

轻度认知障碍罕见逆转的认知轨迹建模



秦 瑶^{1, 2, 3}, 霍彦吉¹, 周 静¹, 周 妍¹, 韩红娟⁴, 崔 靖^{1, 2}, 余红梅^{1, 2, 3}

1. 山西医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室 (太原 030001)
2. 重大疾病风险评估山西省重点实验室 (太原 030001)
3. 煤炭环境致病与防治教育部重点实验室 (太原 030001)
4. 山西医科大学基础医学院数学教研室 (太原 030001)

【摘要】目的 构建轻度认知障碍 (MCI) 双向转归的动态分析框架, 量化 MCI 罕见逆转现象与高进展风险的动态认知轨迹。**方法** 选取阿尔茨海默病神经影像学计划 (ADNI) 2005—2022 年基线诊断为 MCI 且至少完成 2 次随访的患者, 构建回顾性队列。收集人口学信息、*APOEε4* 基因型及神经心理学量表数据, 采用多变量函数型主成分分析 (MFPCA) 对纵向认知评估结果进行函数化重构, 并基于累积方差贡献率 ($FVE > 90\%$) 提取主成分 (FPC)。构建函数型多状态 Markov 模型, 估计状态间的转移强度、逐年转移概率及协变量效应。**结果** 共纳入 1 019 例 MCI 患者, 累计完成随访 4 657 例次, 最终 93 例 (9.1%) 逆转, 359 例 (35.2%) 进展为阿尔茨海默病 (AD)。纵向认知轨迹分析显示, 第一主成分 (MFPC1) 得分在不同转归群体中存在显著差异, 进展型 MCI > 稳定型 MCI > 逆转型 MCI。MCI 逆转的转移强度 (0.020) 约为 AD 进展风险 (0.086) 的 1/4, 但逆转后认知再损害强度高达 0.138。MFPC1 降低 ($HR=0.993$, 95%CI: 0.991, 0.995) 与 MFPC2 升高 ($HR=1.004$, 95%CI: 1.001, 1.007) 均与 MCI 逆转密切相关。**结论** MCI 群体在纵向认知轨迹中呈现显著的异质性。MCI 逆转事件较为罕见, 且逆转后仍面临认知再损害风险。

【关键词】 轻度认知障碍; 逆转; 罕见事件; 函数型主成分分析; 多状态模型

【中图分类号】 R 749.1 **【文献标识码】** A

Cognitive trajectories modeling of rare reversion in mild cognitive impairment

QIN Yao^{1,2,3}, HUO Yanji¹, ZHOU Jing¹, ZHOU Yan¹, HAN Hongjuan⁴, CUI Jing^{1,2}, YU Hongmei^{1,2,3}

1. Department of Health Statistics, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
2. Shanxi Provincial Key Laboratory of Major Diseases Risk Assessment, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China.
3. Ministry of Education Key Laboratory of Coal Environmental Pathogenicity and Prevention, Taiyuan 030001, China
4. Department of Mathematics, School of Basic Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: YU Hongmei, Email: yu@sxmu.edu.cn

【Abstract】Objective To construct a dynamic framework for bidirectional transitions

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202503205

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82273742、82404384); 中国博士后科学基金 (2025T180201、2025M770735); 山西省基础研究计划面上项目 (202403021221161); 山西医科大学省级博士基金项目 (SD2446)

通信作者: 余红梅, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: yu@sxmu.edu.cn

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

of mild cognitive impairment (MCI), quantifying both rare reversion and high-risk progression trajectories in cognitive dynamics. **Methods** Patients diagnosed with MCI at baseline from 2005 to 2022 and completed at least two follow-up visits were selected from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), and a retrospective cohort was constructed. Demographic information, *APOE* ϵ 4 genotype, and neuropsychological scales data were collected. Longitudinal cognitive assessments were functionally reconstructed using multivariate functional principal component analysis (MFPCA), with functional principal components (FPCs) extracted based on cumulative variance contribution rate (PVE>90%). Functional multi-state Markov models were developed to estimate inter-state transition intensities, year to year transition probabilities, and covariate effects. **Results** Among 1,019 MCI patients (4,657 follow-up visits), 93 (9.1%) reverted to normal cognition, while 359 (35.2%) progressed to Alzheimer's disease (AD). Longitudinal trajectory analysis revealed significant heterogeneity: progressive MCI > stable MCI > reverted MCI in the first functional principal component (MFPC1) scores. The transition intensity for MCI reversion (0.020) was approximately one-fourth of the AD progression risk (0.086), but the post-reversion cognitive re-impairment intensity was 0.138. Reduced MFPC1 (HR=0.993, 95%CI: 0.991, 0.995) and elevated MFPC2 (HR=1.004, 95%CI: 1.001, 1.007) were closely associated with MCI reversion. **Conclusion** MCI exhibits marked heterogeneity in longitudinal cognitive trajectories. Although reversion is rare, reversed patients remain at high risk of cognitive re-impairment.

【Keywords】 Mild cognitive impairment; Reversion; Rare events; Functional principal component analysis; Multi-state model

轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 连续疾病谱的前驱阶段。尽管多数 MCI 患者呈现向 AD 的单向进展趋势, 但仍有少数患者可逆转至正常认知 (normal cognition, NC) 状态^[1]。然而, 既往研究多聚焦于 MCI 向 AD 的进展过程, 对 MCI 逆转这一罕见事件的系统性探索却长期滞后, 其难点主要源于纵向认知评估的复杂特性与传统模型的适应性局限^[2]。一方面, 神经心理学量表在认知维度 (如情景记忆与执行功能) 上存在显著重叠, 其高度的多重共线性会导致传统回归模型出现严重的参数估计偏倚; 另一方面, 传统多状态模型通常基于纵向认知评估的离散观测值, 难以表征时间连续域的动态认知轨迹^[3-4]。近年来, 函数型数据分析 (functional data analysis, FDA) 通过对纵向认知曲线进行连续化重构, 为解析纵向认知的动态轨迹建模提供了新思路^[5]。针对上述挑战, 本研究创新性地提出函数型多状态建模框架, 整合多变量函数型主成分分析 (multivariate functional principal component analysis, MFPCA)^[6] 与多状态 Markov 模型^[7], 将纵向认知轨迹重构与跨状态转移风险分析进行结合, 以实现 MCI 进展、稳定及罕见逆转事件的轨迹建模, 为揭示 MCI 的多状态转归提供方法学突破。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究资料来源于阿尔茨海默病神经影像学计划 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) 数据库。ADNI 为一项多中心纵向观察性研究, 旨在通过整合临床神经学、神经影像学及遗传学数据, 探寻与 AD 相关的大脑结构和功能的生物标记物, 进而为临床试验设计优化及诊疗方法改良提供指导。所有 ADNI 参与者均在其入组的阿尔茨海默病研究中心 (Alzheimer's Disease Center, ADC) 签署了经该中心机构审查委员会批准的书面知情同意书。本研究选取 2005—2022 年基线时被诊断为 AD 源性 MCI 的患者 (即排除由血管性认知障碍、脑积水、创伤性脑损伤等其他明确病因导致的 MCI), 且所有入选患者至少完成 2 次随访。通过每半年或 1 年开展一次认知评估 (评估其处于 NC、MCI 或 AD 痴呆阶段), 构建回顾性队列。

1.2 诊断标准

NC 的诊断标准: 认知功能或日常生活功能无明显损害, 且无记忆相关主诉; 韦氏记忆量表修订版逻辑记忆 II 子量表 (Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory II subscale) 的延迟

段落回忆 A 段 (paragraph A of delayed paragraph recall) 评分, 经受教育年限调整后符合相应范围, 即受教育 16 年及以上者 ≥ 9 分, 受教育 8~15 年者 ≥ 5 分, 受教育 7 年及以下者 ≥ 3 分; 简易精神状态检查 (Mini Mental State Examination, MMSE) 量表评分 24~30 分 (受教育年限 < 8 年除外); 临床痴呆评定 (Clinical Dementia Rating, CDR) 量表及临床痴呆评定量表总和 (Sum of Boxes score of the Clinical Dementia Rating Scale, CDRSB) 评分均为 0 分。

MCI 的诊断标准: 存在受试者、照料者或临床医师报告的主观记忆抱怨; 认知功能异常, 但日常生活功能充分保留; 延迟段落回忆 A 段评分, 经受教育年限调整后符合相应范围, 即受教育 16 年及以上者 ≤ 11 分, 受教育 8~15 年者 ≤ 9 分, 受教育 7 年及以下者 ≤ 6 分; MMSE 量表评分 24~30 分 (受教育年限 < 8 年除外); CDR 量表评分为 0.5 分, CDRSB ≥ 0.5 ; 尚未达到 AD 的诊断标准。

AD 的诊断标准: 符合美国神经病学与语言交流障碍研究所 (National Institute of Neurological and Communicative Disorders) 和中风-阿尔茨海默病及相关疾病协会 (Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) 关于疑似 AD (probable AD) 的诊断标准; 存在受试者、照料者或临床医师报告的记忆抱怨; 延迟段落回忆 A 段评分, 经受教育年限调整后符合相应范围, 即受教育 16 年及以上者 ≤ 8 分, 受教育 8~15 年者 ≤ 4 分, 受教育 7 年及以下者 ≤ 2 分; MMSE 量表评分 20~26 分 (受教育年限 < 8 年除外); CDR 量表评分为 0.5 或 1 分。

基于患者在随访期间的动态认知状态, 可分为三类转归类型: 逆转型 MCI (reversed MCI, rMCI), 即在随访期间出现 ≥ 1 次认知逆转, 且从未进展至 AD; 稳定型 MCI (stable MCI, sMCI), 即在随访期间认知状态始终保持为 MCI, 既未逆转至 NC, 也未进展至 AD; 进展型 MCI (progressive MCI, pMCI), 即在随访期间进展为 AD (无论是否曾发生过认知逆转)。

1.3 变量信息

收集患者的人口学信息包括年龄、性别、受教育年限和婚姻状况; 遗传易感标记物以载脂蛋白 E 基因型 $\epsilon 4$ (apolipoprotein E $\epsilon 4$, APOE $\epsilon 4$) 为代表。神经心理学量表包括阿尔茨海默病评估量

表 (Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS, 包括 ADAS11、ADAS13 和 ADASQ4 子量表)、功能活动问卷 (Functional Activities Questionnaire, FAQ)、雷伊听觉言语学习测试 (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT, 包括短期记忆 RAVLT_immediate、工作记忆 RAVLT_learning、长期记忆 RAVLT_forgetting 以及遗忘 RAVLT_perc_forgetting)、连线测试-B (trial making test-version B, TMT-B)、mPACCdigit 和 mPACCtrailsB。其中, RAVLT_immediate、RAVLT_learning、mPACCdigit 和 mPACCtrailsB 评分越高, ADAS、RAVLT_forgetting、RAVLT_perc_forgetting 及 TMT-B 评分越低, 认知功能越好; FAQ 评分越低, 日常生活功能越好。

1.4 多变量函数型数据分析

采用主成分分析 (principal component analysis, PCA), 即通过正交变换将存在某种关系的随机向量转化为独立的随机向量。对于单变量函数型主成分分析 (functional principal component analysis, FPCA), 将纵向观测值集合 $y_i(t)$ 进行函数化得到函数曲线 $y_i(t)$, 反映患者纵向轨迹的变异特征; 进一步寻求第一函数型主成分 (FPC) 得分 $\xi_i = \int \alpha(t)Y_i(t)dt$ 方差最大的权重函数 $\alpha(t)$, 并依次求得后续 FPCs。

由于感兴趣的纵向认知评估均可能与 MCI 的双向转归高度相关, 单独求得每个纵向认知评估的单变量 FPC 得分之间同样可能存在不可忽视的相关性, 进而导致回归分析中的解释性差和多重共线性问题。多变量函数型主成分分析 (multivariate functional principal component analysis, MFPCA) 旨在捕获多个纵向认知评估的重要信息和整体趋势。多变量函数型主成分 (multivariate functional principal component, MFPC) 得分计算公式如下:

$$\begin{aligned}\xi_i &= \int \alpha_1(s)Y_i^1(s)ds + \dots + \int \alpha_P(s)Y_i^P(s)ds \\ &= \int \alpha'(t)Y_i(s)ds\end{aligned}\quad \text{公式 (1)}$$

其中, $\alpha_1(s), \alpha_2(s), \dots, \alpha_P(s)$ 分别为多元函数型变量 $Y^1(s), Y^2(s), \dots, Y^P(s)$ 的权重函数。首先对每个纵向过程进行单变量 FPCA, 采用数据驱动的基于条件期望的主成分分析法 (functional principal component analysis via principal analysis by conditional expectation, PACE), 通过样本协方差算子的特征分解, 估计经验正交基函

数, 即 Karhunen-Loève 基; 进而得到估计的特征函数 $\hat{\phi}_l^{(p)}(t)$ 和 FPC 得分 $\xi_l^{(p)}$, 对每个认知评估选择适合的截断 L_p , 截断 L_p 的核心选择准则为保留最小主成分数使得方差累计贡献率 (fraction of variance explained, FVE) ≥ 0.90 。

单变量 FPCA 的主成分得分的总数为 $L_+ = \sum_{p=1}^P L_p$ 。定义 $I \times L_+$ 矩阵 Θ , 其中每行包含单个患者所有估计的 FPC 得分 $(\xi_{i1}^{(1)}, \dots, \xi_{iL_1}^{(1)}, \dots, \xi_{i1}^{(P)}, \dots, \xi_{iL_P}^{(P)})$, $L_+ = \sum_{p=1}^P L_p$ 。对矩阵 $H_{L_+ \times L_+} = (n-1)^{-1} \Theta^T \Theta$ 进行矩阵特征分析, 得到正交的特征向量 $\{\hat{c}_k\}_{k=1, \dots, L_+}$ 和相应的特征值 $\{\hat{\nu}_k\}_{k=1, \dots, L_+}$, 进而估计 MFPC 得分为 $\hat{\rho}_{ik} = \sum_{p=1}^P \sum_{l=1}^{L_p} [\hat{c}_k]_l^{(p)} \xi_{il}^{(p)}$ 。其中 $[\hat{c}_k]^{(p)}$ 表示第 p -block 正交特征向量 $\hat{c}_k$, 多变量特征函数为 $\hat{\psi}_{pk}(t) = \sum_{l=1}^{L_p} [\hat{c}_k]_l^{(p)} \hat{\phi}_{pl}(t)$ 。最终, 第 p 个认知评估的潜在纵向轨迹 $Y_{ip}(t)$ 计算公式如下:

$$\hat{Y}_{ip}(t) \approx \hat{\mu}_p(t) + \sum_{k=1}^D \hat{\rho}_{ik} \hat{\psi}_{pk}(t) \quad \text{公式 (2)}$$

利用 FVE 选择 MFPC 的最优 $L \leq L_+$ 。

1.5 函数型多状态模型

采用多状态 Markov 模型 (multi-states Markov model, MSM) 描述疾病状态随时间连续变化的随机过程。假设疾病的转移仅依赖于当前的状态, 即“无后效性”特征。认知状态转移结构见图1, 其中 NC 和 MCI 被视为暂态, AD 被视为吸收态。采用转移强度定义状态间瞬时转移速率, 如 $q_{MCI \rightarrow NC}$ 、 $q_{MCI \rightarrow AD}$ 和 $q_{NC \rightarrow MCI}$ 。

采用 MFPCA 提取多纵向认知评估的 MFPC 得分 $\xi_l^{(p)}$, 表征患者认知功能的时变特征。将 MFPC 得分作为时变协变量, 扩展函数型转移强度, 进而构建函数型多状态 Markov 模型 (functional MSM, FMSM):

$$q_{rs}(t|\xi(t)) = q_{rs}^{(0)} \exp\left(\sum_{k=1}^K C_{ijk} \xi_k^{(p)}(t)\right) \quad \text{公式 (3)}$$

其中, $q_{rs}^{(0)}$ 为基线转移强度; $\xi_k^{(p)}(t)$ 为第 k 个 MFPC 在时刻 t 的动态得分, 反映认知轨迹的潜在模式, β_{ijk} 为 MFPC 得分对状态转移 $r \rightarrow s$ 的效应系数。

联合所有患者的纵向认知轨迹和状态转移序列, 构建联合似然函数:

$$L = \prod_{i=1}^N \prod_{j=1}^{m_i-1} P_{ij}(s, t|\xi(t)) \quad \text{公式 (4)}$$

其中, $P_{ij}(s, t)$ 为时刻 t_j 认知状态 r 转移至时刻 t_{j+1} 认知状态 s 的转移概率, 通过 Kolmogorov

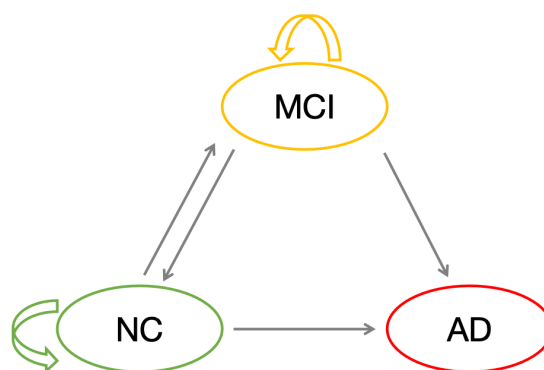


图1 认知状态转移结构图

Figure 1. Cognitive state transition diagram

微分方程获得。并采用 Quasi-Newton 算法最大化似然函数, 估计 $q_{rs}^{(0)}$ 和 β_{ijk} 。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 不同转归类型间的比较使用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不同转归类型间的比较采用方差分析, 若差异显著则使用 LSD 法进行多重比较。偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 不同转归类型间的比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 若差异显著则使用 Bonferroni 法进行多重比较。对纵向随访中的认知评估缺失值, 采用全条件定义 (fully conditional specification) 方法并利用 R 软件 mice 程序包进行多重填补 (multiple imputation by chained equations, MICE), 生成 10 个填补数据集, 合并分析后采用 Rubin 规则整合结果; 利用 MFPCA 程序包, 对多种纵向认知评估数据进行多变量函数型主成分分析, 以重构认知功能随时间的变化轨迹; 利用 msm 程序包构建多状态模型, 计算不同认知状态间的转移概率, 并分析影响因素的风险比值 (hazard ratios, HR)。基于实际观测与模型预期的状态转移频率百分比曲线, 通过观察两条曲线的吻合程度进而评估多状态模型在 NC、MCI、AD 三个认知状态的拟合优度。采用 Bootstrap 方法基于 Hessian 矩阵计算渐近标准误, 即通过从最大似然估计及其协方差矩阵构建的多元正态分布中随机抽样并进行相应变换, 进而评估参数估计的稳健性。

2 结果

2.1 基本情况

共纳入 1 019 例患者, 平均随访 4.57 次,

累计完成随访 4 657 例次；随访时长为 (3.202 ± 0.086) 年，中位随访时间 2 (1, 4) 年。基线资料见表 1。

2.2 认知轨迹重构

基于时间连续域，对 ADAS11 等多个纵向认知评估进行 MFPCA，提取到 5 个 MFPC，反映根据已有的多认知评估的轨迹信息聚合而成的形状特征，表示多认知评估的随机轨迹中的 5 种主要变异模式。具体的特征值、FVE 和累积 FVE 见

表 2，提取 MFPC1 与 MFPC2 后，FVE 降至 10% 以下。基于累积 FVE=0.90 原则，将提取的前 2 个 MFPC 得分纳入后续 FMSM 模型的构建。

特征函数曲线以 ADAS11 为例见图 2-A，从基线至随访 15 年期间，ADAS11 的 MFPC1 特征函数值整体位于 0 以上；而 MFPC2 特征函数值则呈现波动上升趋势，整体位于 0 以下。不同转归类型患者的 MFPC1 得分差异较为明显，表现为 $rMCI < sMCI < pMCI$ ，说明 MFPC1 得分越高，

表1 1 019例患者的基线信息[n (%)， $\bar{x} \pm s$ ， $M(P_{25}, P_{75})$]
Table 1. Baseline information of 1,019 patients [n (%), $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

变量	总人群 ($n=1\,019$)	MCI转归类型			$\chi^2/F/H$	P
		rMCI ($n=93$)	sMCI ($n=567$)	pMCI ($n=359$)		
性别						
男	606 (59.47)	53 (56.99)	341 (60.14)	212 (59.05)	0.369	0.831
女	413 (40.53)	40 (43.01)	226 (39.86)	147 (40.95)		
婚姻状况						
已婚	805 (79.00)	77 (82.80)	438 (77.25)	290 (80.78)	2.541	0.281
单身	214 (21.00)	16 (17.20)	129 (22.75)	69 (19.22)		
年龄 (岁)	73.55 ± 7.55	69.75 ± 8.13	73.85 ± 7.63^a	74.06 ± 7.00^a	13.382	<0.001
受教育年限 (年)	15.99 ± 2.77	16.72 ± 2.31	15.91 ± 2.87^a	15.92 ± 2.70^a	3.606	0.028
APOE $\epsilon 4$ 携带状态						
未携带	517 (50.74)	59 (63.44)	329 (58.02)	129 (35.93) ^{ab}	52.051	<0.001
1个等位基因	396 (38.86)	31 (33.33)	185 (32.63)	180 (50.14) ^{ab}		
2个等位基因	106 (10.40)	3 (3.23)	53 (9.35)	50 (13.93) ^a		
CDRSB评分	1.5 (1.0, 2.0)	1.0 (0.5, 1.5)	1.0 (0.5, 1.5) ^a	1.5 (1.0, 2.5) ^{ab}	124.753	<0.001
MMSE评分	28 (26, 29)	29 (28, 30)	28 (27, 29) ^a	27 (26, 28) ^{ab}	86.802	<0.001
ADAS11评分	7.00 (9.67, 13.00)	6.00 (4.33, 9.00)	9.00 (6.00, 11.67) ^a	12.00 (9.33, 15.33) ^{ab}	190.674	<0.001
ADAS13评分	16.00 (11.00, 21.00)	10.00 (7.00, 13.50)	14.00 (10.33, 19.00) ^a	20.00 (16.00, 24.00) ^{ab}	241.425	<0.001
ADASQ4评分	5 (4, 7)	3 (2, 5)	5 (3, 7) ^a	7 (5, 9) ^{ab}	205.175	<0.001
FAQ评分	1 (0, 5)	0 (0, 1)	1 (0, 3) ^a	4 (1, 8) ^{ab}	169.913	<0.001
RAVLT immediate 评分	33.00 (27.00, 41.00)	42.00 (34.50, 50.00)	35.00 (29.00, 43.00) ^a	29.00 (24.00, 34.00) ^{ab}	160.812	<0.001
RAVLT learning 评分	4 (2, 6)	5 (4, 7)	4 (3, 6) ^a	3 (2, 4) ^{ab}	98.789	<0.001
RAVLT forgetting 评分	5 (3, 6)	5 (2, 6)	4 (3, 6)	5 (4, 6) ^b	12.711	<0.001
RAVLT perc forgetting评分	61.54 (36.36, 92.31)	36.36 (20.00, 65.16)	54.55 (30.77, 80.00) ^a	83.33 (57.14, 100.00) ^{ab}	123.827	<0.001
TMT-B评分	96 (70, 135)	70 (58, 86)	94 (69, 128) ^a	109 (78, 161) ^{ab}	77.414	<0.001
mPACCdigit评分	-5.85 (-8.98, -2.83)	-1.96 (-4.21, -0.81)	-4.93 (-7.70, -2.31) ^a	-8.66 (-10.72, -5.45) ^{ab}	206.859	<0.001
mPACCtrailsB评分	-5.36 (-8.45, -2.60)	-1.41 (-3.12, -0.50)	-4.40 (-7.35, -2.28) ^a	-8.12 (-10.55, -5.25) ^{ab}	230.954	<0.001

注：与rMCI比较，^a $P<0.05$ ；与sMCI比较，^b $P<0.05$ 。

认知障碍越严重，可以作为指示变量，反映 MCI 转归的大部分变异（图 2-B）；MFPC2 得分的差异表现为 $rMCI > sMCI > pMCI$ ，说明 MFPC2 得分越低，认知障碍越严重。MFPC3、MFPC4 与 MFPC5 的差异并不明显，可能由于其提供 MCI 双向转归信息方面较为有限。

通过 MFPCA 得出的 5 个 MFPC 中，11 种认知评估的权重分布见图 3。在 MFPC1 中，TMT-B 以 65.6% 的最高权重主导该维度，远超其他认知评估（次高为 RAVLT immediate 6.4%）；MFPC2 由 RAVLT perc forgetting 主导（53.7%），其权重值超过第二贡献者（RAVLT immediate 10.9%）的 4.9 倍；MFPC3 以 TMT-B 为核心权重（72.3%），成为唯一权重超 70% 的维度；MFPC4 中 RAVLT immediate 占据最高权重（30.2%），与其次的 ADAS13（13.3%）构成权重梯度；MFPC5 中 RAVLT perc forgetting（36.3%）与 TMT-B（17.9%）共同主导。值得注意的是，TMT-B 在 3 个主成分（MFPC1、MFPC3、MFPC5）中均保持前二的权重；而 RAVLT perc forgetting 同样在 3 个维度（MFPC1、MFPC2、MFPC5）权重超 10%。

2.3 基于FMSM状态转移拟合结果

随访期间不同认知状态间的转移频数见表 3。MCI 逆转为 NC 的转移强度最小 [0.020, 95%CI

(0.014, 0.029)]，MCI 进展为 AD 的转移强度最大 [0.086, 95%CI (0.076, 0.101)]，MCI 逆转为 NC 后再次进展为 MCI 的转移强度 [0.138, 95%CI (0.070, 0.272)] 与 MCI 进展到 AD 的转移强度较为接近。

基于多纵向认知评估的前 2 个 MFPC 的信息构建基于函数型多纵向认知评估的 FMSM 模型，-2 倍对数似然值 (-2 log-likelihood) = 2 944.705，赤池信息量准则 (Akaike information criterion, AIC) 值 = 2 992.705，贝叶斯信息准则 (Bayesian information criterion, BIC) 值 = 3 110.942，校正 BIC (adjusted BIC, aBIC) = 3 110.888。不同认知状态间 15 年内的转移概率曲线见图 4。MCI → NC 的概率起初为 1.8%，随后逐年上升，在第 9、10 年达到峰值 6.3%，之后以较前 7 年更慢的速度逐年下降，15 年随访期间内波动范围为 2%~6%（紫色线）。对于逆转后的 NC (post.NC)，post.NC → NC 的概率起初约为 87%，随后逐年下降，post.NC → MCI 的概率起初约为 12%，随后逐年上升，直至第 7 年时两者发生交叉，后者高于前者（蓝色线与红色线）；post.NC → AD 的概率起初为 0.06%，随后逐年上升，第 15 年时达峰值约 46%（绿色线）。

不同影响因素在状态间转移的风险比值见

表2 多认知评估提取的5个MFPC
Table 2. Five MFPCs extracted from multiple cognitive assessments

MFPC	特征值	FVE (%)	累积FVE (%)
MFPC1	2.894×10^4	72.47	72.47
MFPC2	7.315×10^3	18.31	90.78
MFPC3	2.611×10^3	6.54	97.32
MFPC4	7.526×10^2	1.88	99.20
MFPC5	3.180×10^2	0.80	100.00

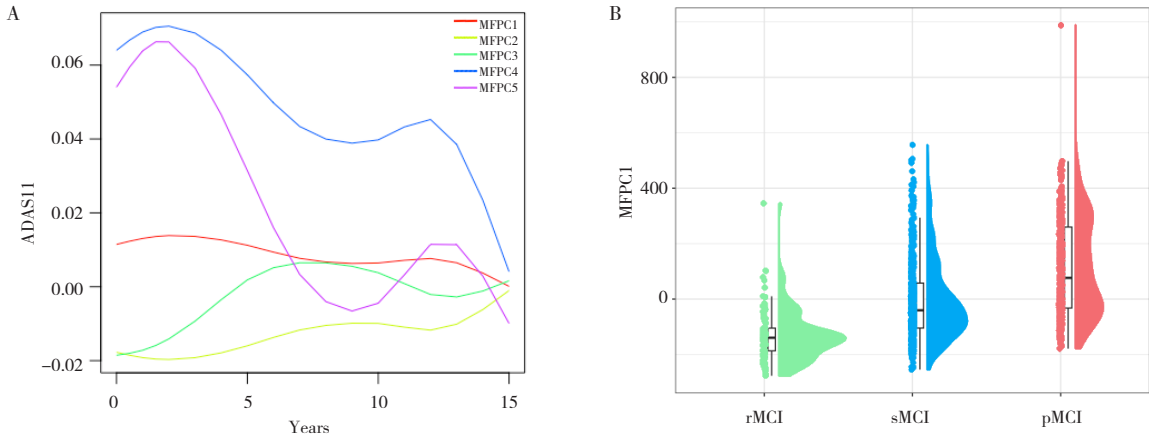


图2 特征函数曲线 (A) 与不同MCI类型MFPC1得分 (B)
Figure 2. Eigenfunction function curve (A) and MFPC1 score for different MCI types (B)

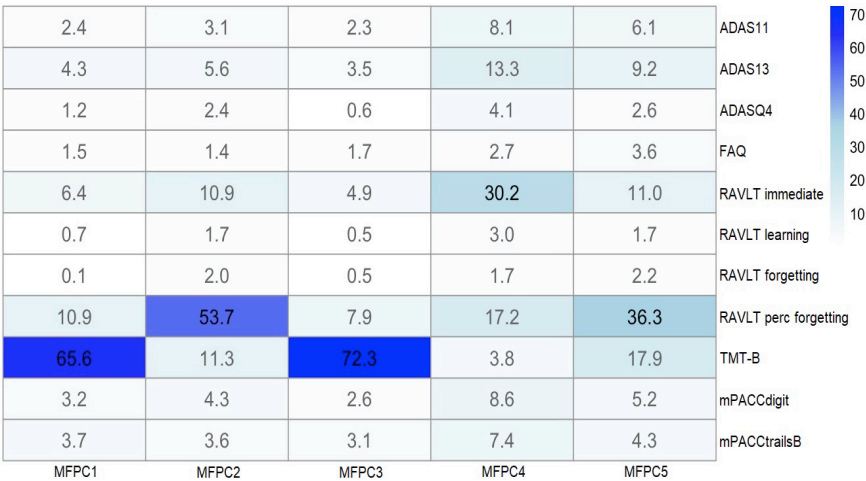


图3 纵向认知评估在MFPCs中权重分配图
Figure 3. Weight allocation of longitudinal cognitive assessments in MFPCs

表3 不同认知状态间的转移频数
Table 3. Transition frequencies between different cognitive states

状态转移路径	转移频数	构成比 (%)
NC→NC	159	83.25
NC→MCI	32	16.75
NC→AD	0	0.00
MCI→NC	106	3.08
MCI→MCI	2 982	86.51
MCI→AD	359	10.41

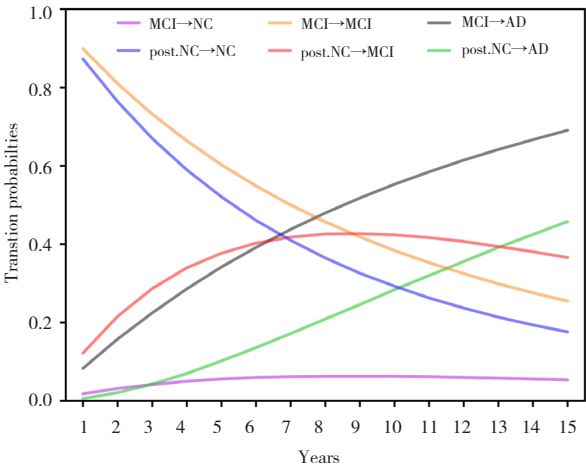


图4 不同状态间转移概率曲线
Figure 4. Transition probability curve between different cognitive states

表 4。对于 MCI → NC，MFPC1 每增加 1 个标准差 MCI 逆转为 NC 的风险降低 69.4%[HR=0.306，95%CI (0.218，0.430)]；MFPC2 每增加 1 个标准差 MCI 逆转为 NC 的风险增加 40.7%[HR=1.407，

95%CI (1.089，1.815)]。对于 MCI → AD，受教育年限每增加 1 年 MCI 进展为 AD 的风险增加 5.4%[HR=1.054，95%CI (1.016，1.093)]；与单身的患者相比，已婚的 MCI 患者进展为 AD 的风险增加 32.2%[HR=1.322，95%CI (1.002，1.743)]；携带 APOEε4 等位基因数每增加 1 个 MCI 进展为 AD 的风险增加 43.8%[HR=1.438，95%CI (1.231，1.681)]；MFPC1 每增加 1 个标准差 MCI 进展为 AD 的风险增加 65.6%[HR=1.656，95%CI (1.400，1.959)]。

NC、MCI 和 AD 三个认知状态的实际转移和预期转移频数百分比曲线见图 5。其中，NC 双曲线显示高度重合特征，各时间点的实际值与理论值一致性较高；MCI 和 AD 双曲线在前 3 年随访周期内呈现良好吻合，此后逐步显现趋势分离，MCI 的预期转移频率持续高于实际观测，而 AD 的模型预测值则持续低于实际观测，该偏差趋势或与纵向队列的动态演变特征相关，随着观察时限的延伸，能够完成完整随访过程的老年患者比例呈现渐进性降低。

Bootstrap 法转移强度分布可视化结果体现了认知状态间转移路径的异质性，MCI 向 AD 的转移强度呈现单峰分布，主要密度集中于 0.08~0.12；而 MCI 逆转为 NC 的强度主要密度集中于 0.05 以下；NC 向 MCI 的转移强度分布广泛分散于 0.5 以下，这种发散式分布可能部分源于 ADNI 队列的便利样本特性，ADNI 参与者多为自愿，导致认知障碍患者的比例偏高，而逆转的比例相应偏低。见图 6。

表4 不同状态间转移的协变量效应
Table 4. Effects of covariates between different cognitive states

变量	MCI→NC		MCI→AD		NC→MCI	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
年龄	0.987 (0.957, 1.017)	0.399	1.010 (0.995, 1.025)	0.189	0.993 (0.941, 1.047)	0.796
性别 (女)	1.178 (0.755, 1.837)	0.470	1.247 (0.993, 1.567)	0.058	1.069 (0.483, 2.366)	0.869
受教育年限	1.008 (0.924, 1.100)	0.858	1.054 (1.016, 1.093)	0.005	0.841 (0.705, 1.003)	0.054
婚姻状态 (已婚)	1.189 (0.682, 2.072)	0.541	1.322 (1.002, 1.743)	0.048	0.925 (0.333, 2.567)	0.881
APOEε4	1.128 (0.810, 1.570)	0.476	1.438 (1.231, 1.681)	<0.001	1.065 (0.450, 2.519)	0.886
MFPC1	0.993 (0.991, 0.995)	<0.001	1.003 (1.002, 1.004)	<0.001	1.000 (0.996, 1.004)	0.999
MFPC1 (SD)	0.306 (0.218, 0.430)	<0.001	1.656 (1.400, 1.959)	<0.001	1.000 (0.509, 1.959)	0.999
MFPC2	1.004 (1.001, 1.007)	0.009	0.993 (0.991, 1.994)	0.969	1.003 (0.999, 1.008)	0.190
MFPC2 (SD)	1.407 (1.089, 1.815)	0.009	0.549 (0.462, 4.202)	0.969	1.292 (0.918, 1.976)	0.190

注：SD. 标准差 (standard deviation) 。

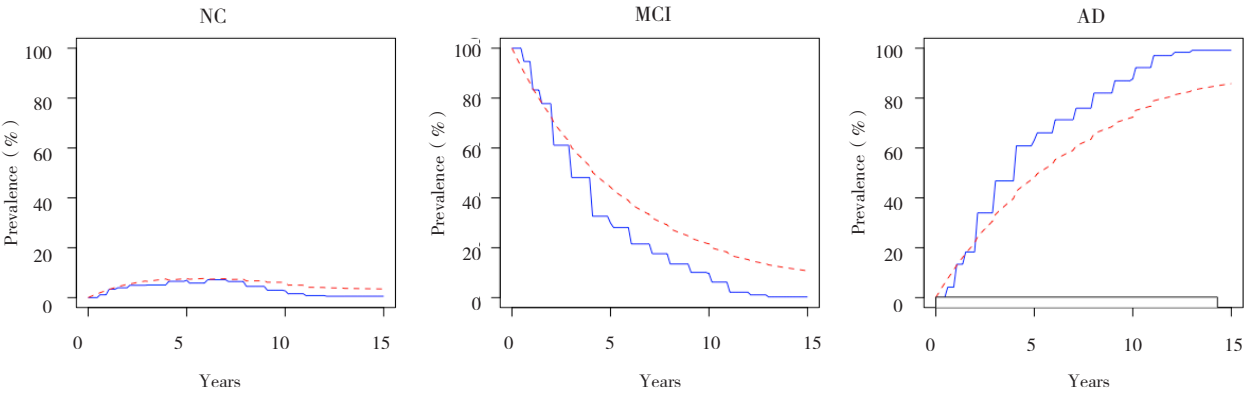


图5 不同认知状态实际频率与理论频率的变化曲线
Figure 5. Differential trends of empirical versus theoretically predicted frequencies across cognitive states

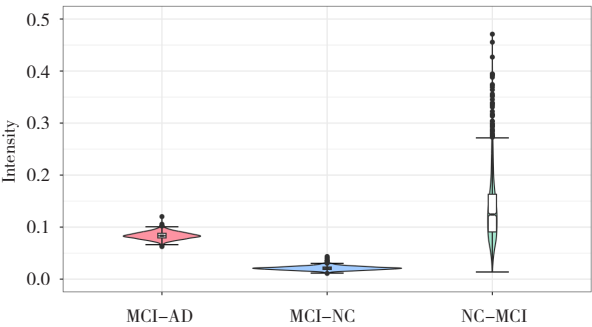


图6 基于1 000次Bootstrap法抽样的认知状态转移强度估计
Figure 6. Bootstrap estimation of transition intensities across cognitive states (B=1,000)

3 讨论

本研究通过整合 MCI 的认知评估数据，系统探讨了 MCI 双向转归的动态特征。现有的纵向研究估计的 MCI 逆转率存在较大差异，从 2.1% 到 53% 不等，而本研究发现 MCI 患者的逆转率仅为 1%~6%，显著低于 Meta 分析报告的平均逆转率

(27.57%)^[8-9]。这一差异可能源于研究设计的异质性，如本研究所用 ADNI 数据库通常采用严格的神经影像与神经心理学诊断标准，排除了由可逆性病因 (如抑郁、代谢紊乱或药品不良反应) 导致的 MCI 诊断，从而更精准地锁定 AD 连续疾病谱中的高风险群体^[10-11]。此外，本研究发现 MCI 逆转后认知再损害的风险高达 20%~40%，提示逆转事件可能并非病理层面的真正缓解，其原因可能源于两个方面：① MCI 患者的认知功能存在自然波动，短暂低于诊断阈值可能仅代表“认知假性正常化”，而非持续性改善^[12]；② AD 相关神经退行性病理 (如 β- 淀粉样蛋白沉积或 tau 蛋白缠结) 的持续进展，可能导致认知功能的长期恶化^[13]。未来研究将进一步整合多模态神经影像，以探寻 MCI 逆转的真正本质。

本研究采用 MFPCA 识别出 5 个神经心理学维度，其中前两个维度被纳入最终模型。MFPC1 (执行功能主导维度) 以 TMT-B 65.6% 的核心权重定量表征老年患者的任务转换能力，该维度可

独立解释 72.47% 的 MCI 转归风险变异; MFPC2(记忆维持维度) 则依靠遗忘百分比 (RAVLT perc forgetting) 53.7% 的核心权重反映记忆信息与保存功能, 该维度对认知状态演变具有 18.31% 的特异预测增益。基于两维度 90.78% 的累计解释率, 因此建议将 TMT-B 与 RAVLT perc forgetting 作为基层医疗中的优先监测工具, 以便在资源受限的场景下实现对 MCI 风险的高效评估。

本研究将传统多状态模型扩展至函数型框架, 为解决纵向认知轨迹建模的关键难题提供了新思路。传统多状态模型通常基于离散的纵向观测值, 不仅难以捕捉时间连续域的认知波动特征, 还无法解决多个神经心理学量表的多重共线性 (如情景记忆与执行功能量表的高度相关性)^[14]。针对这些局限, 本研究提出的函数型多状态模型首先基于多维随机过程假设, 利用 MFPCA 将不规则随访的纵向认知数据转化为低维 MFPC 得分, 在无需预设轨迹形式的前提下实现降维建模, 显著提高了对稀疏不规则数据的适应性; 其次, 基于状态转移强度量化认知轨迹对 MCI 双向转归风险的动态影响^[15]。如 MFPC1 得分呈现显著分层 ($pMCI > sMCI > rMCI$), 提示 MCI 双向转归中认知轨迹整体上仍是恶化趋势。此外, 本研究采用的 PACE 方法通过特征分解数据协方差算子生成 Karhunen-Loève 基, 其构造过程完全由数据内在结构驱动, 消除传统函数型数据分析常依赖预设基函数 (如 B-spline 或 Fourier 基) 的影响^[16]。不同基函数可能捕获不同层次的认知波动模式。未来研究需通过大规模验证队列比较不同基函数与正则化方法的稳健性。

本研究存在若干局限性: ①完全依赖 ADNI 单一队列, 其便利样本特性导致认知障碍患者比例偏高而逆转者比例较低, 限制研究结果的普适性; ②队列中早期退出者多伴随严重认知损伤, 可能造成认知演变路径的估计偏倚; ③虽纳入全脑结构影像, 但逆转的定义未能整合 $A\beta$ -PET 或 CSF- τ 等生物标志物验证, 可能混杂认知波动与真实生物学逆转, 且生物学机制探讨深度不足。未来需通过更多队列验证, 开发不规则随访建模算法, 并整合多组学数据, 系统性拓展 MCI 认知转归探讨的维度和深度。

综上所述, 本研究提出的函数型多状态框架为解析 MCI 异质性转归提供了重要工具, 其方法

学思路可扩展至其他神经退行性疾病的动态预后建模。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Yang X, Wang Z, Li H, et al. Polygenic score for conscientiousness is a protective factor for reversion from mild cognitive impairment to normal cognition[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(29): e2309889. DOI: [10.1002/adv.202309889](https://doi.org/10.1002/adv.202309889).
- 2 Qin Y, Han H, Li Y, et al. Estimating bidirectional transitions and identifying predictors of mild cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2023, 100(3): e297-e307. DOI: [10.1212/WNL.0000000000201386](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201386).
- 3 Alsefiri M, Sudell M, García-Fiñana M, et al. Bayesian joint modelling of longitudinal and time to event data: a methodological review[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2020, 20(1): 94. DOI: [10.1186/s12874-020-00976-2](https://doi.org/10.1186/s12874-020-00976-2).
- 4 Papageorgiou G, Mauff K, Tomer A, et al. An overview of joint modeling of time-to-event and longitudinal outcomes[J]. *Annu Rev Stat Appl*, 2019, 6: 223-240. DOI: [10.1146/annurev-statistics-030718-105048](https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-030718-105048).
- 5 Weaver C, Xiao L, Lu W. Functional data analysis for longitudinal data with informative observation times[J]. *Biometrics*, 2023, 79(2): 722-733. DOI: [10.1111/biom.13646](https://doi.org/10.1111/biom.13646).
- 6 Gomon D, Putter H, Fiocco M, et al. Dynamic prediction of survival using multivariate functional principal component analysis: a strict landmarking approach[J]. *Stat Methods Med Res*, 2024, 33(2): 256-272. DOI: [10.1177/09622802231224631](https://doi.org/10.1177/09622802231224631).
- 7 Yuan M, Xu C, Fang Y. The transitions and predictors of cognitive frailty with multi-state Markov model: a cohort study[J]. *BMC Geriatrics*, 2022, 22(1): 550. DOI: [10.1186/s12877-022-03220-2](https://doi.org/10.1186/s12877-022-03220-2).
- 8 Xue HP, Hou P, Li YN, et al. Factors for predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a Meta-analysis[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2019, 34(10): 1361-1368. DOI: [10.1002/gps.5159](https://doi.org/10.1002/gps.5159).
- 9 Salemme S, Lombardo FL, Lacorte E, et al. The prognosis of mild cognitive impairment: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2025, 17(1): e70074. DOI: [10.1002/dad2.70074](https://doi.org/10.1002/dad2.70074).
- 10 Malek-Ahmadi M. Reversion from mild cognitive impairment to normal cognition a Meta-analysis[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2016, 30(4): 324-330. DOI: [10.1097/WAD.0000000000000145](https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000145).
- 11 Canevelli M, Grande G, Lacorte E, et al. Spontaneous reversion of mild cognitive impairment to normal cognition: a systematic review of literature and Meta-analysis[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17(10): 943-948. DOI: [10.1016/j.jamda.2016.06.020](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.020).
- 12 Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and

- prognosis[J]. *Neurology*, 2012, 79(15): 1591–1598. DOI: [10.1212/WNL.0b013e31826e26b7](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e26b7).
- 13 McGirr A, Nathan S, Ghahremani M, et al. Progression to dementia or reversion to normal cognition in mild cognitive impairment as a function of late-onset neuropsychiatric symptoms[J]. *Neurology*, 2022, 98(21): e2132–e2139. DOI: [10.1212/WNL.0000000000200256](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200256).
- 14 McWhinney SR, Hlinka J, Bakstein E, et al. Principal component analysis as an efficient method for capturing multivariate brain signatures of complex disorders–ENIGMA study in people with bipolar disorders and obesity[J]. *Hum Brain Mapp*, 2024, 45(8): e26682. DOI: [10.1002/hbm.26682](https://doi.org/10.1002/hbm.26682).
- 15 Lin L, Ni L, Wang X, et al. Longitudinal cognitive change and duration of Alzheimer's disease stages in relation to cognitive reserve[J]. *Neuroscience*, 2022, 504: 47–55. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2022.09.017](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.09.017).
- 16 Niyogi PG, Lindquist MA, Maiti T. A tensor based varying-coefficient model for multi-modal neuroimaging data analysis[J]. *IEEE Trans Signal Process*, 2024, 72: 1607–1619. DOI: [10.1109/tsp.2024.3375768](https://doi.org/10.1109/tsp.2024.3375768).
- 收稿日期: 2025 年 03 月 28 日 修回日期: 2025 年 07 月 14 日
本文编辑: 杨 燕 冼静怡