



预测更精准 预测因子获取更便捷 新模型可提前预测 个体痴呆风险

医学上常见的痴呆症包括阿尔茨海默病、血管性痴呆等,其中阿尔茨海默病占比最高。在我国60岁及以上人口中,约有1500万名痴呆症患者,其中1000万人患有阿尔茨海默病。然而,对于痴呆症,我们既没有完全了解病理,也尚无有效的治疗方法。

近日,复旦大学附属华山医院神经内科主任医师郁金泰临床研究团队联合复旦大学类脑智能科学与技术研究院冯建峰教授、程炜青年研究员算法团队开发了UKB-DRP痴呆预测模型,该模型能够预测个体在五年、十年甚至更长时间内是否会发病,筛查出处于痴呆症病程早期的群体,使高风险人群“记忆的橡皮擦”放缓步伐。相关研究成果近日发表于柳叶刀子刊《电子临床医学》。

痴呆症需早发现早干预

痴呆症起病隐匿且病情发展缓慢,往往难以确定发病时间。作为痴呆症最常见的类型,阿尔茨海默病可以使病人在发病前20年就出现病理改变,较长的潜伏期使病人在临床诊断时常常错过了最佳治疗时间。目前,全世界已有超过5500万人患有痴呆症,据世卫组织预计,2050年全球痴呆症患者将达到1.52亿。

为了实现早发现、早干预、早治疗,越来越多的研究团队开始对痴呆症的早期生物标记物进行研究,探寻其对疾病早期预测的有效性。

目前,全球范围内对于痴呆症风险预测的模型更多是基于传统统计学方法构建的评分量表。例如经典的CAIDE评分、伦敦大学学院开发的DRS评分以及澳大利亚国立大学开发的ANU-ADRI评分等。郁金泰告诉记者,CAIDE评分是目前临床十分常用的痴呆症评分系统,该评分系统纳入的指标数量少,易获取、计算快,但评分相对精度略有欠缺。ANU-ADRI评分将既往研究发现的危险因素根据文献中汇报的风险比值进行了系统的整合;DRS评分除了纳入常规指标外,还更系统地考虑了被试者的病史和服药史。这些评分量表均有重要的参考价值。

随着人工智能在医疗领域的广泛应用,越来越多的研究团队开始利用基于海量数据推

演的机器学习手段来构建预测模型。郁金泰告诉记者,部分机器学习模型在进行风险因子挑选时往往追求模型的预测精度而忽略了模型的潜在应用场景,例如部分模型的预测指标需要从PET影像或脑脊液中提取,这导致模型更多局限于科研领域,很难实现广泛的现实应用。

“随着民众对于痴呆症的重视,国内相关研究日渐增多,但在疾病风险预测这一领域尚无高质量的研究成果。”郁金泰说。而UKB-DRP痴呆预测模型则填补了国内研究的空白,并实现了模型预测精度与应用场景的结合。

新型痴呆预测模型效能高

郁金泰团队联合冯建峰、程炜团队通过“医学+人工智能”的跨学科交叉融合,利用人工智能算法研究了海量的中老年人的健康信息,选取了排名前十的痴呆预测因子,构建了UKB-DRP痴呆预测模型。

研究团队随访了超过40万名40至69岁的非痴呆人群,在超过10年的随访过程中,5000余名参与者被诊断为痴呆症。研究团队将参与人群的基因、认知、生化、行为等多维度的健康相关指标全部作为潜在预测因子,采用机器学习对大样本、高维度的复杂数据进行深入加工和挖掘,选出了重要程度排名前十的痴呆预测因子,并构建了UKB-DRP痴呆预测模型。

这一模型对于全因痴呆及其重要亚型阿尔茨海默病均具有较高的预测效能。

“相比通过临床先验知识选取预测因子的候选策略,我们的研究将所有与痴呆症潜在相关的指标都纳入进来,通过机器学习选取预测因子,不仅可以反映更真实的情况,还发现了一些其他团队没有想到的指标。”郁金泰说,“这种基于数据驱动的研究方法,帮助我们在更广泛的表型数据中筛选出最优的预测因子组合,同时还摆脱了过分依赖临床先验知识对指标筛选的束缚。”

根据指标对痴呆预测模型的重要性,机器学习算法排列并筛选出了十个痴呆预测因子,分别是年龄、载脂蛋白E(ApoE)基因、认知配对测试时长、腿部脂肪百分比、服药数量、认知反应测试时长、呼气峰流量、母亲死亡年龄、慢性疾病和平均红细胞体积。

AUC值是对患者发病概率进行预估时最常用的指标,AUC值越接近1.0代表着检测方法预测的精度越高,模型的效果越好。研究显示,UKB-DRP痴呆预测模型对全因痴呆的预测AUC值为0.85,而对阿尔茨海默病的预测AUC值可达0.86—0.89。郁金泰告诉记者,UKB-DRP痴呆预测模型的效能比现有的其他预测模型更为精准。同时,这些预测因子能够在基层医疗机构中便捷获取,具有较广的应用前景。

新模型可在基层社区推广

测模型的临床推广可以提高国内神经内科医师对临床前期痴呆的甄别与诊治能力,促进形成针对痴呆高危人群的筛查策略和规范化的痴呆评估体系,为老年人群的健康管理提供指导。在郁金泰看来,痴呆预测模型最主要的推广途径是基层社区。

目前国内基层社区越来越重视慢病管理,常常组织老年人开展集体体检、自测慢病等活动,而痴呆症风险的预测或可纳入其中。“中国有认知障碍的、确诊痴呆症的患者多达千万人,高危人群则要比确诊患者更加庞大,所以痴呆风险预测模型作为一个早筛工具可以在社区实现推广应用,发挥重要的慢病防控价值。”郁金泰说。

UKB-DRP痴呆预测模型的指标可以通过问卷、简单查体和血常规检查获取,相比其他模型的指标,获取方式更加便捷,也更有可能会广泛应用于各级医疗单位开展的痴呆早期筛查。

未来,郁金泰团队希望能够进一步优化模型。“通过模型评估,个体可以了解自己需要关注的问题,明白如何尽快干预、预防痴呆症发病风险。未来,我们一方面希望能在纳入更多指标的同时,让指标尽可能简单易得,另一方面希望实现更为精准的个体预测,甚至可以预测个体每一年的痴呆症发病风险。”郁金泰说。

郁金泰认为,痴呆风险预

根据《中国阿尔茨海默病报告2021》,2019年导致我国人群死亡的疾病中,阿尔茨海默病已经上升到第5位。同时,该病还出现了年轻化的趋势。在这种背景下,痴呆风险预测模型的研究意义重大。

郁金泰告诉记者,痴呆风险预测模型能在一定程度上促进药物的研发和生产。“此前,国际上多种阿尔茨海默病的靶向调修药物在临床试验阶段宣告失败,其中一个重要原因就是纳入的受试者异质性较大。”郁金泰说,“痴呆风险预测模型能够较为精准的识别高风险人群,为药物临床试验的受试者招募提供参考。同时,对预测模型中具体指标在发病机制上的深入探究,也能在一定程度上给未来的新药研发提供方向。”

更为重要的是,痴呆风险预测模型还可以筛查出病程处于早期的痴呆症人群,通过预防指南、使用药物等干预方式,让“记忆的橡皮擦”擦得更慢些。

“近期,渤健和卫材阿尔茨海默病新药Ⅲ期临床试验结果非常好,可以延缓认知衰退。如果这款药能够上市,病人需要尽早服用,越早用效果越好,而UKB-DRP痴呆预测模型则可以将处于痴呆早期阶段的人筛选出来,再通过各类干预手段延缓这类人群的病情发展。”郁金泰说。

■ 相关新闻

阿尔茨海默病患者易怒神经机制揭示

阿尔茨海默病患者往往易被激惹,表现为极易生气、激动、愤怒,甚至有攻击行为。记者11月7日从中国科学院昆明动物研究所获悉,该所研究团队近日在国际期刊《细胞通讯》发表研究论文,揭示了该病易激惹症状发生的神经环路机制,同时也为前额叶皮层神经元分类提供了新依据。

阿尔茨海默病是影响老年人群健康的最主要神经退行性疾病之一,其病因与发病机理

十分复杂。临床上,除认知功能障碍,抑郁焦虑、攻击行为增加、节律异常、幻听幻视等常伴症状,不仅严重地影响患者和看护人员的生活质量,还可能加速患者认知功能的减退,但其发生发展的神经环路机制尚不清楚。

此前研究发现,大脑前端的内侧前额叶皮层在阿尔茨海默病病变进展中起着重要作用,而投射到丘脑、上丘以及脑干等端脑外区域的锥体束神经

元,又重点调控摄食、攻击、睡眠、情绪等非认知功能。根据投射和表达特征,这些神经元被分为A型和B型两类,但它们在病变中是否存在不同的病理学变化、对精神症状的发生是否发挥不同作用仍待研究。

针对这些科学问题,中国科学院昆明动物研究所李家立课题组利用阿尔茨海默病小鼠模型,发现两类神经元的内在兴奋性表现大相径庭:以投射到丘脑为首的A型脑外区域的

锥体束神经元,表现出内在兴奋性增强和动作电位发放增加;而以投射到脑干为主的B型脑外区域的锥体束神经元,却表现出动作电位容纳能力降低和动作电位发放减少。其中,A型脑外区域锥体束神经元的兴奋性增加,会导致模型小鼠攻击行为增加,通过化学遗传手段调控该类神经元的兴奋性,可双向调控小鼠的攻击行为。

此外,研究人员还通过对比两类神经元转录组学的差

异,将A型脑外区域的锥体束神经元电生理异常的机制定位于电压门控钾离子通道(Kv6.3),用免疫荧光、蛋白免疫印迹等手段可确定降低此类神经元的表达;并通过Kv6.3的过表达,可逆转电生理异常以及攻击行为增加。研究将有助于深入解析阿尔茨海默病神经精神症状的发生机制,并为临床治疗提供新的思路。

本报综合