阿尔茨海默病神经影像协作组 (Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)：临床特征的研究

Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): Clinical characterization

摘要

背景：神经影像检查以及生化标记物可能在老年人群以及轻度认知障碍 (MCI) 人群的临床进展中起着重要作用，并且可用作纵向性评估。

目的：通过12名老年人受试者、MCI 以及轻度 AD 受试者进行纵向性和横向性的临床检查，评估神经影像和生化标记物的作用。

方法：共319名受试者 (259认知功能正常，38名患有 MCI，192名诊断为 AD) 参与基线期以及随后的12个月随访，使用临床试验中的标准认知功能和执行功能检查方法。

结果：MCI 受试者中认知功能正常受试者，其记忆力和认知障碍明显，但损害程度并不高于 AD 受试者。在非认知性认知功能表征中，MCI 受试者有轻微的受损。12个月随访期间 MCI 受试者最终发展为痴呆症的比率为 16.5%。约50%的 MCI 受试者接受药物治疗。从阿尔茨海默病评估量表-认知功能表征来评估，正常人群基本上没有改变，而 MCI 受试者程度加重 1.1，AD 程度改变为 4.3，根据临床量表 (CSF) 表现的改善程度判断出了这三个组，并且成功预测到 12 个月认知功能方面的变化。

结论：阿尔茨海默病神经影像协作组成功地招募到了认知功能正常的人群，MCI 受试者以及符合基线特征的 AD 受试者。MCI 受试者 12 个月进展率相近于预期，随访研究可以预测到 12 个月期间临床检查的进展。

NEUROLOGY 10.4.2011-202-209

关键词

AD = 阿尔茨海默病；ADAS-Cog = 阿尔茨海默病评估量表-认知表征；ADNI = 阿尔茨海默病神经影像协作组；
C8 = 可信区间；MCI = 轻度认知障碍；MADRS = 简易精神症状量表

大多数研究者认为阿尔茨海默病 (AD, Alzheimer disease) 是一种起病和进展缓慢的疾病，从发病到出现明显临床症状可有数年到十年不等 [1]。在临床表现上符合 AD 临床标准之前，能在 AD 神经病理的早期阶段确诊患者是目前研究热点。轻度认知障碍 (MCI, Mild cognitive impairment) 被认为是早期病变的阶段，一直以来都是认知障碍临床试验研究的目标人群 [2]。神级影像和生化标记物也许可以作为早期病理阶段神经元性过程测定，有助于我们在临床试验中探索出有效治疗方法 [3]。

阿尔茨海默病神经影像协作组 (ADNI) 由美国和加拿大的大学和医学中心组成的协会发起，目的是在正常人群、MCI 人群以及 AD 人群中制定出标准影像检查技术以及生化标记物检测方法 [4]。ADNI 主要的目的是研究出更好的方法以统一的标准来获取 AD 患者、MCI 患者、

© 2010 by AAN Enterprises, Inc.
老年对照者的纵向、多中心的MRI以及PET数据，制定出一个访问数据集，能够揭示脑结构的显著变化，同时获得临床、认知以及生化数据。研究出新方法，以便能够在临床试验中更准确地确定地效果，同时验证一系列基于临床和生化数据的假设。

方法

表1描述了3个临床组的受试者研究流程。入组受试者分别在55岁到90岁之间（全部），并且均有一名陪伴者以便提供独立的功能评估。受试者必须能够讲英语或西班牙语。所有受试者必须愿意接受包括神经系统检查以及随后的纵向随访的所有检查项目。每个研究单位需要保证至少20%的受试者愿意接受2次预筛，间隔为1年。必须排除任何可能影响到认知功能的精神疾病。一般入组和排除标准如下：所有受试者Hachinski缺血评分必须超过3或等于4分；实验中允许服用的药物必须保证在筛选前至少4周内已开始服用；老年抑郁量表评分未超过6分；必须有一名每周10个小时以上时间面对面或电话接触的陪伴者，并且能够陪伴受试者接受临床随访；视觉和听觉能力必须能够满足神经精神检测；身体一般情况良好，无其他影响入组的疾病；教育水平6级或有工作经历，能够流利地讲英语或西班牙语[23]。

女性必须在绝经后2年无生育可能。受试者必须能够完成3年影像学研究（AD受试者为2年）。受试者同意抽取DNA以作APOE检测和保存，同意血和尿液检测以作生物标记物研究。受试者不能服用任何MRI检测禁用的药物，不能同时参与其他试验或研究。

实验方案方案：登记和患者知情同意

实验方案方案：登记和患者知情同意

受试者选择

本研究受试者分为正常对照组、MCI受试者组和轻度AD受试者组。受试者按年龄组别标准化如下。

正常受试者无记忆力障碍史，而MCI受试者以及AD受试者均有记忆力障碍史。在简易精神状态量表方面（MMSE），正常受试者和MCI受试者的范围为24-30，AD受试者为20-26，全部符合。

正常人群CER为0.5，MRI受试者为0.5，强制性要求MRI评分达到3分以上，AD受试者评分达到2.5分。所选取的影像标准，是在美国医学遗传学和基因组学会的MCI和AD认知障碍诊断标准基础上制定的。实验中，正常人群的年龄范围为20-80岁，AD受试者的年龄范围为60-90岁。

另外，正常对照受试者需要在年龄上与其他受试者匹配，不能在认知功能或日常生活能力方面存在任何明显障碍。MCI受试者在全面认知和功能执行方面必须大部分保存完整，不能有痴呆的诊断。AD受试者有轻度的阿尔茨海默病症状，且需符合国际神经和交流障碍协会和中华脑-阿尔茨海默病以及相关障碍协会制定的可疑AD的标准。

无受试者接受具有抗失能作用的抗抑郁药物，精神类药物常规使用但被限制在筛查4周内每周最多2次，安定类药物以及其他具有抗失能作用的药物在筛查4周内均不能服用。帕拉金森
药物在前 4 周内也不能服用。受试者在筛查 4 周内不能有其他研究药物治疗，在筛查前 4 周内不能服用利尿类药物或雌激素类药物，对于 MCI 和 AD 受试者，筛查前 4 周内，不允许使用类固醇抑制剂和盐酸美沙芬。补充激素和钙质素类成分以及维生素 E 如果在筛查前 4 周内使用是稳定的，也是允许的。一旦参与此研究，参加者需要向其研究中心的研 究负责人进行任何用药改变。

在筛选期间，所有受试者需要提供研究中心的知情同意（机构审查委员会同意）。另外，所有受试者提供人口学资料、家族史、以及用药史。所有受试者需要接受体检检查以及神经系统检查，重要的体征需要记录在案，取得筛查实验项目以及检测 APOE 的血 DNA。另外，所有受试者接受标准 MMSE 量表测试以及 ADNI 试验要求的逻辑记忆 II 评分量表检查。

在基线期，受试者接受美国国家成人痴呆症试验，随后接受以下认知功能检查：数字广度、分类。

图 A 和 B 途径实验。韦氏成人智力量表修订版的数字符号替换实验，波斯顿命名测试，视觉语义学习实验，图示测试，神经精神检查 Q。AD 评估量表：认知功能衰退表，以及 AD 评估量表。受试者每 3 个月接受 1 次基线检查。25% 受试者接受 3.0T MRI 检查。50% 受试者接受 FDG PET 检查，每 6 个月至少 20% 受试者接受脑 MRI 检查。

如表 1 所示，正常受试者和 MCI 受试者每半年接触一次随访评估，一直随访 3 年，而 AD 受试者在第 18 个月和第 30 个月接触电话随访，AD 受试者每 3 个月接受一次随访评估，一直随访 24 个月，在第 18 个月接受电话随访。主要评价指标是 MCI 受试者为 AD 进展率，以及各种影像学和生化标志物检查。

数据分析

受试者基线期和对照期按照诊断标准进行分组统计（定量数据用平均值和 SD 值表示，分类数据用百分比或比率表示）。基线期数据在采用非参数检验作定量数据比较（Kruskal-Wallis），采用 Hochberg 多元比较模型作比较平均值，采用 Z 或 t 检验作定量因子比较。慢性期中变化主要采用 3 种不同方法分析：转化率，基线期和 12 个月随访前定量数据的平均值或百分比差异。基线期变化评估来自定量数据的混合效应回归模型分析，利用所有的校准数据，每年转换率评估按照 Weisner 和 Zee 对于区间效应数据的众数分析方法混合模型分析。根据所有的校准数据，每年转换率评估按照 Weisner 和 Zee 的方法分析。

结果

基线期特点

作为 ADNI 研究的一部分，819 名受试者
### 表3 基线数据分析

<table>
<thead>
<tr>
<th>分类变量</th>
<th>对照组</th>
<th>MCI组</th>
<th>AD组</th>
<th>Z值/MCI-AD组</th>
<th>AD-AD/MCI组</th>
<th>p&lt;0.05</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>MMSE评分</td>
<td>25.1±1.0</td>
<td>27.0±1.3</td>
<td>23.3±2.1</td>
<td>-1.88</td>
<td>21.1±1.3</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>CDR表面评分</td>
<td>0.0±0.0</td>
<td>0.5±0.0</td>
<td>0.7±0.3</td>
<td>3.97</td>
<td>13.4±0.9</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>CDR泰斯特评分</td>
<td>0.0±0.1</td>
<td>1.6±0.9</td>
<td>34.9±4.7</td>
<td>4.7±1.5</td>
<td>21.3±1.3</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>记忆力</td>
<td>0.0±0.0</td>
<td>0.6±0.2</td>
<td>6.3±1.3</td>
<td>1.0±0.3</td>
<td>15.5±1.3</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>难忘性</td>
<td>0.0±0.0</td>
<td>0.2±0.3</td>
<td>17.5±3.4</td>
<td>0.6±0.4</td>
<td>17.7±3.4</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>判断力</td>
<td>0.0±0.0</td>
<td>0.4±0.3</td>
<td>21.8±4.5</td>
<td>0.3±0.4</td>
<td>14.5±4.5</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>认知力</td>
<td>0.0±0.0</td>
<td>0.2±0.3</td>
<td>12.1±4.7</td>
<td>0.7±0.4</td>
<td>16.9±4.7</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>情感</td>
<td>0.0±0.0</td>
<td>0.2±0.3</td>
<td>15.1±4.7</td>
<td>0.8±0.5</td>
<td>15.9±4.7</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>个人卫生</td>
<td>0.0±0.0</td>
<td>0.1±0.2</td>
<td>4.4±0.4</td>
<td>0.2±0.4</td>
<td>4.2±0.4</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>Hachinski评分</td>
<td>0.6±0.7</td>
<td>0.6±0.7</td>
<td>0.8±0.7</td>
<td>0.7±0.7</td>
<td>0.7±0.7</td>
<td>0.418</td>
</tr>
<tr>
<td>GDS评分</td>
<td>0.8±1.1</td>
<td>1.6±1.4</td>
<td>7.3±1.4</td>
<td>1.7±1.4</td>
<td>0.6±1.4</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>FAQ</td>
<td>0.2±0.6</td>
<td>0.9±0.5</td>
<td>6.2±0.5</td>
<td>1.3±0.5</td>
<td>6.9±0.5</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>ADAS-cog总分</td>
<td>6.2±2.9</td>
<td>11.5±4.4</td>
<td>18.1±6.8</td>
<td>18.0±6.8</td>
<td>14.0±6.8</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>ADAS-cog识别障碍</td>
<td>3.9±1.1</td>
<td>4.6±1.4</td>
<td>18.5±6.8</td>
<td>5.1±1.5</td>
<td>13.2±6.8</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>ADAS-cog行为障碍</td>
<td>2.6±2.2</td>
<td>4.6±2.7</td>
<td>10.1±6.8</td>
<td>6.6±1.8</td>
<td>8.2±1.8</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>全身联合ADAS-cog</td>
<td>0.8±0.9</td>
<td>2.2±2.3</td>
<td>12.9±6.8</td>
<td>5.9±4.1</td>
<td>11.4±4.1</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>ADAS-cog抑郁量表</td>
<td>2.9±1.7</td>
<td>6.2±2.3</td>
<td>20.8±6.8</td>
<td>0.6±1.6</td>
<td>15.0±6.8</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>AVLT短时记忆5秒</td>
<td>43.3±9.1</td>
<td>30.7±9.0</td>
<td>-1.7±1.6</td>
<td>33.2±7.7</td>
<td>-10.4±7.7</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>AVLT短时恢复5秒</td>
<td>4.3±3.7</td>
<td>3.8±3.3</td>
<td>-1.5±1.6</td>
<td>0.7±1.5</td>
<td>-10.3±1.5</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>AVLT总分</td>
<td>66.8±27.6</td>
<td>33.1±31.3</td>
<td>-13.6±1.6</td>
<td>11.2±22.0</td>
<td>-9.3±22.0</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>测量B</td>
<td>66.2±23.2</td>
<td>44.9±22.0</td>
<td>10.0±21.0</td>
<td>58.0±23.0</td>
<td>-8.0±23.0</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>测量C</td>
<td>66.2±23.2</td>
<td>44.9±22.0</td>
<td>10.0±21.0</td>
<td>58.0±23.0</td>
<td>-8.0±23.0</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>分类 fissures</td>
<td>16.0±5.6</td>
<td>3.0±4.9</td>
<td>-9.1±12.4</td>
<td>6.4±12.4</td>
<td>-9.1±12.4</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>分类 others</td>
<td>14.7±5.9</td>
<td>9.7±5.9</td>
<td>-12.7±9.8</td>
<td>7.8±9.8</td>
<td>-12.7±9.8</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>数字字分</td>
<td>0.7±0.0</td>
<td>1.0±0.0</td>
<td>8.0±1.0</td>
<td>1.8±1.0</td>
<td>7.6±1.0</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>差异命名差异性</td>
<td>27.9±20.3</td>
<td>25.5±4.1</td>
<td>-9.4±7.2</td>
<td>22.4±6.2</td>
<td>-9.2±6.2</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>数字字分</td>
<td>7.2±2.2</td>
<td>6.2±2.0</td>
<td>-9.4±7.2</td>
<td>5.0±7.2</td>
<td>-9.4±7.2</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>痕迹年龄</td>
<td>4.7±0.1</td>
<td>4.2±0.1</td>
<td>-7.6±7.6</td>
<td>3.4±7.6</td>
<td>-7.6±7.6</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>C-SF1血清标志物(pg/mL)</td>
<td>114±104</td>
<td>114±104</td>
<td>-1.0±102</td>
<td>-1.0±102</td>
<td>-1.0±102</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
</tbody>
</table>

注释：AD=阿尔茨海默病；ADAS-Cog=阿尔茨海默病评分-认知功能量表；AVLT=听觉词语学习测验；CDR=临床评分；C-CDRM=临床评分-认知功能量表；FAQ=功能障碍评分-认知；GDS=老年抑郁量表；MCI=轻度认知功能障碍；MDSE=思维执行功能障碍；NA=数据不足
神经心理系列检测显示，MCI 受试者相较于正常对照组在记忆项目方面受损较严重，但是在此项任务中表现则显著地受损（表 3）。AD 受试者在检测的所有认知项目上均有显著受损。MCI 受试者其次受损较明显的是执行功能。

合并用药

在 MCI 和 AD 受试者中是允许应用药物治疗的，基线期接受治疗的受试者比例如下：

<table>
<thead>
<tr>
<th>药物类型</th>
<th>MCI 组数</th>
<th>AD 组数</th>
<th>反应抑制</th>
<th>任务完成</th>
<th>总分</th>
<th>匹配值</th>
<th>P &lt; 0.05</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>哌甲酯</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
</tr>
<tr>
<td>西地氯定</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
</tr>
<tr>
<td>卡泊他胺</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
<td>0.0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

12 个月时随访数据

在基线期和 12 个月时受试者临床表现的平均差异见表 4。总体而言，正常对照组几乎没有变化，AD 组相对于正常对照组有显著的恶化，MCI 组变量更多；大多数的 MCI 受试者较正常受试者恶化明显，然而又有如 AD 组恶化明显。但是在统计学上，分类变量和度量变量间的变化更接近于
AD 组，而匹克病实验和全脑 CDR 方面则接近于正常对照组。

CDR 各项目总分在正常对照组没有变化 (0.1)，MCI 组增加了约 0.7 个百分点，而 AD 组增加了 1.5 个百分点 (**P < 0.001**)。在认知测量方面，AVLT 可以发现正常对照组在 12 个月内并有明显变化，而在 MCI 受试者下降了 1.3 个学习项目，AD 组下降了 3.7 个学习项目。近远期回忆在正常对照组中无明显改善，而在 MCI 受试者中有 3.3% 改善，而在 AD 受试者中下降 4.8% 降低，AD 中 7.2% 下降。

表 4 显示 12 个月期间神经心理评分的改变。在 229 名正常对照组的受试者中，12 个月内只有 1 名进展到 MCI。没有 1 例进展为 AD。12 个月随访时，17 例没有最终诊断。如果作为区域缺失数据，平均转换率仅为 1.4% (95% CI 0.7%–3.2%)。在基线期诊断为 MCI 的 198 名受试者中，64 例 12 个月后进展为 AD，进展率为 16.3% (95% CI 11.9%–20.5%)。另外 8 例 MCI 受试者在 12 月随访时被重新归为正常人群，41 例没有获得随访期诊断。在 192 例 AD 受试者中，12 个月内随访时几乎所有受试者仍符合此诊断分类，仅 2 例重新归为 MCI。表 5 显示 MCI 在 12 个月内进展为和未进展为发育的基线认知功能特点。

### 表 5

<table>
<thead>
<tr>
<th>分类变量</th>
<th>无进展患者</th>
<th>有进展患者</th>
<th>Z值</th>
<th>P值</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>MMSE</td>
<td>27.1 ± 1.8</td>
<td>25.7 ± 1.8</td>
<td>-2.5</td>
<td>0.015</td>
</tr>
<tr>
<td>CDR</td>
<td>0.5 ± 0.0</td>
<td>0.3 ± 0.0</td>
<td>1.0</td>
<td>0.318</td>
</tr>
<tr>
<td>CDR总分</td>
<td>1.5 ± 0.5</td>
<td>2.0 ± 0.5</td>
<td>3.6</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>认知</td>
<td>0.6 ± 0.2</td>
<td>0.6 ± 0.2</td>
<td>2.5</td>
<td>0.008</td>
</tr>
<tr>
<td>语言</td>
<td>0.2 ± 0.3</td>
<td>0.1 ± 0.3</td>
<td>2.7</td>
<td>0.009</td>
</tr>
<tr>
<td>判别</td>
<td>0.4 ± 0.4</td>
<td>0.4 ± 0.4</td>
<td>2.1</td>
<td>0.036</td>
</tr>
<tr>
<td>社会</td>
<td>0.1 ± 0.3</td>
<td>0.1 ± 0.3</td>
<td>4.3</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>贫困</td>
<td>0.2 ± 0.2</td>
<td>0.2 ± 0.2</td>
<td>1.3</td>
<td>0.190</td>
</tr>
<tr>
<td>个人</td>
<td>0.1 ± 0.2</td>
<td>0.1 ± 0.2</td>
<td>0.1</td>
<td>0.918</td>
</tr>
<tr>
<td>FAQ</td>
<td>3.3 ± 0.2</td>
<td>6.4 ± 0.2</td>
<td>4.6</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>Hachinski评分</td>
<td>3.7 ± 0.7</td>
<td>6.4 ± 0.7</td>
<td>2.5</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>GDS</td>
<td>1.5 ± 1.4</td>
<td>1.2 ± 1.2</td>
<td>1.8</td>
<td>0.033</td>
</tr>
<tr>
<td>ADAS-cog总分</td>
<td>11.0 ± 4.1</td>
<td>14.4 ± 4.3</td>
<td>5.1</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>ADAS总分</td>
<td>4.4 ± 4.3</td>
<td>5.4 ± 4.3</td>
<td>3.6</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>ADAS总分</td>
<td>2.4 ± 2.4</td>
<td>5.1 ± 2.3</td>
<td>3.8</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>无症状 ADADAS-cog</td>
<td>2.0 ± 2.5</td>
<td>3.9 ± 2.5</td>
<td>2.5</td>
<td>0.016</td>
</tr>
<tr>
<td>ADAS总分</td>
<td>5.9 ± 3.9</td>
<td>7.5 ± 3.8</td>
<td>0.1</td>
<td>0.918</td>
</tr>
<tr>
<td>AVLT测试1-5</td>
<td>31.9 ± 3.9</td>
<td>20.3 ± 3.8</td>
<td>-9.1</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>AVLT测试2</td>
<td>3.1 ± 3.4</td>
<td>13.4 ± 3.9</td>
<td>-9.2</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>AVLT测试3</td>
<td>3.1 ± 3.1</td>
<td>7.1 ± 3.5</td>
<td>-5.0</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>无症状</td>
<td>41.2 ± 21.1</td>
<td>58.1 ± 28.2</td>
<td>2.8</td>
<td>0.007</td>
</tr>
<tr>
<td>无症状</td>
<td>123.9 ± 49.0</td>
<td>153.9 ± 49.3</td>
<td>8.5</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>无症状</td>
<td>16.5 ± 3.0</td>
<td>14.0 ± 2.3</td>
<td>-4.0</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>无症状</td>
<td>11.1 ± 3.4</td>
<td>9.0 ± 2.6</td>
<td>-5.6</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>无症状</td>
<td>14.0 ± 4.1</td>
<td>1.1 ± 4.1</td>
<td>2.4</td>
<td>0.018</td>
</tr>
<tr>
<td>无症状</td>
<td>6.3 ± 2.1</td>
<td>5.8 ± 2.1</td>
<td>-2.0</td>
<td>0.059</td>
</tr>
<tr>
<td>无症状</td>
<td>4.2 ± 1.0</td>
<td>3.4 ± 1.1</td>
<td>-3.0</td>
<td>0.004</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 讨论

ADNI 招募的主要目的是能够模拟临床试验时期的受试者，即受试者在基线期特点显示 3 组均

### CSF Aβ42水平分析

在基线期评估 CSF Aβ42 水平，并与临床表现、ADAS-cog 评分、1 年间 ADAS-cog 评分变化作相关分析(表 3)。基线期 Aβ42 水平在诊断组之间下降显著，且如下所示 (mean ± SD)：正常人群 205 ± 5，MCI164 ± 4，AD143 ± 4(P <0.001)。Aβ42 的高水平与正常受试者 (r = 0.21，95% CI 0.38 to -0.03) 和 MCI 受试者 (r = 0.22，95% CI 0.35 to -0.08) 的低 ADAS-cog 分值有关相关性，AD 组与 ADAS-cog 的相关性并不明显。同样地，ADAS-cog 相比筛查期 Aβ42 的年变化率显著为显示。基线期 Aβ42 水平越高，12 个月后，正常受试者 (r = 0.23，95% CI 0.40 to -0.03) 和 MCI 受试者 (r = 0.29，95% CI 0.41 to -0.16) 其变化率就越小，混合效应模型分析显示，Aβ42 水平高水平、与正常受试者 (P = 0.01) 和 MCI 受试者 (P = 0.01)ADAS-cog 评分改善相关。Aβ42 与时间相互作用也对 MCI 受试者 ADAS-cog 评分具有显著作用 (P <0.001)，但是对正常对照组没有作用。在 AD 受试者组，12 个月期间没有发现基线期 Aβ42 有显著作用。12 个月期间脑波变化见表 4。
有良好教育，智力相当，主要为中年人群，与典型临床试验受试者招募背景类似。

受试者临床期特点总结显示，在设计上，MCI 受试者更多远比正常对照组记忆功能有关，但是又略好于轻度 AD 受试者记忆功能。对于非记忆功能方面，MCI 受试者更多类似正常对照而不类似 AD 受试者，即募集参与本试验的 MCI 组代表了在正常人群化时认知功能改变与可接受 AD 临床诊断标准和临床特点的间过渡状态的个体。募集参与 ADNI 的受试者可能不能代表社区“典型”受试者。他们更趋向于更好的教育背景，同时在 MCI 和 AD 组其 APOE 携带比例相当高，然而这些却与募集参与临床试验的受试者相一致。

12 个月随访中变化数据显示在所有全部变量方面几乎没有变化。正如预期一样，双受试者组保持稳定或轻度改善，MCI 受试者作为一组也保持了相对稳定，但是 AD 受试者在大多数测量项目中均有下降。从正常对照 MCI 组到 AD 组，这 3 个试验组之间受试者变化明显增加。在全部评价方案变化较小，然而在任何心理测量如 AVLT 显示尽管试验期间平均变化相对缓慢，但是受试者之间变异性相当大。

回顾 12 个月期间诊断频率分析时需要谨慎。12 个月期间变化不足以得出有关临床变化可能性结论。然而，从 MCI 组到 AD 组，在 12 个月期间有相当大的变化，频率每年达 16%。在设计上，尽管用于募集 MCI 受者的标准需要适当严格的识别损害程度才能纳入此诊断分类组，这些受试者很可能在下一步临床试验和潜在 AD 进展相关，即相应于损害程度不同的 MCI 人群，他们更有可能发生进展。

CSF Aβ42 数据与诊断组别相关，与预期一致。MCI 受试者中水平低于正常受试者，相适应地，AD 受试者 Aβ42 水平更低。另外，基线期 Aβ42 水平，12 个月后，在正常受试者和 MCI 组中认知功能变化更大，提示基线 Aβ 水平可能用于分层分析受试者进展可能性。这也许可以作为一项十分有用的方法，以降低临床试验中用于治疗干预临床效果评价的受试者数目。

ADNI 在募集与 MCI 和轻度 AD 临床试验相似的受试者人群中方面十分地成功。此研究人群在追踪 AD 疾病进展方面是个很好的资源，可以用作影像学和生化标记物的分析。整个 ADNI 数据库，包括人口学、临床方面，神经心理方面，神经影像学以及生化标记物数据都可以为研究者提供网上在线的数据库分析（www.loni.usc.edu/adni）。