

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003102

基于全脑影像组学的阿尔茨海默病诊断研究

吴小佳¹, 汤琳¹, 刘欢², 李传明¹, 郭大静¹, 宋 尧¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院放射科, 重庆 400010; 2. GE 医疗精准医学研究院, 上海 201203)

【摘要】目的:探讨构建影像组学、临床和联合模型,对正常认知(cognitively normal,CN)组、轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)组和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)组的分类价值。**方法:**选取阿尔茨海默病神经影像学倡议(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative,ADNI)数据库中 139 例 CN、162 例 MCI 和 128 例 AD 患者基线的临床和影像资料。以 7:3 的比例随机分为训练集和验证集。基于 3D-T1WI 磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)提取影像组学特征。在训练集中,使用套索回归算法(least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)筛选组学特征,并通过多因素逻辑回归建立基于全脑皮质及皮层下核团的影像组学模型。使用单因素逻辑回归和多因素逻辑回归获得与分类相关的临床指标,并通过多因素逻辑回归模型建立临床模型和基于影像组学特征和临床指标的联合模型。用受试者工作特征(receiver operating characteristics,ROC)曲线评价分类模型的效能。**结果:**影像组学模型在 CN vs. AD、MCI vs. AD 和 CN vs. MCI 的曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为 0.975、0.957 和 0.929,临床模型的 AUC 分别为 0.839、0.675 和 0.685。将临床和影像组学特征相结合的联合模型的 AUC 分别为 0.983、0.959 和 0.950。**结论:**基于全脑皮质和皮层下核团的影像组学模型和联合模型可以准确地对 CN、MCI 和 AD 进行分类,联合模型是最佳分类模型。

【关键词】轻度认知障碍;阿尔茨海默病;磁共振成像;影像组学;分类**【中图分类号】**R445.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2022-03-07

Diagnosis of Alzheimer's disease based on whole-brain radiomics

Wu Xiaojia¹, Tang Lin¹, Liu Huan², Li Chuanming¹, Guo Dajing¹, Song Rao¹

(1. Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Institute of Precision Medicine, GE Healthcare)

【Abstract】Objective: To analyze the value of radiomics, clinical and combined models for the classification of the cognitively normal (CN) group, mild cognitive impairment (MCI) group and Alzheimer's disease (AD) group. **Methods:** Data of 139 CN cases, 162 MCI patients and 128 AD patients with the clinical and imaging information were collected from Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database. Patients of every group were randomly divided into the training cohorts and validation cohorts with a rate of 7:3. Radiomics features were extracted from the regions covering the cortex and subcortical nuclei based on 3D-T1WI MRI. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) was used to select features and multivariate logistic regression was used to develop radiomics models based on the whole-brain cortex and subcortical nuclei. Clinical features were identified by univariate and multivariate logistic regression. The clinical model and the combined model fusing the radiomics features with the clinical risk factors were developed by multivariate logistic regression model. The receiver operating characteristics (ROC) curve was used to evaluate the performance of the classification models. **Results:** The area under the curve (AUC) of radiomics model in CN vs. AD, MCI vs. AD and CN vs. MCI were 0.975, 0.957 and 0.929, respectively. The AUC of clinical model in the three groups were 0.839, 0.675 and 0.685 respectively. The AUC of combined model fusing radiomics features and clinical variables in the three groups were 0.983, 0.959 and

作者介绍: 吴小佳, Email: 1205528468@qq.com,

研究方向: 神经影像学。

通信作者: 汤琳, Email: 1023450056@qq.com。

基金项目: 重庆市自然科学基金面上资助项目 (编号: cstc2020jcyj-msxmX0044); 重庆市科卫联合医学科研重点资助项目 (编号: 2018ZDXM005); 重庆医科大学附属第二医院“宽仁英才”资助项目。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220922.1343.002.html>
(2022-09-23)

0.950, respectively. **Conclusion:** The classification and diagnosis of AD could be accurately conducted using the radiomics model based on the whole-brain cortex and subcortical nuclei and combined model. The combined model is the best recommended model to classify CN, MCI and AD.

【Key words】 mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; magnetic resonance imaging; radiomics; classification

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种最常见的进行性和不可逆的神经退行性疾病,以认知和行为缺陷为特征^[1]。2018 年,全球约有 5 000 万人患有痴呆症,到 2050 年,这一数字将增至其 3 倍^[2]。轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 通常被定义为正常认知 (cognitively normal, CN) 和 AD 之间的过渡阶段,每年有 10%~20% 的患者转化为痴呆^[3-4]。正常的老年人中,每年有 1%~2% 的人转化成 AD。到目前为止,AD 的治疗虽然还没有突破性进展^[5],但是有研究表明,及时对 AD 的早期阶段进行干预可以延缓不可逆性痴呆的发生。因此,如何准确区分 CN、MCI 和 AD 对于及时干预及延缓 AD 进展具有重要意义。

影像组学是 Lambin 在 2012 年提出的一项新技术。它可以自动高通量地从医学图像中提取大量定量特征,并挖掘视觉看不见的潜在数据,已成功应用于预测和诊断 AD^[6]。但是,近年来大多数 AD 分类研究通常专注于海马和颞叶的影像组学特征^[7-12],而忽略皮质下核团,很少有研究尝试联合临床和影像组学特征来进行分类。本文更完整地挖掘整个大脑皮质和皮质下核团的影像组学特征,并结合临床指标构建分类模型,用于更准确地区分 CN、MCI 和 AD。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本文使用的实验数据来自阿尔茨海默病神经影像学倡议 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) 数据库 (<http://adni.loni.usc.edu>)。本研究共从 ADNI 数据库纳入 139 例 CN、162 例 MCI 和 128 例 AD,来源包括 ADNI-GO 和 ADNI-2。所有受试者均采用三维磁共振快速梯度回波序列 (vol-

umetric three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo, 3D-MPRAGE) 或等效序列获得,场强均为 3.0 T,见图 1。每名受试者均收集基线的一般临床信息和实验室指标,临床信息包括年龄、性别、教育程度、酗酒习惯与体质指数 (body mass index, BMI),实验室指标包括载脂蛋白 E ϵ 4 等位基因 (apolipoprotein E ϵ 4 allele, APOE ϵ 4)、脑脊液 β 淀粉样蛋白 42 (cerebrospinal fluid levels of amyloid β -peptide 42, CSF A β 42)、CSF A β 40、CSF A β 38、CSF t-tau 和 CSF p-tau,详细信息见表 1。ADNI 是一个大型的多中心研究,其各个站点均获得伦理审查委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。本研究的工作流程见图 2。

1.2 图像后处理

每位受试者的 MRI 图像由 FreeSurfer 软件 (6.0 版, <http://surfer.nmr.harvard.edu/>) 进行预处理及自动分割。主要过程包括以下步骤:运动校正、颅骨剥离、坐标变换、灰白质分割、皮质表面模型重建、区域标记、配准和统计分析。整个皮质被 Destrieux 图谱分割,从全脑 148 个皮层脑区中获得表面积、平均厚度、厚度标准差、积分校正高斯曲率、积分校正平均曲率、固有曲率指数、折叠指数和体积。基于 Desikan Killiany 图谱,提取 14 个皮质下结构的体积,包括双侧丘脑、壳核、尾状核、海马、苍白球、杏仁核和伏隔核。最后共获得 1 198 个低阶特征^[13]。

进一步提取皮质下核团的高阶特征,统计参数映射 (statistical parametric mapping, SPM) 12 版本和 Brainnetome 功能磁共振成像工具包 (<http://brant.brannetome.org>) 用于皮层下脑区的分割。获得个体海马、丘脑、壳核、苍白球、尾状核、伏隔核及杏仁核的 14 个皮质下核团之后,对相应的影像组学特征进行提取^[14]。本文提取的特征包括 4 类:强度特征、形状特征、纹理特征、对图像进行小波变换后得到的小波特征。最后,每位个体获得 3 666 个特征^[15]。最终,每一位个体共获得 4 864 (1 198+3 666) 个皮层及皮层下核团影像组学特征。

1.3 模型构建

在训练集中构建与评估影像组学模型,首先使用 Spearman 相关分析用于特征冗余,剔除相关系数 > 0.9 的特征。然后用单因素逻辑回归分析筛选出具有显著性差异的特征

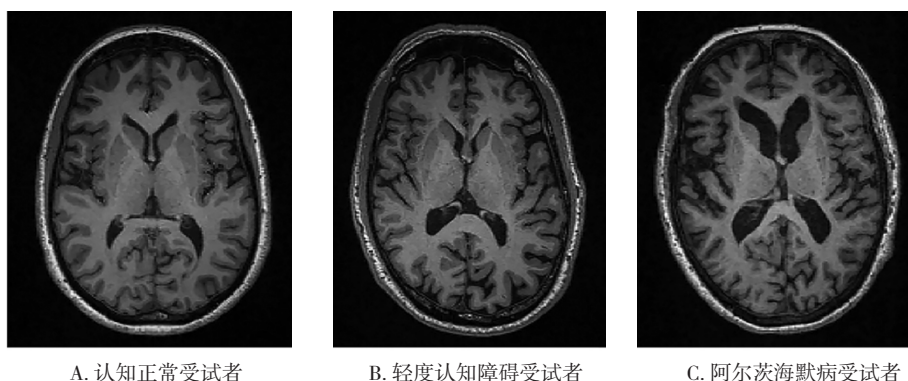


图 1 受试者的头部 MRI T1WI 轴位

表 1 被试者详细信息 ($\bar{x} \pm s; n, \%$)

临床变量	CN	MCI	AD	$\chi^2/F/t$ 值	P 值	组间差异
年龄/岁	73.57 $\pm$ 6.31	71.83 $\pm$ 6.94	73.68 $\pm$ 8.32	3.030 ^b	0.049	
性别(男/女)	69(49.64)/70(50.36)	96(59.26)/66(40.74)	74(57.81)/54(42.19)	3.132 ^a	0.209	
教育程度/年	16.59 $\pm$ 2.48	16.16 $\pm$ 2.62	15.48 $\pm$ 3.05	5.636 ^b	0.004	d
酗酒习惯(是/否)	7(5.04)/132(94.96)	5(3.09)/157(96.91)	10(7.81)/118(92.19)	3.286 ^a	0.193	
BMI/(kg·m ⁻²)	27.27 $\pm$ 4.31	27.82 $\pm$ 5.06	25.89 $\pm$ 5.08	14.597 ^c	0.001	d
APOE ϵ 4(有/无)	38(27.34)/101(72.66)	80(49.38)/82(50.62)	86(67.19)/42(32.81)	61.611 ^a	0.000	d,e,f
CSF A β 42/(pg·mL ⁻¹)	1 446.39 $\pm$ 655.08	1 158.35 $\pm$ 650.93	808.60 $\pm$ 442.55	85.907 ^c	0.000	d,e,f
CSF A β 40/(pg·mL ⁻¹)	8 777.50 $\pm$ 2 669.69	8 648.52 $\pm$ 2 460.82	7 836.73 $\pm$ 2 523.58	12.486 ^c	0.002	d,e
CSF A β 38/(pg·mL ⁻¹)	2 000.82 $\pm$ 608.63	1 996.46 $\pm$ 601.37	1 792.39 $\pm$ 604.74	13.248 ^c	0.001	d,e
CSF t-tau/(pg·mL ⁻¹)	239.02 $\pm$ 92.43	297.82 $\pm$ 136.71	370.13 $\pm$ 146.25	70.226 ^c	0.000	d,e,f
CSF p-tau/(pg·mL ⁻¹)	21.85 $\pm$ 9.28	28.86 $\pm$ 15.25	36.72 $\pm$ 15.37	80.295 ^c	0.000	d,e,f

注:a,卡方检验和 Bonferroni 事后分析;b:单因素方差分析和 Tukey 事后分析;c:Kruskal-Wallis 检验和 LSD 事后分析;d:AD vs. CN 组;e:AD vs. MCI 组;f:CN vs. MCI 组

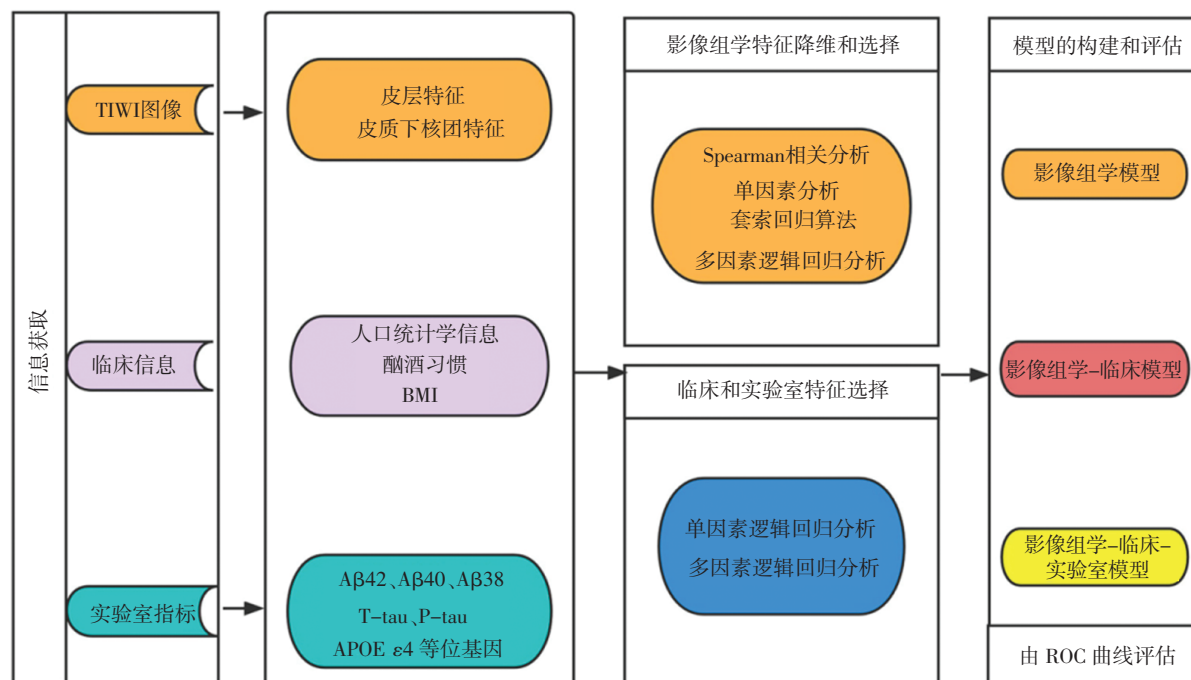


图 2 研究工作流程图

($P < 0.05$) 进行下一步分析。之后采用套索回归算法 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 选择与分类最相关的影像组学特征 (图 3)。最后, 通过多因素逻辑回归模型建立影像组学模型, 并在验证集中进行验证。所有模型均绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 并计算其敏感度、特异度、准确率及 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC)。在训练集中构建与评估临床模型及联合模型, 首先在 CN vs. AD、MCI vs. AD 以及 CN vs. MCI 中分别利用单因素和多因素分析, 筛选出临床指标。再应用多因素逻辑回归模型建立临床和联合模型, 并在验证集中进行验证。

1.4 统计学处理

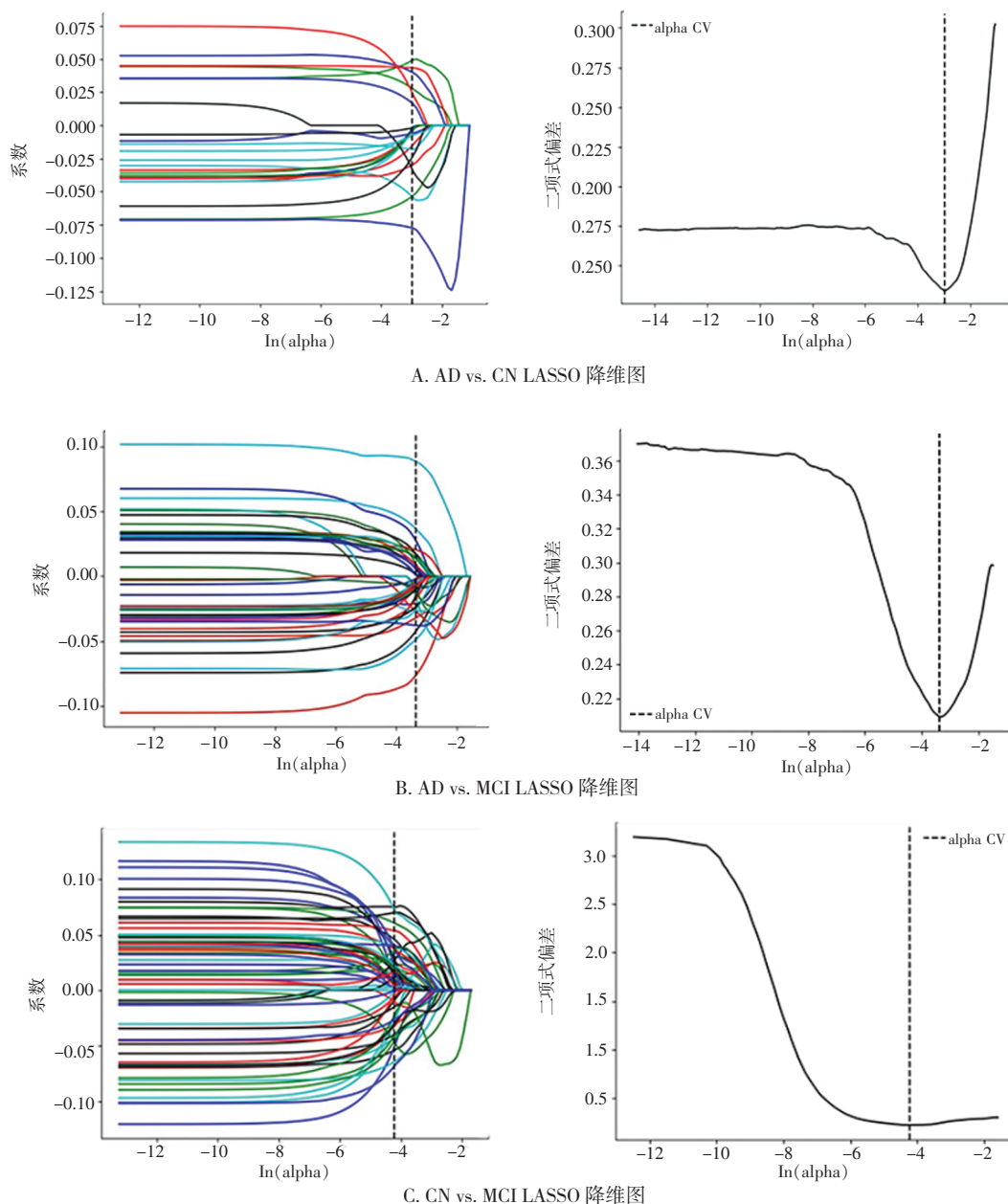
以上均采用 SPSS 27.0 软件对资料进行统计学分析。正

态分布计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 非正态计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示, 对连续变量的多组间比较采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验, 两两多重比较采用 Tukey 或 LSD- t 检验。分类变量用频率 (百分比) 表示, 采用卡方检验, 并用 Bonferroni 方法进行两两组间比较。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般临床资料

经过分析, AD vs. MCI 筛选出的临床指标有 p-tau 和 BMI。AD vs. CN 的临床指标有 APOE ϵ 4、p-tau、t-tau 和教育程度。MCI vs. CN 的临床指标有 p-tau、t-tau 和年龄, 见表 2。



注:采用 LASSO 回归与 5 折交叉验证筛选影像组学特征

图 3 LASSO 降维图

表 2 训练集中多因素逻辑回归分析临床特征

分组	临床特征	95%CI	Z 值	P 值
AD vs. CN	APOE ε 4	0.277~1.601	2.779	0.006
	CSF p-tau	0.124~0.441	3.491	0.001
	CSF t-tau	-0.036~-0.005	-2.538	0.011
	教育程度	-0.207~0.036	-1.380	0.168
AD vs. MCI	CSF p-tau	0.007~0.045	2.660	0.008
	BMI	-0.128~-0.004	-2.084	0.037
	CSF p-tau	0.061~0.341	2.822	0.005
CN vs. MCI	CSF t-tau	-0.030~-0.001	-2.150	0.032
	年龄	-0.105~-0.014	-2.565	0.010

2.2 影像组学特征

在区分 AD vs. MCI、AD vs. CN 和 MCI vs. CN 中分别筛选出 44、24 和 66 个影像组学特征纳入建立影像组学标签。其中,AD vs. MCI 组学特征共有 13 个位于双侧海马和双侧颞叶。AD vs. CN 的组学特征共有 9 个位于双侧海马。MCI vs. CN 的组学特征共有 17 个位于海马,23 个位于基底节区,7 个位于丘脑。

2.3 分类模型结果

在区分 AD vs. MCI、AD vs. CN、MCI vs. CN 的训练集中,临床模型的 AUC 分别为 0.675、0.839 和 0.685,影像组学模型的 AUC 分别为 0.957、0.975、0.929,联合模型的 AUC 分别为 0.959、0.983 和 0.950。结果表明 3 组分类中均是联合模型的诊断效能最高,见表 3 和图 4。

表 3 模型效能

模型		训练集				验证集			
		AUC	准确度	敏感度	特异度	AUC	准确度	敏感度	特异度
AD vs. CN	影像组学	0.975	0.930	0.910	0.938	0.949	0.864	0.897	0.857
	临床	0.839	0.801	0.753	0.825	0.824	0.765	0.744	0.810
	联合	0.983	0.952	0.944	0.969	0.965	0.914	0.897	0.929
AD vs. MCI	影像组学	0.957	0.896	0.865	0.912	0.841	0.807	0.846	0.755
	临床	0.675	0.629	0.472	0.805	0.650	0.580	0.436	0.857
	联合	0.959	0.886	0.843	0.920	0.847	0.795	0.846	0.776
CN vs. MCI	影像组学	0.929	0.857	0.858	0.845	0.776	0.758	0.735	0.762
	临床	0.685	0.648	0.664	0.629	0.638	0.593	0.633	0.595
	联合	0.950	0.895	0.885	0.887	0.813	0.758	0.735	0.762

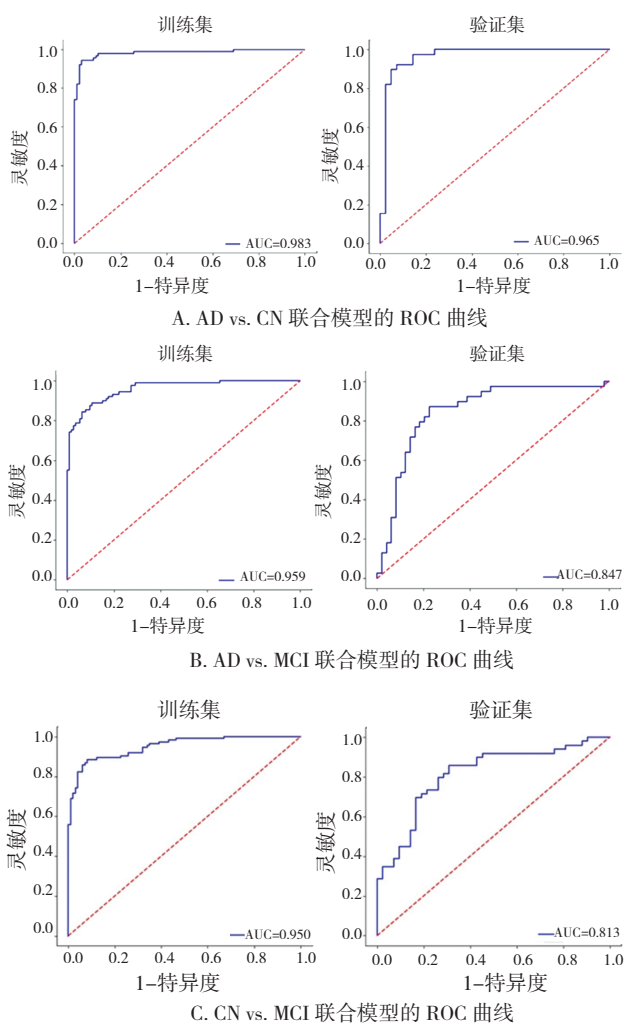


图 4 联合模型的 ROC 曲线

3 讨论

本研究首次运用皮层和皮层下核团的影像组学特征联合临床信息建立联合模型来区分 AD、MCI 和 CN, 并获得理想的分类效能, 为有效区分 AD、MCI 及 CN 提供了新思路。

颞叶和海马是负责记忆的重要大脑区域, 它们的功能和结构可能在 AD 的早期阶段发生变化^[16-17]。本研究中, 3 组分类模型的组学特征主要位于双侧海马, 这与既往研究结果相符合^[7-9]。除此之外, 皮质下核团与运动、情绪、动机、联想及认知能力相关^[18], 研究表明皮层下核团的退化与 AD 以及 AD 所致的认知能力下降有关^[19-21]。Jong LWD 等^[19]发现 AD 痴呆患者的壳核和丘脑 MRI 体积缩小比单纯记忆障碍者严重。本研究中, 3 组模型最后保留的组学特征中均部分来自皮质下核团, 特别是在 MCI vs. CN 中, 筛选出来的特征大部分集中在双侧基底节区和双侧丘脑, 这表明皮质下核团在 AD 病程早期, 即 MCI 阶段就可能已经发生改变。Feng F 等^[14]使用海马组学特征并通过支持向量机对 AD、CN 以及 aMCI 群体进行分类, AD vs. CN、aMCI vs. CN、AD vs. aMCI 的准确率分别为 0.867、0.705 和 0.591。Gao N 等^[8]使用海马的纹理特征对 AD 和 CN 进行分类, AUC 为 0.73~0.82。相比之前 AD 的分类研究, 将皮层和皮层下核团结合的影像组学模型取得了更优的诊断效能, 这表明挖掘全脑特征更有助于 AD 诊断。

除了影像学特征外, 临床信息也很重要, 它们的加入可以明显提高模型的效能。tau 蛋白、APOE $\epsilon 4$ 基因、BMI、受教育年限和年龄这几个临床指标最终纳入分类模型中。tau 蛋白是 AD 发病机制中的关键神经病理学因素, 它们错误折叠和沉积会导致神经元进行性丢失。3 组分类中最终筛选的临床特征均包括 tau 蛋白, 证实 tau 蛋白在 AD 进展中起重要作用。本研究中的 AD vs. CN 所选择的临床指标还包括 APOE $\epsilon 4$, 它是 AD 中最常见的易感基因^[22], 先前的研究表明 APOE $\epsilon 4$ 对 AD 的诊断有价值。在 AD vs. MCI 中, BMI 作为重要的分类相关因子存在。据报道低 BMI 的受试者患痴呆的频率更高^[23]。年龄是患 AD 的最大危险因素之一, 研究表明老年人患痴呆的风险高于具有相同风险因素水平的年轻人^[24], 同

时受教育年限这一因素也在其他研究中被证实对预测痴呆有作用^[25]。3 组分类模型中,将组学及临床特征相结合联合模型的 AUC 值均高于影像组学和临床模型。说明将全脑影像学特征和重要的临床特征相结合,能更加精准地进行分类,从而为临床实践中 AD 的诊疗提供新思路。

本研究仍然存在一些局限性。首先,本研究的样本量相对较小,统计分析可能会有一定的偏向,关于 AD 皮层与皮层下结构的影像组学研究还需要大规模多中心研究。其次,未来也需要在影像基因组学的方向上进行突破。

参 考 文 献

- [1] 2016 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimer's Dement*, 2016, 12(4):459–509.
- [2] Zhang CH, Kong M, Wei HC, et al. The effect of ApoE ϵ 4 on clinical and structural MRI markers in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2020, 10(2):464–474.
- [3] Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria[J]. *Alzheimer's Dement*, 2016, 12(3):292–323.
- [4] Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review[J]. *JAMA*, 2014, 312(23):2551–2561.
- [5] Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)[J]. *Alzheimer's Dement*, 2005, 1(1):55–66.
- [6] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2):563–577.
- [7] Ye BS, Seo SW, Kim CH, et al. Hippocampal and cortical atrophy in amyloid-negative mild cognitive impairments: comparison with amyloid-positive mild cognitive impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(2):291–300.
- [8] Gao N, Tao LX, Huang J, et al. Contourlet-based hippocampal magnetic resonance imaging texture features for multivariate classification and prediction of Alzheimer's disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(6):1899–1909.
- [9] Bai F, Zhang ZJ, Watson DR, et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(11):951–958.
- [10] 赵 坤, 丁艳辉, 张增强, 等. 基于海马纹理特征的阿尔茨海默病早期识别[J]. *太赫兹科学与电子信息学报*, 2019, 17(1):136–140. Zhao K, Ding YH, Zhang ZQ, et al. Early classification of Alzheimer's Disease based on hippocampal texture features[J]. *J Terahertz Sci Electron Inf Technol*, 2019, 17(1):136–140.
- [11] 于 鲁, 夏 翊, 刘卫芳. 基于磁共振图像海马三维纹理特征的阿尔茨海默病及健康对照的分类研究[J]. *生物医学工程学杂志*, 2016, 33(6):1090–1094.
- [12] Yu L, Xia H, Liu WF. Classification studies in patients with Alzheimer's disease and normal control group based on three-dimensional texture features of Hippocampus magnetic resonance images[J]. *J Biomed Eng*, 2016, 33(6):1090–1094.
- [12] 初同朋, 杨春兰, 路 敏, 等. 基于结构磁共振成像海马多特征组合的阿尔茨海默病分类新方法[J]. *生物医学工程学杂志*, 2019, 36(1):94–100.
- [13] Chu TP, Yang CL, Lu M, et al. A new method for classification of Alzheimer's disease combined with structural magnetic resonance imaging texture features[J]. *J Biomed Eng*, 2019, 36(1):94–100.
- [13] Destrieux C, Fischl B, Dale A, et al. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature[J]. *Neuroimage*, 2010, 53(1):1–15.
- [14] Feng F, Wang P, Zhao K, et al. Radiomic features of hippocampal subregions in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:290.
- [15] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4006.
- [16] Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2007, 68(11):828–836.
- [17] Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1998, 51(4):993–999.
- [18] Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal Ganglia[J]. *Childs Nerv Syst*, 2002, 18(8):386–404.
- [19] Jong LWD, van der Hiele K, Veer IM, et al. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 12):3277–3285.
- [20] Horňáček D, Varjassová A, Hort J. Magnetic resonance analysis of amygdalar volume in Alzheimer's disease[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2007, 20(3):273–277.
- [21] Teipel SJ, Born C, Ewers M, et al. Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment[J]. *Neuroimage*, 2007, 38(1):13–24.
- [22] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families[J]. *Science*, 1993, 261(5123):921–923.
- [23] Yu JH, Han K, Park S, et al. Incidence and risk factors for dementia in type 2 diabetes mellitus: a nationwide population-based study in Korea[J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(1):113–124.
- [24] Hou XH, Feng L, Zhang C, et al. Models for predicting risk of dementia: a systematic review[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(4):373–379.
- [25] Tynkkynen J, Hernesniemi JA, Laatikainen T, et al. High-sensitivity cardiac troponin I and NT-proBNP as predictors of incident dementia and Alzheimer's disease: the FINRISK Study[J]. *J Neurol*, 2017, 264(3):503–511.

(责任编辑:冉明会)