

## · 综述 ·

## 人工智能机器学习方法在阿尔茨海默病中的应用现状

许晶晶, 张敏鸣

(浙江大学医学院附属第二医院 放射科, 浙江 杭州 310009)

关键词: 阿尔茨海默病; 磁共振成像; 人工智能; 诊断

中图分类号: R742 文献标识码: C 文章编号: 1671-2870(2018)04-0466-05

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2018.04.023

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种以认知和智力损害、行为能力下降为特点的神经退行性疾病,目前其确切病因不明,并缺少有效的治疗方案<sup>[1]</sup>。据估计,到2050年,AD的全球发病率将达1/85<sup>[2]</sup>。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是AD与健康老化的中间阶段,但并不是所有的MCI患者都会转化成AD,一部分MCI患者可以保持认知功能稳定很多年(稳定型MCI),而进展型MCI患者将最终转化成AD。AD虽然没有公认的特效治疗手段,但一些治疗手段仍可以延缓其病程进展。因此,早期分类稳定型MCI与进展型MCI非常重要<sup>[3-5]</sup>。

已知AD的核心病理生理改变是脑内A $\beta$ 蛋白和tau蛋白的异常沉积,形成淀粉样斑块和神经纤维缠结,早期损害突触,导致轴突退化,最后表现为树突状细胞和核周体的萎缩<sup>[6]</sup>。MRI脑成像可以在一定程度上揭示这种神经退行性病变的脑改变。在磁共振结构成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)中,AD患者的特征性表现为脑萎缩,特别是两侧海马、颞叶、扣带回和楔前叶的体积减少<sup>[7-8]</sup>。通过sMRI检查评估这些脑区的皮层体积、组织密度等指标可反映AD疾病的发展;而通过功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)则可进一步发现AD患者脑内功能连接的异常,AD相关脑网络(如默认网络)退化,一些脑区间的连接下降、激活降低<sup>[9-10]</sup>。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可用于分析脑内微小结构水平的水分子弥散活动,得到AD的弥散模式异常。采用DTI进行研究发现,AD患者多出现后部脑白质区域各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值下降,海马和后扣带回FA值下降和平均扩散系数(mean diffusivity, MD)值升高,而MCI患者的后枕顶叶皮层、右侧顶叶缘上回MD值升高<sup>[11-12]</sup>。这些不同的MRI模态成像能从不同角度反映疾病的信息,而这些信息相互补充,可使各种成像的诊断效能最大化,为AD的临床诊断提供客观的影像学依据。

虽然通过MRI检查能探测到AD、MCI患者脑内复杂微小的结构和功能改变,并提示疾病的发展等信息,但由于现

有研究方法具有局限性,以及AD、MCI患者临床表现具有异质性<sup>[4-5]</sup>,将MRI研究成果应用于AD早期个体患者的精确诊断和疾病监测,实现临床转化,仍然面临挑战。机器学习提供了一个系统的方法,能建立一个成熟、自动、客观的分类器,用于学习图像,分析多维的高阶数据,识别复杂微小的脑改变<sup>[13]</sup>。分类器能生成具有高灵敏度和特异度的成像标志物或指标,量化个体的图像信息,并利用计算机技术结合个体基因型、生活环境和方式等的影响,更好地体现个体化医疗。

本文着重回顾近年来使用人工智能机器学习方法进行AD诊断及预测预后的研究,介绍各种基于MRI图像的分析方法,并总结AD人工智能研究面临的瓶颈和挑战,提出今后的研究方向。

## 人工智能机器学习方法简介

机器学习构建分类器包括特征提取-特征选择-降维-基于特征的分类算法。大多数研究的主要目的是,从各个模态的神经影像数据中提取和选择AD相关的固有特征,使用分类算法构建分类器,进行AD诊断分类和转化预测。在此过程中,数据被分为独立的训练集和测试集。训练集用于分类算法的学习过程,测试集用于估算训练集分类算法的表现<sup>[14]</sup>。近年来,数据挖掘、神经网络、深度学习等人工智能数理方法迅速发展,在医学图像研究领域得到广泛应用,并展现出了较大的潜力。应用这些新的数理思维方法,可能进一步提高人工智能对MRI图像复杂数据的分析能力,提高AD诊断、MCI转化预测的评估效率,为临床决策提供更多客观依据。

## 基于MRI的人工智能在AD诊断中的应用

目前,AD患者的临床诊断主要根据国际老年阿尔茨海默病组织及国际工作组制定的标准<sup>[4-5]</sup>,依据包括人口学特征、基因、神经精神测评、脑脊液检查和脑成像信息等几方面。具体而言,这些标准将AD的发展分为AD临床前期(即MCI)及AD临床发病期2个阶段。

国际上有学者利用sMRI、fMRI、DTI等MRI神经影像单一或多模态的数据,进行了AD与MCI分类研究,并具有一定的诊断准确度。

基金项目: 浙江省医药卫生科研基金项目(2017203760);浙江省医药卫生青年人才项目(2018262515);浙江省中医药青年人才项目(2018ZQ035)

通信作者: 张敏鸣 E-mail: zhangminming@zju.edu.cn

### 一、sMRI 的应用

sMRI 研究多通过显示脑萎缩来评估 AD 分期和进展,常用方法包括基于体素的结构分析和基于皮层表面的结构分析,主要的特征提取方法有密度图(灰质、白质、脑脊液)、皮层表面(顶点形态学特征)和基于 AD 相关脑区(海马及其他)的特征提取等。早期,Klöppel 等<sup>[14]</sup>使用全脑灰质密度图和支持向量机(support vector machine,SVM)进行 AD 患者和健康老年人的分类,结果发现 AD 患者的海马密度减低,分类准确度可达 96%。近年来,相同的方法还被用于分类 AD、行为变异型额颞叶痴呆及健康老年人,准确度均达到 80%以上<sup>[15]</sup>。Li 等<sup>[16]</sup>计算了全脑所有表面顶点的多个形态学特征,包括皮层厚度、表面积、脑沟深度、度量失真、平均曲率等,用于分类 MCI 与健康人,准确度可达 80%。研究者们还使用减少特征的方法来降维、选择特征,进一步训练分类算法,使得得到的分类器可以很好地应用于新的数据集<sup>[17-20]</sup>。值得一提的是,Liu 等<sup>[21]</sup>将图像在不同选择的模板中进行配准,在各自不同的模板中提取相关区域的特征,将原图作为主要数据源,其他配准图像作为辅助源,采用 SVM 对每个组提取的特征进行单独训练,用大多数投票进行融合,这种特征减少的方法使得 AD 和与健康老年人分类的准确度从 84.18%提高到 92.51%,进展型 MCI 与稳定型 MCI 分类的准确度从 70.06%提高到 78.88%。分层或结构化的深度学习是机器学习的一个分支,其是基于复杂算法,使用神经网络架构从数据中有效地提取高级抽象特征,已经在大数据和人工智能得到越来越多的探索应用<sup>[22]</sup>。越来越多的实验证明,深度学习可进一步提高 AD 诊断、鉴别诊断的准确率。Luo 等<sup>[23]</sup>利用 3D 卷积神经网络(Convolutional Neural Network,CNN)建模,从 sMRI 图像上捕捉结构变化,成功分类了 AD 患者与健康人,准确度达 93%。类似的,Hosseiniasl 等<sup>[24]</sup>应用 3D 适应性 CNN 进行 AD、MCI 与健康人的分类,准确度均达 90%以上。

### 二、fMRI 的应用

大量的任务态 fMRI 研究提示,AD 患者有脑激活和去激活模式改变,但由于 AD 患者配合任务会有困难,使任务态 fMRI 研究开展有一定的局限性。静息态 fMRI 常用指标是测量患者静息状态下的脑区间功能连接及功能网络的变化。AD 患者的神经退行性过程使很多脑区间的功能连接发生了改变,相关的脑功能网络也发生改变,其全脑功能的异常分布,有助于 AD 与 MCI 的分类。例如 Chen 等<sup>[25]</sup>使用大规模网络分析,对 AD、MCI 及健康人进行了分类,结果提示其 AD 的分类准确度达 87%。Challis 等<sup>[26]</sup>基于功能连接矩阵使用逻辑回归模型构建 AD 与 MCI 分类器,结果显示颞叶内侧及皮层下的连接强度能分类 MCI 患者与正常人,准确度达 75%;额叶和其他脑区间的功能连接强度能分类 AD 与 MCI,准确度达 97%。有研究还在连接矩阵的基础上,计算拓扑结构和局部网络变量后提取特征,再构建分类器,结果可实现 AD 患者与健康人群的准确分类<sup>[27-28]</sup>。Sarraf 等<sup>[29]</sup>基于 fMRI 图像,利用 CNN 深度学习 LeNET-5 结构来分类 AD 患者与健康人,准确度可达 96.85%。总的来说,目前研究报道

的基于静息态 fMRI 构建的分类器具有较高的分类准确度,值得关注和扩大样本量研究。

### 三、DTI 的应用

DTI 可用于分析脑内水分子弥散活动,AD 患者的脑白质纤维完整性损坏,脑弥散模式异常。利用 DTI 成像得到的弥散参数改变,可以对 AD、MCI 进行分类。特征提取主要基于的方法包括纤维束成像、结构连接网络测量和判别体素选择。例如,Nir 等<sup>[30]</sup>使用纤维束成像计算最大密度路径的 FA、MD,用于分类 AD 和 MCI。Wee 等<sup>[31]</sup>根据脑区的纤维数量作为特征,构建白质纤维连接网络,用于 MCI 分类,发现前额叶皮质、眶额皮质、顶叶和岛叶区域的特征的分类性能最佳<sup>[31]</sup>。Dyrba 等<sup>[32-33]</sup>通过体素选择来减少 DTI 数据的维度,计算所选择体素的 FA、MD 和各向异性来分类 AD 和 MCI,也具有一定的准确度。

### 四、多模态 MRI 的应用

目前大多数 AD、MCI 的分类研究认为,结合多种模态的 MR 成像方法,可较单一模态进一步提高分类的准确度。早期研究使用 sMRI 局部体积和 DTI 中 FA 值,采用 SVM 的方法,收集 79 例 MCI 患者和 204 名健康对照者的多模态影像数据,构建了分类器,结果提示其分类的准确度、特异度、灵敏度分别可达 71.09%、78.40%和 51.96%<sup>[34]</sup>。近来,Tang 等<sup>[35]</sup>使用海马和杏仁核的体积(sMRI)、弥散(DTI)特征分类 AD,采用主成分分析(PCA)和  $t$  检验减少特征,用线性判别分析和 SVM 构建分类器,分类的准确度、特异度、灵敏度均明显提高。Schouten 等<sup>[36]</sup>测量全脑所有脑区的局部体积(sMRI)、弥散(DTI)、稀少偏相关(静息态 fMRI)特征,采用逻辑弹性网分类了 77 例 AD 患者和 173 例健康对照者,分类的准确度、特异度、灵敏度分别可达 89.6%、92.7%和 82.6%。sMRI 是多模态研究的主要成分,有研究还将其与 PET、临床信息、认知测验、脑脊液检查、基因等结合,以构建 AD、MCI 分类器,具有一定的准确度<sup>[37-40]</sup>。

### 基于 MRI 的人工智能在预测 AD 转化中的应用

在预测 MCI 向 AD 的转化方面,目前国际上的相关研究共有 10 篇<sup>[41-50]</sup>。研究均结合了 sMRI、PET 成像和一些非成像模态的特征,结果显示 MRI 脑成像有一定的预测 MCI 转化成 AD 的能力。早期研究的一个典型方法是将多个模态获取的特征整合成一个特征集,然后建立一个分类器。由于组合特征集的高维性,在构建分类器之前通常使用特征选择算法。例如 Ritter 等建立了一个特征集,包含从多个成像和非成像方式得到的很多特征,如 sMRI、FDG-PET、脑脊液检查、神经心理学测试、病史、基线症状、神经和体格检查以及人口统计信息。特征选择后用 SVM 构建分类器,该方法在预测 3 年内 86 例转化 MCI 患者和 151 例无转化 MCI 患者的分类中准确度达到 73%<sup>[41]</sup>。之后,多核学习将同一模态提取的特征封装在同一个内核,然后将这些模态的内核组合成分类器,以更好地保留了每个模态完整性并揭示模态间差异。如 Zhang 等<sup>[42]</sup>结合 sMRI 与 PET 的成像数据,与脑脊液检查

数据一起,用多核学习建立 MCI 和与健康对照者的分类器,并用来分类 18 个月内转化与非转化的 MCI 组,使用 10 倍交叉验证,分类器分类的准确度达到 76.4% (敏感度为 81.8%,特异度为 66%)。另外,有研究尝试了使用不同方法来提高预测 MCI 转化的准确度,如增加辅助数据并采用多任务学习方法<sup>[43]</sup>、增加利用 MCI 患者以外相关的数据(如 AD 和 NC 的分类)<sup>[44]</sup>、探索纵向多模态图像数据的使用<sup>[45-46]</sup>等。

### 人工智能面临的瓶颈和挑战

分析目前将 MRI 用于 AD 早期诊断和预测 MCI 转化 AD 的研究,可以发现以下几方面问题。①小样本研究居多,大样本研究分类的准确度有待提高。特别是在利用多模态成像和非成像数据构建预测 MCI 向 AD 转换的分类器时,其准确度一般低于或勉强超过 80%,远未达到能够应用于临床的标准。②当使用多模态成像进行分类诊断和预测时,可能出现模态数据的缺失,但很少有研究关注模态数据缺失后的解决方法。多数研究局限于单一模态,多模态信息的未充分利用,可能是目前研究准确度较低的重要原因。③sMRI 和 FDG-PET 是现有研究中使用的主流方法,fMRI 和 DTI 尚未应用于构建预测 MCI 向 AD 转换的分类器。④几乎所有现有关于预后的研究,都将问题转化为在一定时间内 MCI 转化与否的二元分类问题<sup>[47-50]</sup>。但疾病的进展是在连续谱上,但即使 2 例在 2 年内转化成 AD 的患者,两者的发展道路也会有很大不同。预测进展路径的预后模型需要超越二进制的新的模型开发,如代表不同的渐进轨迹的多分类。⑤从方法学层面来说,尽管深度学习方法越来越被关注和探索,经典的机器学习算法仍是现有研究中被使用较多的方法。研究方法在感兴趣区构建、特征提取、特征融合等多方面存在巨大改进空间。

目前人工智能 AD 研究面临的挑战如下。①泛化能力:人工智能分类器临床应用的一个关键挑战是,模型对新患者数据的推广应用能力。理想情况下,不管成像方案、扫描机器和人口统计学的变异如何,这些模型都应很好地发挥作用<sup>[13]</sup>。在神经影像 AD 分类中,不同的研究试图通过对公开的数据集进行分析得到结果,基于不同数据集数据构建和验证分类器以及对于同一数据集的不同研究进行比较,这些有助于确定研究的普遍性。但是如何规范同一数据集不同研究间的比较尚无定论。②可重复性:研究的数据集,包括公开数据集的子集,没有提供受试者完整的详细的情况是重复现有研究结果和比较研究结果的最主要妨碍因素。③AD 异质性:AD 的异质性需要一个明确定义的临床病理亚型。在现有的研究中,AD 临床异质性被广泛忽视。开发处理不同成像模态的工具,系统地量化异质性对于利用人工智能开发有效的个体化诊断和预测工具至关重要<sup>[51]</sup>。

### 结 论

在过去十几年内,基于 MRI 的人工智能 AD 研究已经

被越来越多地报道。这些研究的最终目的是,通过 MRI 人工智能方法,对已经患病和健康个体的大样本进行分类,建立分类器,在个体水平实现疾病早期阶段诊断和预测未来的疾病发展。多种 MRI 技术包括 sMRI、fMRI、DTI,能显示 AD 和 MCI 患者复杂的大脑特征改变,帮助理解 AD 的病理生理过程。多模态成像能提高 AD 分类和预测疾病转化的性能。此外,将神经影像学方法与人口学、认知评分、脑脊液及基因多种特征相结合,能有效地实现疾病的准确分类。笔者认为,在临床实践中,开发模态数据缺失的模型建立方法,结合 AD 异质性和病程特点的成像特征来反映其神经退行性改变的模式,有可能成为未来的一个方向。结合多种分类算法,应用深度学习等新的数理思维方法,可能进一步提高对 MRI 复杂数据的分析能力,提高 AD 诊断和预后预测的评估效率。

### [参考文献]

- [1] Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*,2016,12(4):459-509.
- [2] Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*,2007,3(3):186-191.
- [3] Alzheimer's Association. FDA-approved treatments for Alzheimer's[R/OL]. 2017[2018-07-30][https://www.alz.org/dementia/downloads/topicsheet\\_treatments.pdf](https://www.alz.org/dementia/downloads/topicsheet_treatments.pdf).
- [4] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the I-WG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*,2014,13(6):614-629.
- [5] Carrillo MC, Dean RA, Nicolas F, et al. Revisiting the framework of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic criteria[J]. *Alzheimers Dement*, 2013,9(5):594-601.
- [6] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*,2011,1(1):a006189.
- [7] Baron JC, Chételat G, Desgranges B, et al. *In vivo* mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*,2001,14(2):298-309.
- [8] Ishii K, Kawachi T, Sasaki H, et al. Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005,26(2):333-340.
- [9] He Y, Wang L, Zang Y, et al. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: a combined structural and resting-state functional MRI study[J]. *Neuroimage*,2007,35(2):488-500.
- [10] Wang K, Liang M, Wang L, et al. Altered functional con-



- nectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study[J]. Hum Brain Mapp, 2007, 28(10): 967-978.
- [11] Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study[J]. Neurobiol Aging, 2006, 27(5): 663-672.
- [12] Rose SE, McMahon KL, Janke AL, et al. Diffusion indices on magnetic resonance imaging and neuropsychological performance in amnesic mild cognitive impairment[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(10): 1122-1128.
- [13] Rathore S, Habes M, Iftikhar MA, et al. A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages[J]. Neuroimage, 2017, 155: 530-548.
- [14] Klöppel S, Stonnington CM, Chu C, et al. Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease [J]. Brain, 2008, 131(Pt 3): 681-689.
- [15] Möller C, Pijnenburg YA, van der Flier WM, et al. Alzheimer Disease and Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Automatic Classification Based on Cortical Atrophy for Single-Subject Diagnosis[J]. Radiology, 2016, 279(3): 838-848.
- [16] Li S, Yuan X, Pu F, et al. Abnormal changes of multidimensional surface features using multivariate pattern classification in amnesic mild cognitive impairment patients[J]. J Neurosci, 2014, 34(32): 10541-10553.
- [17] Salvatore C, Cerasa A, Battista P, et al. Magnetic resonance imaging biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease: a machine learning approach [J]. Front Neurosci, 2015, 9: 307.
- [18] Liu X, Tosun D, Weiner MW, et al. Locally linear embedding (LLE) for MRI based Alzheimer's disease classification[J]. Neuroimage, 2013, 83: 148-57.
- [19] Beheshti I, Demirel H, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Probability distribution function-based classification of structural MRI for the detection of Alzheimer's disease[J]. Comput Biol Med, 2015, 64: 208-216.
- [20] Magnin B, Mesrob L, Kinkingnéhun S, et al. Support vector machine-based classification of Alzheimer's disease from whole-brain anatomical MRI[J]. Neuroradiology, 2009, 51(2): 73-83.
- [21] Liu M, Zhang D, Shen D, et al. View-centralized multi-atlas classification for Alzheimer's disease diagnosis [J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(5): 1847-1865.
- [22] Itamar A, Derek CR, Thomas PK, et al. Deep Machine Learning-A New Frontier in Artificial Intelligence Research[J]. Computational Intelligence Magazine, IEEE, 2010, 5(4): 13-18.
- [23] Luo S, Li XC, Li J. Automatic Alzheimer's Disease Recognition from MRI Data Using Deep Learning Method [J]. JAMP, 2017, 5(9): 1892-1898.
- [24] Hosseiniasl E, Keynto R, Elbaz A. Alzheimer's Disease Diagnostics by Adaptation of 3D Convolutional Network [J/OL]. 2016-10-25[2018-07-30]. [https://www.researchgate.net/publication/304748302\\_Alzheimer%27s\\_Disease\\_Diagnostics\\_by\\_Adaptation\\_of\\_3D\\_Convolutional\\_Network](https://www.researchgate.net/publication/304748302_Alzheimer%27s_Disease_Diagnostics_by_Adaptation_of_3D_Convolutional_Network).
- [25] Chen G, Ward BD, Xie C, et al. Classification of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal cognitive status with large-scale network analysis based on resting-state functional MR imaging[J]. Radiology, 2011, 259(1): 213-221.
- [26] Challis E, Hurley P, Serra L, et al. Gaussian process classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from resting-state fMRI[J]. Neuroimage, 2015, 112: 232-243.
- [27] Jie B, Zhang D, Gao W, et al. Integration of network topological and connectivity properties for neuroimaging classification[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2014, 61(2): 576-589.
- [28] Khazaei A, Ebrahimzadeh A, Babajani-Feremi A. Identifying patients with Alzheimer's disease using resting-state fMRI and graph theory[J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126(11): 2132-2141.
- [29] Sarraf S, Tofghi G. Deep Learning-based Pipeline to Recognize Alzheimer's Disease using fMRI Data [J/OL]. Future Technologies Conference, 2016-12-06[2018-07-30]. <https://ieeexplore.ieee.org/document/7821697/>.
- [30] Nir TM, Villalon-Reina JE, Prasad G, et al. Diffusion weighted imaging-based maximum density path analysis and classification of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(Suppl 1): S132-S140.
- [31] Wee CY, Yap PT, Li W, et al. Enriched white matter connectivity networks for accurate identification of MCI patients[J]. Neuroimage, 2011, 54(3): 1812-1822.
- [32] Dyrba M, Ewers M, Wegrzyn M, et al. Robust automated detection of microstructural white matter degeneration in Alzheimer's disease using machine learning classification of multicenter DTI data[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64925.
- [33] Dyrba M, Grothe M, Kirste T, et al. Multimodal analysis of functional and structural disconnection in Alzheimer's disease using multiple kernel SVM[J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(6): 2118-2131.
- [34] Cui Y, Wen W, Lipnicki DM, et al. Automated detection of amnesic mild cognitive impairment in community-dwelling elderly adults: a combined spatial atrophy and white matter alteration approach[J]. Neuroimage, 2012, 59(2):

- 1209-1217.
- [35] Tang X, Qin Y, Wu J, et al. Shape and diffusion tensor imaging based integrative analysis of the hippocampus and the amygdala in Alzheimer's disease[J]. Magn Reson Imaging, 2016, 34(8):1087-1099.
- [36] Schouten TM, Koini M, de Vos F, et al. Combining anatomical, diffusion, and resting state functional magnetic resonance imaging for individual classification of mild and moderate Alzheimer's disease[J]. Neuroimage Clin, 2016, 11:46-51.
- [37] Vemuri P, Gunter JL, Senjem ML, et al. Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: validation studies[J]. Neuroimage, 2008, 39(3): 1186-1197.
- [38] Zhang Y, Wang S, Dong Z. Classification of Alzheimer disease based on structural magnetic resonance imaging by kernel support vector machine decision tree[J]. Prog Electromagn Res, 2014, 144(144):171-184.
- [39] Zhu X, Suk HI, Shen D. A novel matrix-similarity based loss function for joint regression and classification in AD diagnosis[J]. Neuroimage, 2014, 100:91-105.
- [40] Korolev IO, Symonds LL, Bozoki AC. Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia Using Clinical, MRI, and Plasma Biomarkers via Probabilistic Pattern Classification[J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0138866.
- [41] Ritter K, Schumacher J, Weygandt M, et al. Multimodal prediction of conversion to Alzheimer's disease based on incomplete biomarkers[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2015, 1(2):206-215.
- [42] Zhang D, Wang Y, Zhou L, et al. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. Neuroimage, 2011, 55(3):856-867.
- [43] Zhang D, Shen D, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Multi-modal multi-task learning for joint prediction of multiple regression and classification variables in Alzheimer's disease[J]. Neuroimage, 2012, 59(2):895-907.
- [44] Cheng B, Liu M, Zhang D, et al. Domain Transfer Learning for MCI Conversion Prediction[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2015, 62(7):1805-1817.
- [45] Hinrichs C, Singh V, Xu G, et al. Predictive markers for AD in a multi-modality framework: an analysis of MCI progression in the ADNI population[J]. Neuroimage, 2011, 55(2):574-589.
- [46] Zhang D, Shen D, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting future clinical changes of MCI patients using longitudinal and multimodal biomarkers[J]. PLoS One, 2012, 7(3):e33182.
- [47] Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, et al. Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers[J]. Radiology, 2013, 266(2):583-591.
- [48] Liu F, Wee CY, Chen H, 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.
- [49] Young J, Modat M, Cardoso MJ, et al. Accurate multi-modal probabilistic prediction of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment[J]. Neuroimage Clin, 2013, 2:735-745.
- [50] Wang P, Chen K, Yao L, et al. Multimodal Classification of Mild Cognitive Impairment Based on Partial Least Squares[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 54(1):359-371.
- [51] Liu X, Chen K, Wu T, et al. Use of multimodality imaging and artificial intelligence for diagnosis and prognosis of early stages of Alzheimer's disease[J]. Transl Res, 2018, 194:56-67.

(收稿日期:2018-07-30)

(本文编辑:张 宁)

~~~~~

欲订阅《诊断学理论与实践》杂志者,可向当地邮局或直接向本刊编辑部订阅。

本刊邮发代号:4-687。本刊欢迎来稿,欢迎订阅,欢迎批评指正。