研究揭示四种不同脑网络损伤模式的阿尔茨海默病亚型

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/19099.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

中国科学院自动化研究所、中国人民解放军总医院与北京邮电大学合作，在*Biological Psychiatry*上，在线发表了题为*Four distinct subtypes of Alzheimers disease based on resting-state connectivity biomarkers*的研究论文。该研究基于多中心功能磁共振影像，揭示了四种具有不同脑网络损伤模式的阿尔茨海默病亚型，并系统评估了不同亚型在功能连接、脑萎缩和认知能力上的差异。

阿尔茨海默病（Alzheimer ’ s disease，AD）是多发于老年人群中的一种神经退行性疾病。随着老龄化的来临，AD的发病率逐年升高，成为不可忽视的健康问题。目前，尚无有效的AD治疗手段，早诊断早干预十分重要。AD在病理分布、脑萎缩及临床表现等方面具有较大的异质性，这些异质性造成了对疾病的误诊以及对药物研究的阻碍。AD患者通常会出现涉及多个脑功能网络的脑活动异常，造成认知能力的严重下降。然而，AD的脑网络异常的异质性与其所对应的结构改变、认知能力下降的关系尚不明确。

科研人员利用国内多家医院合作建立的MCAD数据库和美国ADNI公开数据库的共1100例数据开展了系统研究。本研究基于前期发现的AD异常脑网络（Jin et al, 2020），使用非负矩阵分解（NMF）方法将AD患者聚类得到不同的AD亚型，随后对各个亚型的功能异常、结构萎缩和纵向改变进行了评估（基本研究框架如图1）。基于AD的异常功能网络，本研究在两个数据集中发现了稳定、可重复的4个AD功能亚型（图2）。每个亚型对应一个代表性脑网络（RFN），分别为前额叶网络、默认网络、扣带回相关网络和基底神经节相关网络。进一步，研究发现4个AD亚型的功能网络损伤模式存在显著差异（图3）。相比于正常老年人，亚型1具有轻微但弥漫全脑的功能网络异常；亚型2的功能网络异常集中于默认网络且伴随前额叶网络的异常升高；亚型3在前扣带回相关的功能网络中存在显著降低，同时具有前额叶网络的异常升高；亚型4的功能网络降低集中于双侧基底神经节，其伴随前额叶网络的异常升高（图3A）。更重要的是，除了弥漫性损伤的亚型以外，其他亚型的特异性损伤模式在MCAD和ADNI数据集上具有高度可重复性（图3B）。此外，各个亚型的脑网络损伤特异于其对应的RFN，在其他亚型的RFN中损伤较轻微（图3C）。鉴于两个数据集间亚型对应的RFN和脑网络损伤模式高度一致性，后续统计将两个数据集进行合并研究。

在人口学特征上，4个亚型在所有数据站点和数据库中均有分布，且在性别比例上不存在显著差异。而在年龄分布上，亚型3相对年长于亚型1和亚型2。在认知功能上，亚型1的认知能力最好，亚型3和亚型4次之，亚型2的认知能力最差。研究进一步利用ADNI的随访信息，发现尽管亚型1

认知能力较好，但其疾病进展仍旧较快。认知能力相对差的亚型3的认知能力保持最好。各个亚型在不同的认知领域上具有不同轨迹，例如，在视觉空间能力上，亚型1具有比亚型3更慢的下降速度。结果表明，识别脑网络的异质性有助于辨别不同的认知损伤模式，未来有望实现更加精准地施以干预措施，更加有效地减缓疾病进程。

在亚型间的脑萎缩比较上，亚型1显示了最轻的脑萎缩，亚型2显示了最严重的萎缩，亚型3和亚型4具有类似的萎缩程度但具有不同的萎缩模式。亚型1在海马区域具有和其他亚型类似的损伤程度，而在其他脑区具有更轻微的萎缩；亚型2在左侧颞叶、楔前叶以及中央旁小叶上有最严重的萎缩；亚型3在扣带回有最严重的萎缩；亚型4在右侧颞叶和枕叶有最严重的萎缩。结果表明，不同的脑网络亚型对应不同的脑萎缩模式，反映了潜在的不同病理机制。

该研究基于多中心大样本定义了稳定可重复的AD亚型，为AD的异质性研究提供了新视角，有望在未来利用它们为临床决策提供信息，并为AD的精准诊疗和干预奠定理论基础。

荷兰阿姆斯特丹自由大学、齐鲁医院、天津环湖医院、首都医科大学宣武医院、解放军总医院、北京航空航天大学、天津医科大学与北京师范大学等单位的科研人员对本研究亦有重要贡献。研究工作得到国家自然科学基金、北京市自然科学基金和中央高校基本科研业务费专项资金等的支持。

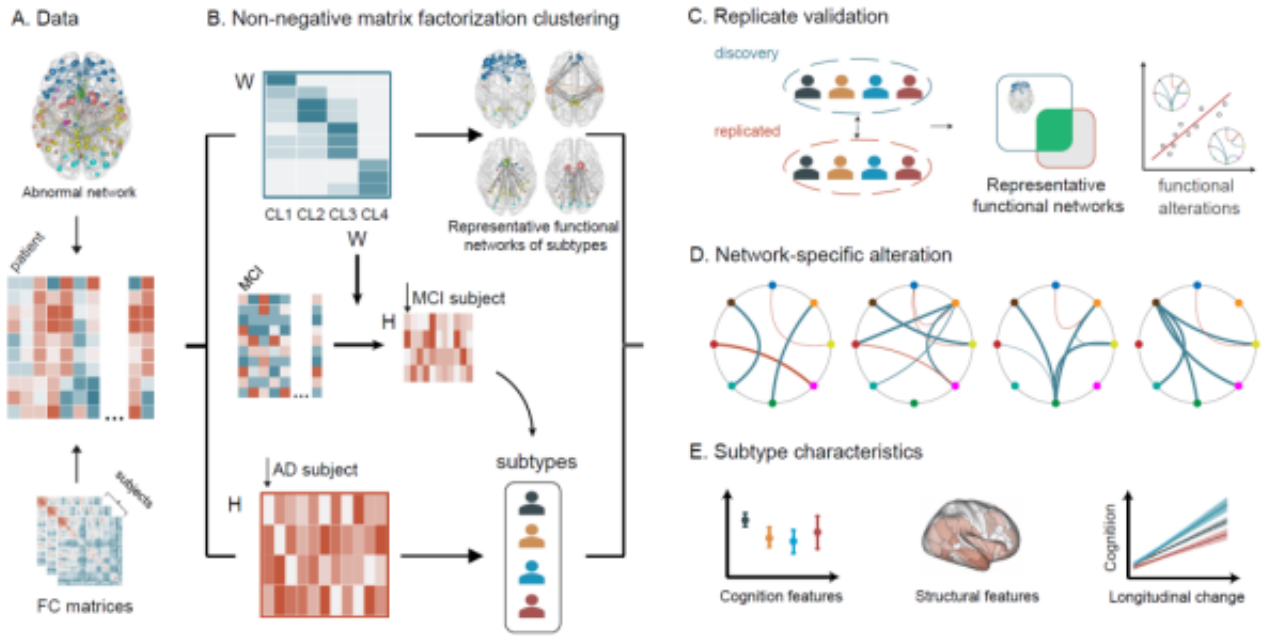


图1.研究框架

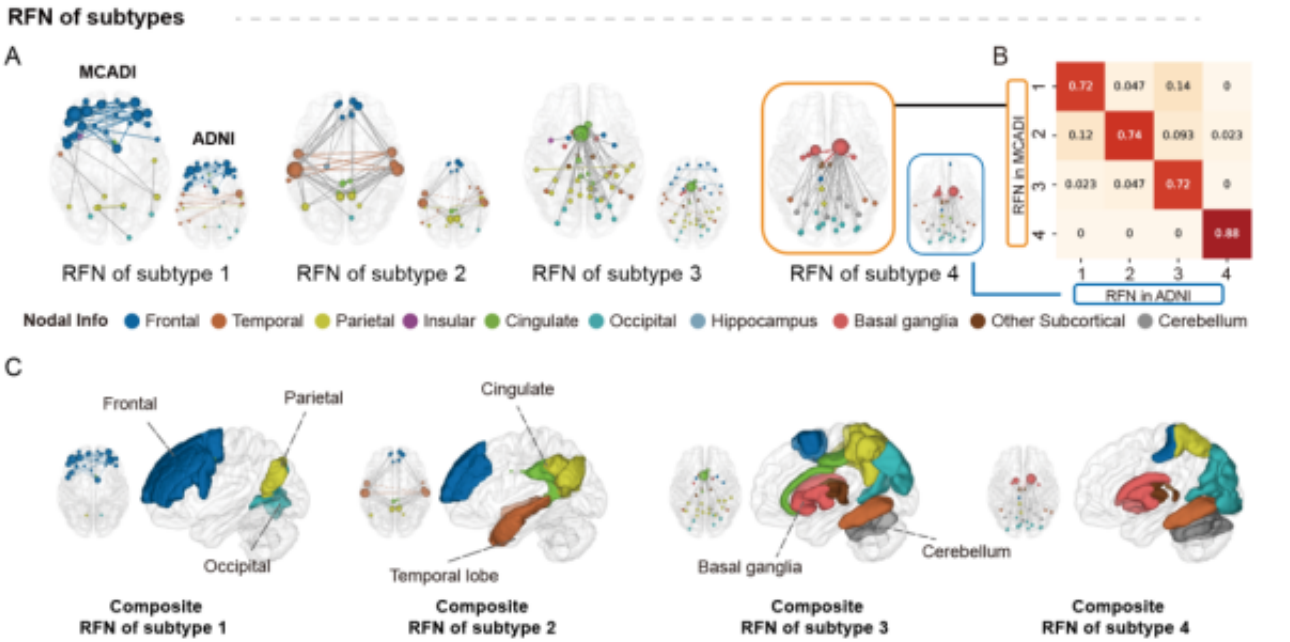


图2.AD功能亚型特点

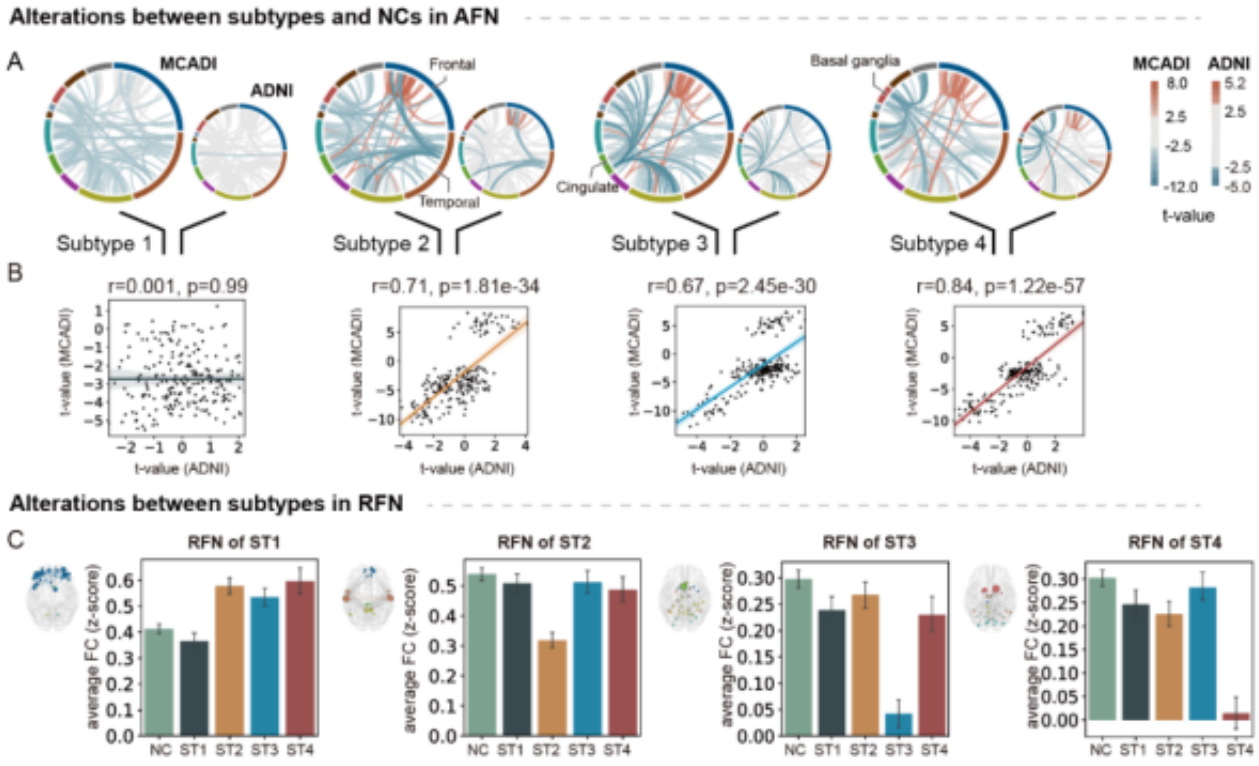


图3.AD亚型的功能连接损伤模式

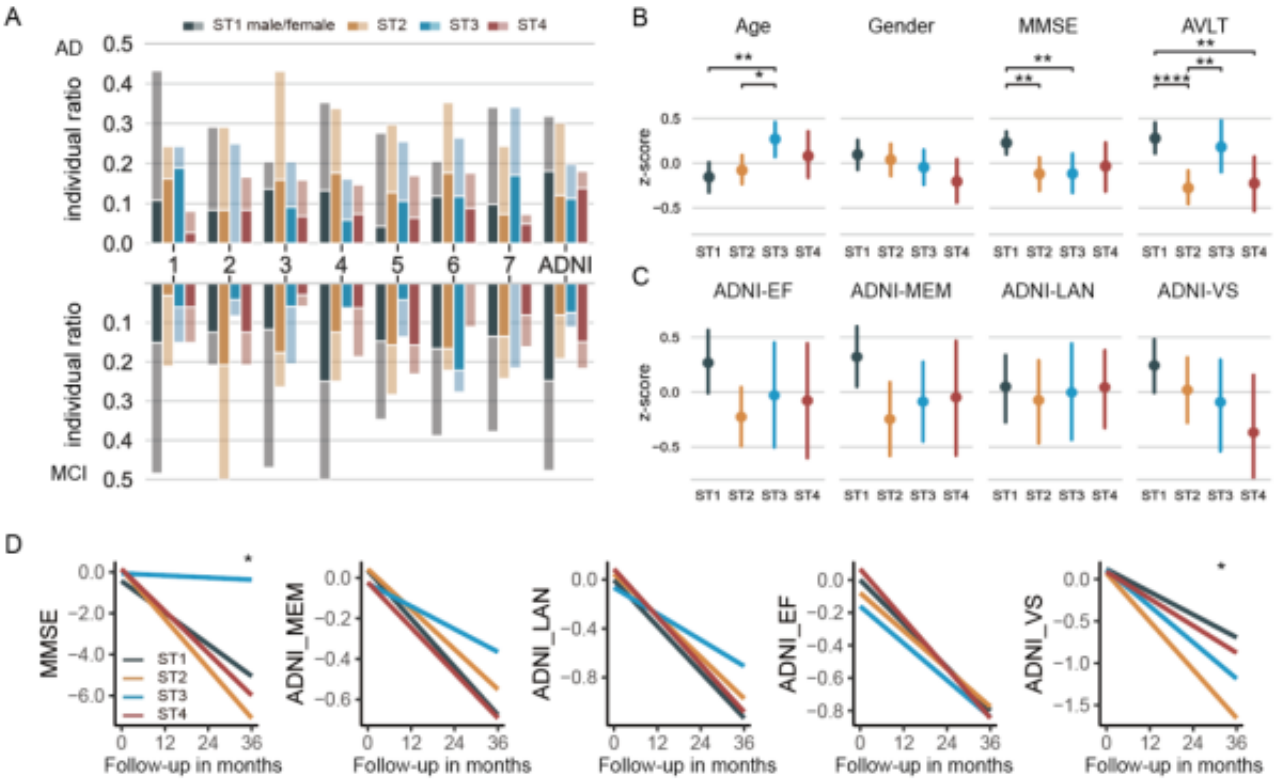

A
ST1 male/female
ST2
ST3
ST4
AD
individual ratio
MCI
ADNI
B
Age
Gender
MMSE
AVLT
z-score
C
ADNI-EF
ADNI-MEM
ADNI-LAN
ADNI-VS
D
MMSE
ADNI_MEM
ADNI_LAN
ADNI_EF
ADNI_VS
Follow-up in months

图4.人口学和认知特征

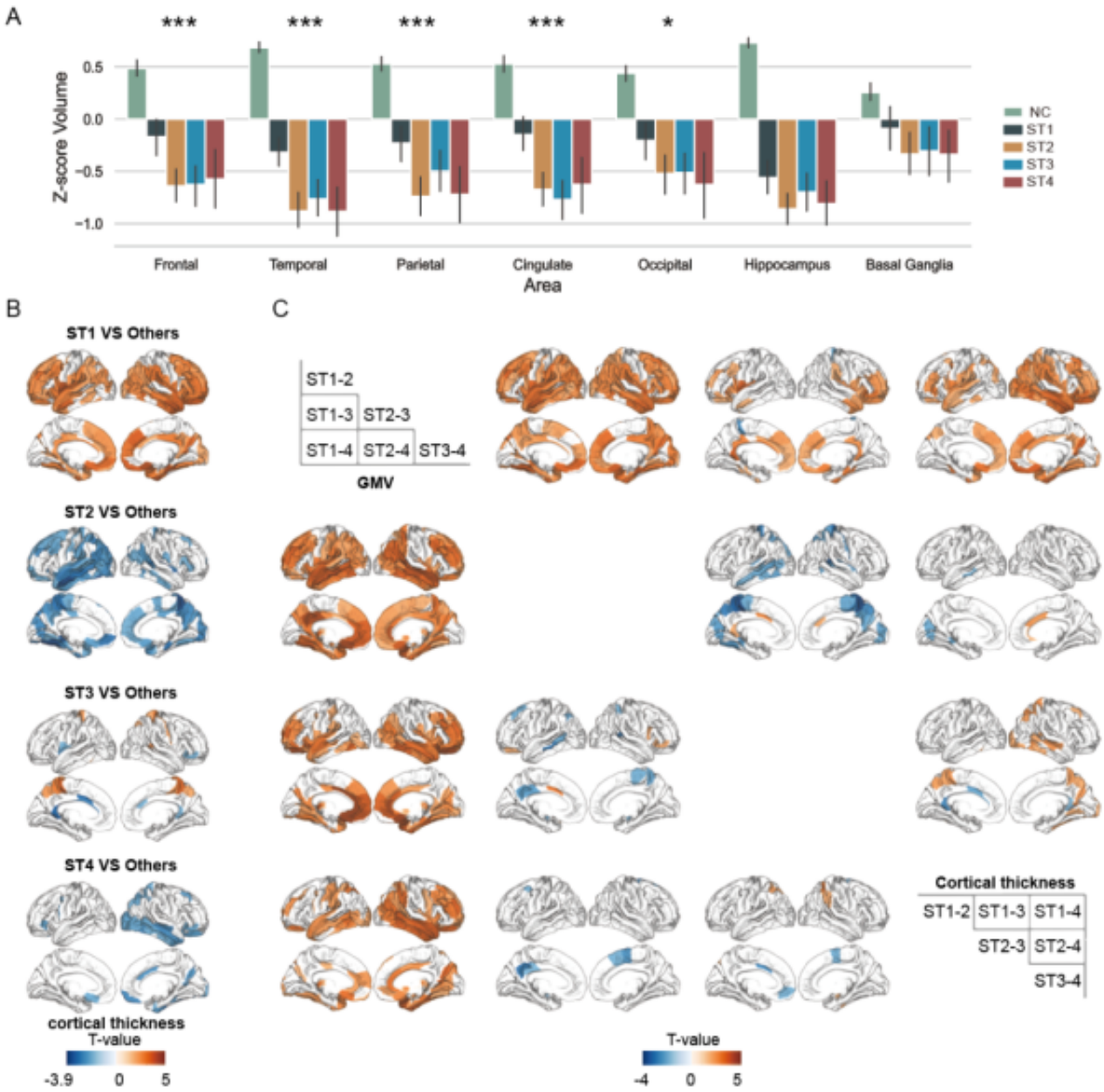


图5.AD亚型脑萎缩特征

研究团队单位：自动化研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发