al. Relationship between DTI metrics and cognitive function in Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 10: 436.
- [8] Prem Kumar A, Singh N, Nair D, et al. Neuronal PET tracers for Alzheimer's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 587: 58-62.
- [9] Teng J, Mi CL, Shi J, et al. Brain disease research based on functional magnetic resonance imaging data and machine learning: a review [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1227491.
- [10] Khan P, Kader MF, Islam SM, et al. Machine learning and deep learning approaches for brain disease diagnosis: principles and recent advances [J]. *IEEE Access*, 2021, 9: 37622-37655.
- [11] Rumala DJ, van Ooijen P, Rachmadi RF, et al. Deep-stacked convolutional neural networks for brain abnormality classification based on MRI images [J]. *J Digit Imaging*, 2023, 36(4): 1460-1479.
- [12] Veitch DP, Weiner MW, Miller M, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative in the era of Alzheimer's disease treatment: a review of ADNI studies from 2021 to 2022 [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(1): 652-694.
- [13] Veitch DP, Weiner MW, Aisen PS, et al. Using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative to improve early detection, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(4): 824-857.
- [14] Ellis KA, Bush AI, Darby D, et al. The Australian imaging, biomarkers and lifestyle (AIBL) study of aging: methodology and baseline characteristics of 1112 individuals recruited for a longitudinal study of Alzheimer's disease [J]. *Int Psychogeriatr*, 2009, 21(4): 672-687.
- [15] Marcus DS, Wang TH, Parker J, et al. Open access series of imaging studies (OASIS): cross-sectional MRI data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults [J]. *J Cogn Neurosci*, 2007, 19(9): 1498-1507.
- [16] Tufail AB, Ma YK, Zhang QN. Binary classification of Alzheimer's disease using sMRI imaging modality and deep learning [J]. *J Digit Imaging*, 2020, 33(5): 1073-1090.
- [17] Feng JW, Zhang SW, Chen LN, et al. Detection of Alzheimer's disease using features of brain region-of-interest-based individual network constructed with the sMRI image [J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2022, 98: 102057.
- [18] Liu MH, Li F, Yan H, et al. A multi-model deep convolutional neural network for automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage*, 2020, 208: 116459.
- [19] Lin CJ, Lin CW. Using three-dimensional convolutional neural networks for Alzheimer's disease diagnosis [J]. *Sens Mater*, 2021, 33(10): 3399-3413.
- [20] Raimondo L, Oliveira LA, Heij J, et al. Advances in resting state fMRI acquisitions for functional connectomics [J]. *Neuroimage*, 2021, 243: 118503.
- [21] Alorf A, Khan MU. Multi-label classification of Alzheimer's disease stages from resting-state fMRI-based correlation connectivity data and deep learning [J]. *Comput Biol Med*, 2022, 151(Pt A): 106240.
- [22] Wang RF, He QG, Han CX, et al. A deep learning framework for identifying Alzheimer's disease using fMRI-based brain network [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1177424.
- [23] Chandra A, Dervenoulas G, Politis M, et al. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *J Neurol*, 2019, 266(6): 1293-1302.
- [24] Reginold W, Luedke AC, Itorralba J, et al. Altered superficial white matter on tractography MRI in Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2016, 6(2): 233-241.
- [25] Marzban EN, Eldeib AM, Yassine IA, et al. Alzheimer's disease diagnosis from diffusion tensor images using convolutional neural networks [J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0230409.
- [26] Lu DH, Popuri K, Ding WG, et al. Multiscale deep neural network based analysis of FDG-PET images for the early diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Med Image Anal*, 2018, 46: 26-34.
- [27] Duan JW, Liu Y, Wu HH, et al. Broad learning for early diagnosis of Alzheimer's disease using FDG-PET of the brain [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1137567.
- [28] Thakur M, Snehalatha U. Multi-stage classification of Alzheimer's disease from 18F-FDG-PET images using deep learning techniques [J]. *Phys Eng Sci Med*, 2022, 45(4): 1301-1315.
- [29] Lin E, Lin CH, Lane HY. Deep learning with neuroimaging and genomics in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7911.
- [30] Zhou J, Hu LF, Jiang Y, et al. A correlation analysis between SNPs and ROIs of Alzheimer's disease based on deep learning [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8890513.
- [31] Xu JL, Mao CS, Hou Y, et al. Interpretable deep learning translation of GWAS and multi-omics findings to identify pathobiology and drug repurposing in Alzheimer's disease [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(9): 111717.
- [32] Femminella GD, Thayanandan T, Calsolaro V, et al. Imaging and molecular mechanisms of Alzheimer's disease: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3702.
- [33] Whitwell JL, Tosakulwong N, Weigand SD, et al. Relationship of APOE, age at onset, amyloid and clinical phenotype in Alzheimer disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 108: 90-98.
- [34] Cui C, Yang HC, Wang YH, et al. Deep multimodal fusion of image and non-image data in disease diagnosis and prognosis: a review [J]. *Prog Biomed Eng (Bristol)*, 2023, 5(2): 022001.
- [35] Venugopalan J, Tong L, Hassanzadeh HR, et al. Multimodal deep learning models for early detection of Alzheimer's disease stage [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3254.
- [36] Houria L, Belkhamisa N, Cherfa A, et al. Multi-modality MRI for Alzheimer's disease detection using deep learning [J]. *Phys Eng Sci Med*, 2022, 45(4): 1043-1053.
- [37] Liu F, Wee CY, Chen HF, et al. Inter-modality relationship constrained multi-modality multi-task feature selection for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment identification [J]. *Neuroimage*, 2014, 84: 466-475.
- [38] Zhang J, He XH, Liu Y, et al. Multi-modal cross-attention network for Alzheimer's disease diagnosis with multi-modality data [J]. *Comput Biol Med*, 2023, 162: 107050.
- [39] Oktavian WM, Yudistira N, Ridok A. Classification of Alzheimer's disease using the convolutional neural network (CNN) with transfer learning and weighted loss [J]. *IAENG International Journal of Computer Science*, 2023, 50(3): 947-953.
- [40] Raju M, Thirupalani M, Vidhyabharathi S, et al. Deep learning based multilevel classification of Alzheimer's disease using MRI scans [C]// *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. Bristol, United Kingdom: IOP Publishing, 2021: 012017.
- [41] Khan R, Akbar S, Mehmood A, et al. A transfer learning approach for multiclass classification of Alzheimer's disease using MRI images [J]. *Front Neurosci*, 2023, 16: 1050777.
- [42] Mehmood A, Yang SY, Feng ZX, et al. A transfer learning approach for early diagnosis of Alzheimer's disease on MRI images [J]. *Neuroscience*, 2021, 460: 43-52.
- [43] Pereira P, Silveira M. Cross-modal transfer learning methods for Alzheimer's disease diagnosis [C]// *2022 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*. Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2022: 3789-3792.
- [44] Ghaffari H, Tavakoli H, Pirzad Jahromi G. Deep transfer learning-based fully automated detection and classification of Alzheimer's disease on brain MRI [J]. *Br J Radiol*, 2022, 95(1136): 20211253.
- [45] Nguyen D, Nguyen H, Ong H, et al. Ensemble learning using traditional machine learning and deep neural network for diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2022, 13: 255-263.
- [46] Kumari R, Nigam A, Pushkar S. An efficient combination of quadruple biomarkers in binary classification using ensemble machine learning technique for early onset of Alzheimer disease [J]. *Neural Comput Appl*, 2022, 34(14): 11865-11884.
- [47] Kang WJ, Lin L, Zhang BW, et al. Multi-model and multi-slice ensemble learning architecture based on 2D convolutional neural networks for Alzheimer's disease diagnosis [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 136: 104678.
- [48] Haq EU, Huang JJ, Kang L, et al. Image-based state-of-the-art techniques for the identification and classification of brain diseases: a review [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2020, 58(11): 2603-2620.
- [49] Chang Z, Xiangzhu M, Qiang L, et al. FedBrain: A robust multi-site brain network analysis framework based on federated learning for brain disease diagnosis [J]. *Neurocomputing*, 2023, 559: 126791.

(编辑:薛泽玲)