

# 静息态脑电在阿尔茨海默病诊断中的价值

周亚新<sup>1,2</sup>, 邵园<sup>2</sup>, 王圆龙<sup>1,2</sup>, 林亚男<sup>1,2</sup>, 张梁英<sup>2,3</sup>, 王永军<sup>1,2\*</sup>

(1. 安徽医科大学精神卫生与心理科学学院, 安徽 合肥 230032;

2. 深圳市康宁医院, 广东 深圳 518020;

3. 济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272067

\*通信作者: 王永军, E-mail: wangyj1931@163.com)

**【摘要】** 背景 阿尔茨海默病(AD)诊断仍面临很大挑战,脑电图检查具有便携、无创的优势,脑电诊断AD是目前的研究热点。目的 探讨静息态脑电用于AD诊断的价值,为临床上AD的早期识别提供参考。方法 回顾性分析2019年5月-2022年5月在深圳市康宁医院老年精神障碍科住院的AD患者( $n=59$ )临床资料,以同期在该院门诊检查的健康老年人作为对照组( $n=54$ )。收集8通道静息态脑电数据,使用快速傅里叶变换(FFT)计算患者在 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\theta$ 、 $\delta$ 频段脑电的绝对功率值和 $\alpha/\theta$ 绝对功率比值。采用简易精神状态评价量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评定患者的认知功能。采用Spearman相关分析考查患者脑电变量与MMSE和MoCA评分的相关性。基于选定的脑电及临床资料,建立预测AD的Logistic回归模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估模型性能。结果 AD患者右额极(F4)、左右侧额极(F7、F8) $\theta$ 绝对功率均高于健康对照组,差异均有统计学意义( $t=-2.844$ 、 $-2.825$ 、 $-3.014$ ,  $P<0.05$ 或 $0.01$ );AD患者左右前额极(Fp1、Fp2)、左右额极(F3、F4)、左右侧额极(F7、F8) $\alpha/\theta$ 绝对功率比值均低于健康对照组,差异均有统计学意义( $t=2.081$ 、 $2.327$ 、 $3.423$ 、 $2.358$ 、 $3.272$ 、 $2.445$ ,  $P<0.05$ 或 $0.01$ )。Spearman相关分析显示,MMSE评分与 $\alpha$ 绝对功率、 $\beta$ 绝对功率和 $\alpha/\theta$ 绝对功率比值均呈正相关( $r=0.206$ 、 $0.288$ 、 $0.372$ ,  $P<0.05$ 或 $0.01$ )。MoCA评分与 $\beta$ 绝对功率和 $\alpha/\theta$ 绝对功率比值均呈正相关( $r=0.201$ 、 $0.315$ ,  $P<0.05$ 或 $0.01$ ),与 $\theta$ 绝对功率呈负相关( $r=-0.218$ ,  $P<0.05$ )。脑电组合预测AD的模型ROC曲线AUC=0.882(95% CI:0.820~0.943),灵敏度为0.966,特异度为0.673。综合变量模型预测能力最强,ROC曲线AUC=0.946(95% CI:0.905~0.986),灵敏度为0.948,特异度为0.873。结论 AD患者静息态脑电与认知功能相关。静息态脑电在AD诊断中可能具有重要价值,其中 $\theta$ 绝对功率和 $\alpha/\theta$ 绝对功率比值可能与AD的相关性最强。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;脑电图;认知功能;相关分析

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20230327006

## Value of resting state electroencephalogram in the diagnosis of Alzheimer's disease

Zhou Yaxin<sup>1,2</sup>, Shao Yuan<sup>2</sup>, Wang Yuanlong<sup>1,2</sup>, Lin Ya'nan<sup>1,2</sup>, Zhang Liangying<sup>2,3</sup>, Wang Yongjun<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Mental Health and Psychological Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230032, China;

2. Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518020, China;

3. School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272067, China

\*Corresponding author: Wang Yongjun, E-mail: wangyj1931@163.com)

**【Abstract】** **Background** The diagnosis of Alzheimer's disease (AD) still faces great challenges, and the advantage of electroencephalogram (EEG) diagnosis lies in its portable and non-invasive nature, so the EEG diagnosis of AD has occupied an important place in clinical research. **Objective** To evaluate the value of resting state EEG for AD diagnosis, and to provide references for early recognition of AD in clinical practice. **Methods** Clinical data of AD patients ( $n=59$ ) in an Inpatient Geriatric Psychiatry Unit of Shenzhen Kangning Hospital from May 2019 to May 2022 were retrospectively analyzed, and healthy elderly individuals attending outpatient clinics at the hospital during the same period were enrolled as control group ( $n=54$ ). Eight-channel resting state EEG data were acquired, and the absolute power values in the  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\theta$  and  $\delta$  frequency bands and the  $\alpha/\theta$  ratio were obtained and calculated using Fast Fourier Transform (FFT). Cognitive function assessments of patients were done by Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Spearman correlation analysis was used to examine the correlation between EEG findings and MMSE and MoCA scores of AD patients. Logistic regression prediction model for AD was built using currently available EEG and clinical variables, and the model performance was assessed using the receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under curve (AUC). **Results** The  $\theta$ -band absolute powers in the right mid-frontal (F4) and mid-lateral (F7, F8) regions were higher in AD patients than those in healthy controls, with statistically significant difference ( $t=-2.844$ ,  $-2.825$ ,

-3.014,  $P < 0.05$  or  $0.01$ ). The absolute powers of  $\alpha/\theta$  ratio in prefrontal (Fp1, Fp2), mid-frontal (F3, F4) and mid-lateral (F7, F8) regions showed a notable reduction in AD patients compared with healthy controls, with statistical difference ( $t=2.081, 2.327, 3.423, 2.358, 3.272, 2.445, P < 0.05$  or  $0.01$ ). Spearman correlation analysis denoted that MMSE score was positively correlated with the absolute powers of  $\alpha$ -band,  $\beta$ -band and  $\alpha/\theta$  ratio ( $r=0.206, 0.288, 0.372, P < 0.05$  or  $0.01$ ). MoCA score was positively correlated with  $\beta$  absolute powers and  $\alpha/\theta$  ratio ( $r=0.201, 0.315, P < 0.05$  or  $0.01$ ), and negatively correlated with  $\theta$  absolute power ( $r=-0.218, P < 0.05$ ). ROC curve revealed an AUC of 0.882 (95% CI: 0.820~0.943), a sensitivity of 0.966 and a specificity of 0.673 for the AD prediction model based on EEG variables, while the prediction model for AD using comprehensive variables achieved better predictive efficacy, reaching an AUC, sensitivity and specificity of 0.946 (95% CI: 0.905~0.986), 0.948 and 0.873, respectively. **Conclusion** Resting state EEG of AD patients is correlated with cognitive function, and are of great value in the diagnosis of AD, with  $\theta$  absolute power and  $\alpha/\theta$  ratio in EEG being the most strongly correlated with AD.

**【Keywords】** Alzheimer's disease; Electroencephalography; Cognitive function; Correlation analysis

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种起病隐匿、以认知障碍为主、并伴有精神行为异常和社会功能减退的神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。AD 的误诊率、患病率、致残率较高, 给社会及家庭带来沉重负担。2019 年, 全世界大约有 470 万人患有痴呆症, 预计 2050 年将增加到 1 380 万人<sup>[2]</sup>, 2021 年我国阿尔茨海默病报告显示, 我国 AD 死亡居城乡居民总死亡原因的第 5 位<sup>[3]</sup>。然而, 目前 AD 的病因尚不完全清楚, 其中 A $\beta$ 42 沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化形成的神经纤维缠结为主要病理假说<sup>[4]</sup>。当前, 对 AD 的临床诊断主要基于患者的临床表现和头颅磁共振检查<sup>[5-6]</sup>, 早期很难被发现。AD 的分子生物学诊断需要进行脑脊液<sup>[7]</sup>或脑 PET 标记物成像分析<sup>[8]</sup>, 存在一定的创伤, 且费用较高, 难以普及。寻求一种简单、便捷、无创的 AD 诊断工具已成为老年医学临床领域亟需解决的问题。脑电主要监测大脑的生物电节律, 了解大脑的功能状态, 与大脑神经功能密切相关<sup>[9-10]</sup>, 且脑电的变化与认知功能也存在一定的关联<sup>[11-13]</sup>。但目前脑电指标用于诊断 AD 尚不成熟。因此, 探讨脑电作为 AD 诊断工具的价值是目前重要的研究方向。本研究以 AD 患者为对象, 分析脑电在 AD 诊断中的价值, 为临床上 AD 的早期识别提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

于 2022 年 6 月, 回顾性分析 2019 年 5 月-2022 年 5 月在深圳市康宁医院老年精神科住院患者的临床资料。入组标准: ①年龄 60~85 岁; ②由一名精神科主治医师和一名主任医师完成诊断, 符合《国际疾病分类 (第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10) AD 诊断标准, 首次诊断为 AD; ③病历资料完整。排除标准: ①存在

严重肝肾器官功能障碍; ②伴有其他导致认知功能减退的中枢神经系统疾病, 如帕金森病、亨廷顿病、硬膜下血肿、正常颅压脑积水、脑部肿瘤; ③存在导致痴呆的全身性疾病, 如 B 族维生素缺乏、低钙血症、神经梅毒、HIV 感染; ④存在听力及视力障碍以及严重运动障碍等不能配合检查或无法正常交流者; ⑤脑电图检查前两天内服用过镇静剂、安眠药、抗癫痫药等。符合入组标准且不符合排除标准的 AD 患者共 59 例。同期收集在深圳市康宁医院门诊检查的健康老年人为对照组。入组标准: ①年龄 60~85 岁; ②基本资料完整。排除标准: 诊断为 AD 或患有重大躯体疾病者。符合入组标准且不符合排除标准共 54 例。

### 1.2 资料收集及方法

收集患者一般资料, 包括性别、年龄、受教育年限以及独居情况。收集临床资料, 包括高血压史、脑卒中史、心脏病病史、合并其他精神疾病史以及吸烟和饮酒情况。收集实验室资料, 包括甲状腺功能、血脂和血糖指标。收集颅脑磁共振成像 (MRI) 资料, 包括脑萎缩和脑白质高信号情况。以上所有资料收集均由一名研究人员完成。

采用简易精神状态评价量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE)<sup>[14]</sup> 评定患者的认知功能。MMSE 共 30 个条目, 总评分范围 0~30 分, 测评耗时 5~10 min。MMSE 评分  $\geq 27$  分为正常, 21~26 分为轻度痴呆, 10~20 分为中度痴呆,  $< 10$  分为重度痴呆。该量表 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.890。

采用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)<sup>[15]</sup> 评定患者的认知功能。MoCA 共 12 个条目, 满分为 30 分, 测评耗时 10~15 min。若受教育年限  $\leq 12$  年, 最后评分再加 1 分, 总评分越高表明认知功能越好。

AD 组于入院后第二天, 健康对照组于门诊就

诊当天,由一名研究人员在科室的测量室进行资料收集和量表评定,时间控制在 1 h 内,可根据受试者情况适当调整时间。

### 1.3 脑电图采集

采用 Nicolet 型号 8 通道脑电图仪描记 EEG,由 1 名具有中级职称的脑电图技师进行指导。采样率设置为 250 Hz,输入阻抗  $Z > 100 \text{ M}\Omega$ ,使用国际 10-20 标准电极系统放置电极,记录至少 20 min 的 8 通道(Fp1、Fp2、F3、F4、F7、F8、O1、O2)脑电图,参比电极为 Cz,接地电极为 Fpz。由于记录装置的限制,未使用顶叶电极。所有受试者均在闭眼、清醒状态下进行脑电数据采集,尽量避免眨眼、吞咽、咬牙、晃头或肢体活动等动作,以免肌电干扰影响脑电图结果。

### 1.4 统计方法

采用 Matlab (R2017a) 软件中的 EEGLAB 工具进行脑电数据预处理,利用快速傅里叶变换(Fast Fourier Transform, FFT)进行时频转换,计算在 Fp1、

Fp2、F3、F4、F7、F8 脑电电极上的  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\theta$  和  $\delta$  频段绝对功率以及  $\alpha$  和  $\theta$  绝对功率比值( $\alpha/\theta$ )。采用 SPSS 25.0 进行统计分析,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验,符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;非正态分布的计量资料以  $M(P25, P75)$  表示,组间比较采用两样本秩和检验。采用 Spearman 相关分析考查脑电变量与 MMSE 和 MoCA 评分的相关性。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。临床资料的建模采用 Logistic 回归分析,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)评估模型性能。

## 2 结 果

### 2.1 基本资料

本研究共纳入 59 例 AD 患者和 54 例健康对照组。两组年龄、高血压、糖尿病、睡眠障碍、脑萎缩、心脏病病史以及 MMSE 和 MoCA 总评分差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $0.01$ )。见表 1。

表 1 两组一般资料和临床资料比较

Table 1 Comparison of general and clinical data between the two groups

项 目	AD组 (n=59)	健康对照组 (n=54)	$t/Z/\chi^2$	$P$	项 目	AD组 (n=59)	健康对照组 (n=54)	$t/Z/\chi^2$	$P$
年龄(岁)	72.21±10.54	63.20±3.81	5.139	<0.010	是否吸烟[n(%)]				
性别[n(%)]					是	16(27.12)	16(29.63)	10.030	0.867
男性	30(50.85)	20(37.00)	2.247	0.401	否	43(72.88)	38(70.37)		
女性	29(49.15)	34(63.00)			是否饮酒[n(%)]				
受教育年限(年)	9(9.00,12.00)	9(6.00,15.00)	-0.911	0.923	是	19(32.20)	18(33.33)	10.027	0.900
是否独居[n(%)]					否	40(67.80)	36(66.67)		
是	14(23.73)	10(18.27)	0.400	0.495	脑萎缩[n(%)]				
否	45(76.27)	44(81.73)			是	52(88.14)	28(51.85)	120.514	<0.010
高血压病史[n(%)]					否	7(11.86)	26(48.15)		
是	28(47.46)	24(44.32)	5.146	0.020	脑白质高信号[n(%)]				
否	31(52.54)	30(55.68)			是	51(86.44)	44(81.48)	11.393	0.250
糖尿病史[n(%)]					否	8(13.56)	10(18.52)		
是	15(25.42)	5(9.26)	15.613	<0.010	心脏病病史[n(%)]				
否	44(74.58)	49(90.74)			是	28(47.46)	7(12.96)	116.713	<0.010
血脂异常[n(%)]					否	31(52.54)	47(87.04)		
是	16(27.12)	19(35.19)	10.673	0.421	脑卒中病史[n(%)]				
否	43(72.88)	35(64.81)			是	20(33.90)	12(22.22)	12.279	0.140
甲状腺功能异常[n(%)]					否	39(66.10)	42(77.78)		
是	40(67.80)	43(79.63)	12.013	0.154	合并其他精神疾病史[n(%)]				
否	19(32.20)	11(20.37)			是	16(27.12)	16(29.63)	10.154	0.860
睡眠障碍[n(%)]					否	43(72.88)	38(70.37)		
是	16(27.12)	5(9.26)	15.936	0.021	MMSE 总评分(分)	15.5±5.65	26.7±5.41	-9.101	<0.010
否	43(72.88)	49(90.74)			MoCA 总评分(分)	14.8±5.69	26.2±6.30	-9.974	<0.010

注:AD,阿尔茨海默病;MMSE,简易精神状态评价量表;MoCA,蒙特利尔认知评估量表

## 2.2 两组脑电差异分析

AD 患者右额极(F4)和左右侧额极(F7、F8)的  $\theta$  绝对功率均高于健康对照组,差异均有统计学意义( $t=-2.844$ 、 $-2.825$ 、 $-3.014$ ,  $P<0.05$  或  $0.01$ )。AD

患者左右前额极(Fp1、Fp2)、左右额极(F3、F4)、左右侧额极(F7、F8)的  $\alpha/\theta$  绝对功率比值均低于健康对照组,差异均有统计学意义( $t=2.081$ 、 $2.327$ 、 $3.423$ 、 $2.358$ 、 $3.272$ 、 $2.445$ ,  $P<0.05$  或  $0.01$ )。见表 2。

表 2 两组脑电  $\theta$  绝对功率值和  $\alpha/\theta$  绝对功率比值比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of the absolute power values of  $\theta$  band and  $\alpha/\theta$  absolute power ratio of EEG between the two groups

组别	$\theta$ 绝对功率					
	Fp1	Fp2	F3	F4	F7	F8
AD组( $n=59$ )	0.65±0.46	0.79±0.42	1.09±0.49	1.13±0.45	1.34±0.58	1.28±0.65
健康对照组( $n=54$ )	0.58±0.55	0.74±0.63	0.97±0.37	0.91±0.38	1.08±0.40	0.95±0.46
$t$	-0.726	-0.533	-1.440	-2.844	-2.825	-3.014
$P$	0.477	0.591	-2.846	0.010	<0.010	<0.010
组别	$\alpha/\theta$ 绝对功率比值					
	Fp1	Fp2	F3	F4	F7	F8
AD组( $n=59$ )	0.66±0.14	0.66±0.15	0.69±0.17	0.72±0.20	0.71±0.21	0.84±0.26
健康对照组( $n=54$ )	0.74±0.22	0.73±0.18	0.84±0.2	0.81±0.23	0.87±0.28	0.84±0.26
$t$	2.081	2.327	3.423	2.358	3.272	2.445
$P$	0.040	0.020	<0.010	0.010	0.010	0.020

注:AD,阿尔茨海默病

## 2.3 脑电变量与 MMSE 和 MoCA 评分的相关性

AD 患者 MMSE 评分与  $\alpha$  绝对功率、 $\beta$  绝对功率和  $\alpha/\theta$  绝对功率比值均呈正相关( $r=0.206$ 、 $0.288$ 、 $0.372$ ,  $P<0.05$  或  $0.01$ )。MoCA 评分与  $\beta$  绝对功率和  $\alpha/\theta$  绝对功率比值均呈正相关( $r=0.201$ 、 $0.315$ ,  $P<0.05$  或  $0.01$ ),与  $\theta$  绝对功率呈负相关( $r=-0.218$ ,  $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 各脑电变量与 MMSE 和 MoCA 评分的相关性( $r$ )

Table 3 Correlation between EEG variables and MMSE/MoCA scores

项目	相关系数	
	MMSE 评分	MoCA 评分
$\alpha$ 绝对功率	0.206 <sup>a</sup>	0.148
$\beta$ 绝对功率	0.288 <sup>b</sup>	0.201 <sup>a</sup>
$\delta$ 绝对功率	-0.144	-0.155
$\theta$ 绝对功率	-0.169	-0.218 <sup>a</sup>
$\alpha/\theta$ 绝对功率比值	0.372 <sup>b</sup>	0.315 <sup>b</sup>

注:MMSE,简易精神状态评价量表;MoCA,蒙特利尔认知评估量表;<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

## 2.4 静息态脑电预测 AD 的 Logistic 回归分析

以 AD 患病频率的转换量为因变量,以各项

脑电指标为自变量,对 AD 的影响因素进行二元 Logistic 回归分析,结果显示,较低的  $\alpha$  绝对功率( $OR=0.220$ ,  $P=0.010$ )、较低的  $\beta$  绝对功率( $OR=0.304$ ,  $P=0.040$ )、较高的  $\theta$  绝对功率( $OR=5.628$ ,  $P=0.004$ )以及较低的  $\alpha/\theta$  绝对功率比值( $OR=0.080$ ,  $P<0.01$ )是罹患 AD 的危险因素。见表 4。

## 2.5 整合预测模型分析

基于上述脑电变量的筛选,分别整合人口学资料、实验室资料及血管因素资料进行 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、高血压、糖尿病、脑萎缩和心脏病病史均为罹患 AD 的危险因素( $OR=1.101$ 、 $2.046$ 、 $2.013$ 、 $13.110$ 、 $5.654$ )。见表 5。

绘制 ROC 曲线,结果显示,静息态脑电变量组合后模型的  $AUC=0.882$ ,  $95\% CI:0.820\sim0.943$ ,该模型性能较好,最佳界值为  $0.638$ ,灵敏度为  $0.966$ ,特异度为  $0.673$ 。见表 6 和图 1。脑电组合人口学资料、血管因素变量和实验室资料后的模型性能均较好。见表 6 和图 2。综合变量的模型  $AUC=0.946$ ,  $95\% CI:0.905\sim0.986$ ,最佳界值为  $0.821$ ,灵敏度为  $0.948$ ,特异度为  $0.873$ 。见表 6。

表 4 静息态脑电预测 AD 的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of resting state EEG in predicting AD

自变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95% CI)
$\alpha$ 绝对功率	-1.515	0.592	6.550	0.010	0.220(0.069~0.701)
$\beta$ 绝对功率	-1.192	0.580	4.224	0.040	0.304(0.097~0.946)
$\theta$ 绝对功率	1.728	0.601	8.265	0.004	5.628(1.733~18.277)
$\alpha/\theta$ 绝对功率比值	-2.525	0.635	15.834	<0.010	0.080(0.023~0.278)



表 5 整合变量后脑电在 AD 预测模型的价值

Table 5 Analysis of EEG in prediction models for dementia after integrating variables

自变量	OR(95% CI)		
	模型 1	模型 2	模型 3
$\alpha$ 绝对功率	0.306(0.087~1.174)	0.327(0.089~1.204)	0.192(0.032~1.151)
$\beta$ 绝对功率	0.253(0.075~0.848)	0.175(0.046~1.658)	0.237(0.054~1.046)
$\theta$ 绝对功率	3.070(1.182~13.336)	3.529(1.024~12.155)	3.698(1.849~12.050)
$\alpha/\theta$ 绝对功率比	0.093(0.025~0.352)	0.100(0.025~0.399)	0.119(0.023~0.609)
性别	1.301(0.405~4.179)	1.652(0.479~5.699)	2.929(0.690~12.369)
年龄	1.101(1.039~1.167)	1.068(1.003~1.136)	1.061(0.987~1.141)
受教育程度	1.003(0.879~1.143)	0.982(0.852~1.133)	0.985(0.847~1.147)
高血压		2.046(1.605~6.913)	1.475(0.401~5.426)
糖尿病		2.013(1.437~9.283)	2.145(0.366~12.561)
睡眠障碍		4.045(0.674~34.270)	2.326(0.368~14.746)
脑卒中病史			1.735(0.315~6.008)
脑萎缩			13.110(2.460~9.780)
心脏病病史			5.654(1.116~28.634)

注:模型 1 整合校正性别、年龄、受教育程度;模型 2 整合校正性别、年龄、受教育程度、高血压、糖尿病和睡眠障碍;模型 3 整合校正性别、年龄、受教育程度、高血压、糖尿病、睡眠障碍、脑卒中病史、脑萎缩和心脏病病史

表 6 根据各脑电和组合数据预测模型的评价

Table 6 Evaluation of prediction models according to EEG and combined data

模 型	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	最佳界值
$\alpha$ 绝对功率	0.352	0.240~0.464	0.810	0.291	0.101
$\beta$ 绝对功率	0.312	0.211~0.413	0.966	0.055	0.020
$\theta$ 绝对功率	0.646	0.479~0.689	0.931	0.400	0.331
$\delta$ 绝对功率	0.584	0.541~0.750	0.379	0.800	0.179
$\alpha/\theta$ 绝对功率比值	0.197	0.116~0.277	0.200	0.100	0.000
RsEEG	0.882	0.820~0.943	0.966	0.673	0.638
RsEEG+DM	0.897	0.839~0.954	0.862	0.782	0.644
RsEEG+CV	0.905	0.849~0.960	0.914	0.855	0.745
RsEEG+Labs	0.934	0.888~0.980	0.845	0.800	0.713
RsEEG+Labs+DM	0.912	0.869~0.968	0.793	0.909	0.702
RsEEG+Labs+DM+CV	0.946	0.905~0.986	0.948	0.873	0.821

注:AUC,曲线下面积;RsEEG,静息态脑电;DM代表人口学资料,包括性别、年龄、受教育程度;CV代表血管因素资料,包括脑萎缩、脑卒中病史、心脏病病史;Labs代表实验室资料,包括血压、血糖、睡眠

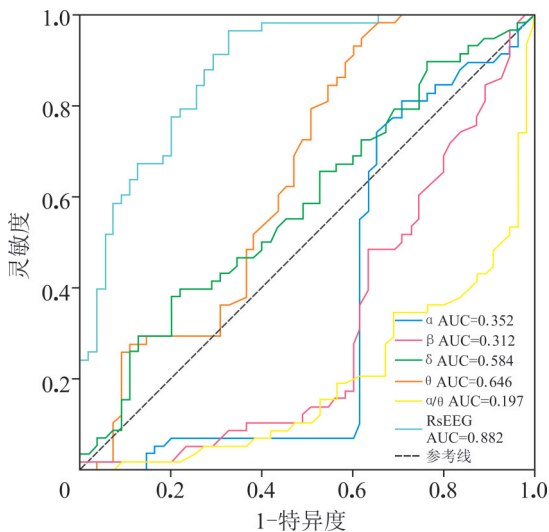


图 1 脑电变量和脑电变量组合后模型的 ROC 曲线和 AUC 值  
Figure 1 ROC curves and AUC values of the model after the combination of EEG variables and EEG variables

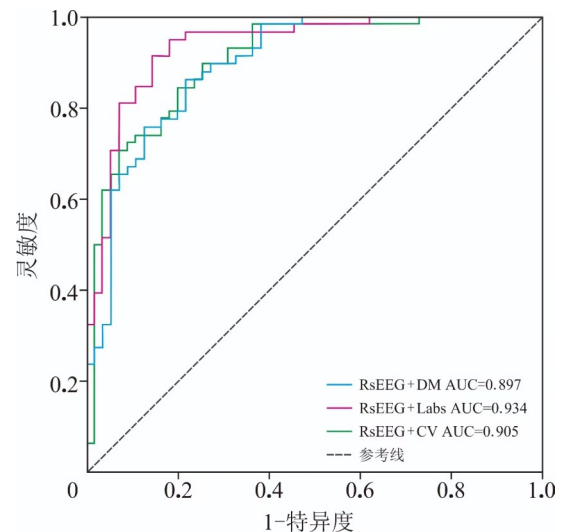


图 2 脑电与其他变量组合后模型的 ROC 曲线和 AUC 值  
Figure 2 ROC curve and AUC values of the model after the combination of EEG and other variables

### 3 讨 论

AD 已经成为影响老年人健康的主要疾病之一。在世界范围内,AD 的患病率、发病率和死亡率不断上升<sup>[16-17]</sup>,AD 的病因病理机制目前尚不完全清楚,但影响 AD 的因素较多,如高血压、糖尿病、脑血管意外以及心脏疾病等<sup>[18-20]</sup>。本研究显示,AD 组患高血压、糖尿病、心脑血管疾病的人数均多于健康对照组,Skoog 等<sup>[21]</sup>和 Kannel<sup>[22]</sup>研究显示,高血压、糖尿病、心血管疾病经常同时发生,可引起血管壁的改变,可能导致脑灌注不足、缺血或脑缺氧,进而诱发 AD 的老年斑和神经纤维缠结的病理改变。

本研究结果显示,在额叶脑区电极,AD 组  $\theta$  绝对功率值高于健康对照组, $\alpha/\theta$  绝对功率比值低于健康对照组,与既往研究结果一致<sup>[23]</sup>,即 AD 患者早期静息态脑电的  $\theta$  绝对功率增加, $\alpha/\theta$  绝对功率比值降低。Musaeus 等<sup>[24]</sup>研究也表明, $\theta$  绝对功率与脑脊液总 tau 蛋白(T-tau)及磷酸化 tau 蛋白(P-tau)水平密切相关,且 P-tau/A $\beta$ 42 比值与  $\theta$  绝对功率有更强的相关性,尤其在右后脑区。然而,有研究显示,在 AD 早期未见任何频段的脑电异常<sup>[25]</sup>。也有研究显示,脑电  $\alpha$  节律的减慢可能是 AD 的主要特征<sup>[25-26]</sup>。既往研究结果的不一致可能与脑电易受干扰有关,如头发的疏密、监测环境及用药情况等。

既往研究结果显示,脑电与认知功能相关<sup>[27-28]</sup>,脑电作为 AD 的诊断工具可能具有一定价值。本研究中,脑电  $\alpha$  绝对功率、 $\beta$  绝对功率和  $\alpha/\theta$  绝对功率比值与 MMSE 和 MoCA 评分均呈正相关, $\theta$  绝对功率与 MoCA 评分呈负相关,与既往研究结果一致。Choi 等<sup>[29]</sup>比较了 496 名老年参与者前额叶区域的静息态脑电和 MMSE 评分,结果显示,静息态脑电放缓与 MMSE 总评分和认知领域评分均存在相关关系,特别是在时间和地点定位方面。

Logistic 回归分析显示, $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\theta$  绝对功率和  $\alpha/\theta$  绝对功率比值进入模型,尤其  $\theta$  绝对功率和  $\alpha/\theta$  绝对功率比值在模型中具有较好的特异度和灵敏度,提示脑电可能是 AD 诊断的重要电生理指标,这与既往研究结果一致<sup>[30]</sup>。Poil 等<sup>[31]</sup>纳入 6 个脑电生物标志物的 Logistic 回归模型预测 AD 的灵敏度为 88%,特异度为 82%。由于脑电易受多种因素的影响,故本研究整合人口学资料和血管因素等指标进行分析,结果显示,高血压、糖尿病、脑萎缩和心脏病病史均可增加罹患 AD 的风险。脑电模型性能分析显示,静息态脑电变量组合后模型 AUC 为 0.882,

该模型分类效果较好,所有变量整合的模型分类效果最好,AUC 为 0.946。然而到目前为止,相关研究较少,早期的一项研究显示,脑电图的使用提高了通过神经心理和心血管因素来识别痴呆和轻度认知障碍的 Logistic 模型的准确性,准确率从 82% 提升到 92%<sup>[32]</sup>。另外一项研究纳入 6 个脑电变量,结合模糊理论建立 AD 的预测模型,检出率为 84.86%<sup>[33]</sup>。因此,脑电及整合其他指标可能是 AD 诊断的重要指标。

综上所述,静息态脑电作为一种特异性的生理指标,在 AD 诊断方面可能具有较高的潜在价值,尤其是  $\theta$  绝对功率和  $\alpha/\theta$  绝对功率比值。本研究局限性:因临床住院患者有限以及受住院时长的影响,样本量相对较少,且未对模型进行重复验证。今后需要更多的大样本、有模型重复验证等前瞻性研究以进一步考查静息态脑电在 AD 诊断中的价值,为临床应用提供参考。

### 参考文献

- [1] Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, et al. Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021 [J]. J Prev alzheimers Dis, 2021, 8(3): 371-386.
- [2] Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: review [J]. JAMA, 2019, 322(16): 1589-1599.
- [3] 任汝静,殷鹏,王志会,等.中国阿尔茨海默病报告 2021 [J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4): 317-337.  
Ren RJ, Yin P, Wang ZH, et al. Chinese Alzheimer's disease report 2021 [J]. Theory and Practice of Diagnostics, 2021, 20(4): 317-337.
- [4] Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(11): 1106-1125.
- [5] Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, et al. Alzheimer's disease: epidemiology and clinical progression [J]. Neurol Ther, 2022, 11(2): 553-569.
- [6] Knopman DS, Haeberlein SB, Carrillo MC, et al. The national institute on aging and the alzheimer's association research framework for Alzheimer's disease: perspectives from the research roundtable [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 563-575.
- [7] Cohen AD, Landau SM, Snitz BE, et al. Fluid and PET biomarkers for amyloid pathology in Alzheimer's disease [J]. Mol cell Neurosci, 2019, 97: 3-17.
- [8] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease [J]. Neurology,

- 1984, 34(7): 939-944.
- [9] Vecchio F, Babiloni C, Lizio R, et al. Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease: toward EEG markers for clinical applications: a review[J]. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2013, 62: 223-236.
- [10] Horvath A, Szucs A, Csukly G, et al. EEG and ERP biomarkers of Alzheimer's disease: a critical review [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23(2): 183-220.
- [11] 立伟. 阿尔茨海默病患者脑电图表现与认知功能的相关性分析[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(28): 60-62.  
Li W. Correlation between EEG findings and cognitive function in patients with Alzheimer's disease. [J] *Chinese and Foreign Medical Research*, 2018, 16(28): 60-62.
- [12] 王文娣. 阿尔茨海默病患者认知功能及脑电图相关性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.  
Wang WD. Study on correlation between cognitive function and electroencephalogram in patients with Alzheimer disease [D]. Changchun: Jilin University, 2015.
- [13] Van der Hiele K, Vein AA, Reijntjes RH, et al. EEG correlates in the spectrum of cognitive decline [J]. *Clin neurophysiol*, 2007, 118(9): 1931-1939.
- [14] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini- mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198.
- [15] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53 (4) : 695-699.
- [16] Coronel C, Garn H, Waser M, et al. Quantitative EEG markers of entropy and auto mutual information in relation to MMSE scores of probable Alzheimer's disease patients [J]. *Entropy*, 2017, 19(3): 130.
- [17] Cassani R, Estarellas M, San-Martin R, et al. Systematic review on resting-state EEG for Alzheimer's disease diagnosis and progression assessment[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 5174815.
- [18] Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, 8(3): 313-321.
- [19] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [20] Pichet Binette A, Vachon-Présseau É, Morris J, et al. Amyloid and tau pathology associations with personality traits, neuropsychiatric symptoms, and cognitive lifestyle in the preclinical phases of sporadic and autosomal dominant Alzheimer's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 89 (8) : 776-785.
- [21] Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease[J]. *Neurol Res*, 2006, 28(6): 605-611.
- [22] Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham study[J]. *Am J Hypertens*, 2000, 13(1 Pt 2): 3S-10S.
- [23] Schmidt MT, Kanda PA, Basile LF, et al. Index of alpha/theta ratio of the electroencephalogram: a new marker for Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5: 60.
- [24] Musaeus CS, Engedal K, Høgh P, et al. EEG theta power is an early marker of cognitive decline in dementia due to Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(4): 1359-1371.
- [25] Alimardani M. qEEG analysis in the diagnosis of Alzheimer's disease: a comparison of functional connectivity and spectral analysis[J]. *Applied Sciences*, 2022, 12.
- [26] 吴美娟, 陶松跃, 钱鑫. 阿尔茨海默病的脑电图观察与分析 [J]. *四川精神卫生*, 2005, 18(3): 159-160.  
Wu MJ, Tao SY, Qian L. EEG observation and analysis of Alzheimer's disease [J]. *Sichuan Mental Health*, 2005, 18 (3) : 159-160.
- [27] Hervé E, Mento G, Desnoux B, et al. Challenges and new perspectives of developmental cognitive EEG studies [J]. *Neuroimage*, 2022, 260: 119508.
- [28] Das S, Puthankattil SD. Complex network analysis of MCI-AD EEG signals under cognitive and resting state [J]. *Brain Res*, 2020, 1735: 146743.
- [29] Choi J, Ku B, You YG, et al. Resting-state prefrontal EEG biomarkers in correlation with MMSE scores in elderly individuals [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10468.
- [30] 温咪咪, 刘茂, 张晓凡, 等. 早发性与晚发性阿尔茨海默病神经心理损害特征的比较研究 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16 (3): 130-134.  
Wen MM, Liu M, Zhang XF, et al. Comparison of neuropsychological impairment between patients with early-onset and late-onset Alzheimer's disease [J]. *Neural Injury and Functional Reconstruction*, 2021, 16 (3): 130-134.
- [31] Poil SS, de Haan W, van der Flier WM, et al. Integrative EEG biomarkers predict progression to Alzheimer's disease at the MCI stage [J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5(2): 1-12.
- [32] Snyder SM, Hall JR, Cornwell SL, et al. Addition of EEG improves accuracy of a logistic model that uses neuropsychological and cardiovascular factors to identify dementia and MCI [J]. *Psychiatry Res*, 2011, 186(1): 97-102.
- [33] Chiang HS, Pao SC. An EEG-based fuzzy probability model for early diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *J Med Syst*, 2016, 40 (5): 125.

(收稿日期:2023-03-27)

(本文编辑:陈霞)