

· 论著 ·

眼动分析对轻度认知功能障碍筛查的Meta分析

赵洁 李淑兰 唐曼妮 穆也赛尔 常红

100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(赵洁、常红); 100069 北京,首都医科大学
护理学院(李淑兰、唐曼妮、穆也赛尔)

通信作者:常红, Email: changhong19791111@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.02.001

【摘要】目的 探讨眼动分析对轻度认知功能障碍的筛查价值。**方法** 计算机检索Pubmed、Embase、Cochrane Library、EBSCO、OVID、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网数据库(CNKI)、万方和维普数据库在2020年3月之前公开发表的使用眼动追踪对轻度认知功能障碍患者进行筛查的诊断性试验研究,并对符合纳入标准的文献采用NOS质量评价工具进行质量评价,提取研究特征和眼动指标相关数据(眼跳反应时间和眼跳错误率),使用RevMan5.3Meta分析软件进行数据分析。**结果** 最终纳入6篇诊断性试验研究,共计514例,按Petersen标准,其中219例被诊断为轻度认知功能障碍。其中6篇文献研究了反向眼跳间隙范式的反应时间(AST gap Rt),合并的效应值均差和95%CI为23.37、(4.51~42.22);4篇文献研究了反向眼跳间隙范式的错误率,合并的效应值均差和95%CI为15.50、(14.99~16.01),轻度认知功能障碍组与健康对照组差异具有统计学意义($P < 0.001$)。2篇文献研究了朝向眼跳间隙范式的反应时间(PST gap Rt),合并的效应值均差和95%CI为13.68、(-8.88~36.25),两组差异无统计学意义($P=0.230$)。**结论** 反向眼跳反应时间和反向眼跳错误率等眼动指标可以较好地地区分轻度认知功能障碍患者和健康者,而朝向眼跳反应时间对轻度认知功能障碍患者的筛查意义不大。

【关键词】 轻度认知功能障碍; 眼跳运动; 眼动追踪; 眼球运动; 诊断性试验; Meta分析

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC2002400);北京市科委首都临床特色应用研究项目(Z171100001017027)

Meta analysis of eye movement analysis in screening mild cognitive impairment Zhao Jie, Li Shulan, Tang Manni, Muyaier, Chang Hong

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China (Zhao J, Chang H); School of Nursing, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Li SL, Tang MN, Muye S)
Corresponding author: Chang Hong, Email: changhong19791111@126.com

【Abstract】Objective To explore the value of eye movement analysis in screening mild cognitive impairment (MCI). **Methods** Databases like Pubmed, Embase, Cochrane Library, EBSCO, OVID, Chinese Biomedical Literature (CBM), CNKI, Wanfang and VIP were systemically searched for diagnostic trial of eye-tracking in screening patients with mild cognitive impairment published before March 2020. The NOS quality evaluation tool was used to evaluate the quality of the literatures that met the inclusion criteria. The relevant data of research characteristics and eye movement indexes (saccade reaction time and saccade error rate) were extracted and analyzed by RevMan5.3 Meta analysis software. **Results** Finally, 6 diagnostic trials involving 514 cases were included, among which 219 were diagnosed as MCI by Petersen criteria. The MD and 95%CI of antisaccade (gap paradigm) reaction time (AST gap Rt) in 6 studies was 23.37, (4.51-42.22). The MD and 95%CI of antisaccade (gap paradigm) error rate in 4 studies was 15.50, (14.99-16.01). The difference between the MCI group and the control group was statistically significant ($P < 0.001$). The MD and 95%CI of prosaccade (gap paradigm) reaction time in 2 studies was 13.68, (-8.88-36.25), with no statistical difference between the two groups ($P=0.230$). **Conclusions** The eye movement indexes, such as antisaccade reaction time and antisaccade error rate, can be used to distinguish MCI patients and normal subjects, while the prosaccade reaction time has little significance for screening MCI patients.

【Key words】 Mild cognitive impairment; Saccadic eye movement; Eye-tracking; Eye movement; Diagnostic trail; Meta-analysis

Fund programs: National Key R & D Plan (2018YFC2002400); Beijing Municipal Commission of Science and Technology Capital Characteristic Clinical Project (Z171100001017027)

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是指记忆力或其他认知功能进行性减退,但不影响日常生活能力,且未达到痴呆的诊断标准^[1]。我国老年人MCI患病率高达20.8%, MCI是大脑正常老化和阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)之间的过渡状态,属于AD前阶段, MCI患者发展成AD的危险性是认知正常老年人的10倍^[2],由于AD尚无治愈的方法,而对MCI可治的病因进行早期干预,可延缓病情进展^[3]。因此,对MCI的早期筛查研究可为AD的防治提供一个最佳的“干预窗口期”,有助于早期制定改善其症状及延缓病情发展的护理计划^[4]。

目前, MCI的主要筛查手段是神经心理评估,该方法采用主观评估法,受受试者配合度、受教育程度、主试者专业性影响大,且耗时长、评估效率低,临床表现不明显的患者还需采用有创的脑脊液或昂贵的影像学检查方法进行辅助检查^[5]。加之我国以三级医院为诊疗主体的认知功能障碍筛查模式只能依靠患者认识到自身的异常并主动就诊,因此受公众认知不足、与正常老化含混的限制以及部分老年人存在病耻感的影响,我国就诊率(26.9%)普遍较低,临床漏诊率高达76.8%, 40%的认知功能障碍的患者首次就诊时认知功能已经处于中度认知功能障碍,错过了早期的干预时机^[6-7]。有研究表明,使用一种简短的、结构化的认知评估工具对痴呆或MCI患者的正确筛出率(83%)要高于患者或其家庭医师自发检测的概率(59%)^[8]。阿尔茨海默病协会曾就初级卫生环境下适宜的认知筛查工具特征进行研究,该研究结果认为其特征应包括:(1)评估时间 ≤ 5 min;(2)应在初级卫生机构或社区环境中得到验证;(3)容易由非专业医师的其他医务人员操作;(4)具有良好的检测性能;(5)相对不受教育、语言和/或文化的影响^[9]。因此,考虑到接受MCI诊断的心理负担以及早期AD诊断的潜在治疗优势,寻找一种有效、无创的、可大规模实施认知功能障碍早期筛查工具,对MCI的早期筛查以最佳识别高危认知特征具有重要意义。

眼动监测是一种无需建立在心理活动基础上的、低成本、无创和敏感的眼球运动检查模式^[10-11],可以获取认知变化或恶化的生物标志物^[12]。研究发现,综合各种眼动测量(即注视偏好、眼跳方向和注视时间)可以在87%的准确率、97%的敏感度和77%的特异度上区分MCI患者和对照组^[13]。近年来,研究者逐渐开展眼动测量作为MCI诊断的临床标志物的研究。为了了解与健康对照组相比, MCI患者

是否眼球运动异常增加,本研究对MCI患者与健康人群眼球运动的差异进行定量Meta分析,并检查其异质性,以进一步评价眼动分析对MCI筛查的效能。

资料与方法

1. 文献检索:检索数据库包括Pubmed、Embase、Cochrane Library、EBSCO、OVID、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网数据库(CNKI)、万方数据库和维普数据库。检索文献时间均为2009年1月至2020年3月。采用主题词和自由词相结合的检索方式,英文检索词为“Eye Movement”“Saccades”“Eye Movement Measurements”“Eye Tracking”“Eyetracking”“Smooth Pursuit”“Mild Cognitive Impairment”“MCI”;中文检索词为“眼跳运动”“眼动检查”“眼球运动”“眼动分析”“眼动追踪”“视线追踪”“眼动数据”“轻度认知功能障碍”“轻度认知功能障碍”“轻度认知损害”。

2. 纳入与排除标准:纳入标准:(1)2009年1月至2020年3月之间公开发表的中、英文文献。(2)研究对象为50岁及以上无共病或其他神经退行性疾病的MCI组和健康匹配的老年人健康对照组。(3)MCI患者的诊断符合Petersen诊断标准:主诉记忆力减退(有知情者证实);客观检查有与年龄不符的记忆力减退;采用简易智力状态检查(MMSE)/蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行神经心理测评;(4)包含健康对照组相应的数据。(5)采用眼动追踪技术的评价方法,主要收集朝向/反向眼跳相关眼动指标。

排除标准:(1)文献中的研究对象为患有帕金森病、路易体痴呆、缺血性卒中、癫痫、糖尿病等疾病的患者及其他不能与认知功能障碍相鉴别疾病的患者;(2)原始数据有缺失,且无法联系作者或联系作者后仍无法提取数据的文献;(3)无法下载并获取全文的文献;(4)数据重复发表的文献。重复发表文献的判定标准为:作者姓名、研究实施地点或参与机构、眼动检测实施细节、研究对象数量和基线情况、研究时间这些方面相同的情况;(5)文献属综述、讲座、信件、评论及个案等类型。

3. 纳入研究的质量评价:由两名研究人员独立运用评价非随机研究质量评价工具Newcastle-Ottawa Scale (NOS)文献质量评价量表(中文版)^[14]对文献进行质量评价。该工具包括研究对象的选择4个条目(4分),组间可比性1个条目(2分)和结果测量3个条目(3分),总分共计9分(表1)。对达到表中标准的条目给1分。如果两名研究者判断有分歧,则咨询第三方研究者。如果一个领域内,所有条目

表1 病例对照研究的NOS评价标准

领域	条目	评价标准
研究对象的选择	(1) 病例确定是否恰当?	恰当, 有独立的确定方法或人员
	(2) 病例的代表性?	连续或有代表性的系列病例
	(3) 对照的选择	与病例同一人群的对照
	(4) 对照的确定	无目标疾病史
组间可比性	设计和统计分析是考虑病例和对照的可比性	(1) 研究控制了最重要的混杂因素 (2) 研究控制了任何其他的混杂因素
暴露因素测量	(1) 暴露因素的确定	(1) 固定的档案记录(如外科手术记录) (2) 采用结构式访谈且不知访谈者的情况(是病例或对照)
	(2) 采用相同方法确定病例和对照组暴露因素	是
	(3) 无应答率	病例和对照组无应答率相同

注: NOS Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 文献质量评价量表(中文版)

达到标准, 那么此领域为“低偏倚风险”; 若均未达到标准或“不清楚”则判断为“高偏倚风险”; 其余标记为“偏倚风险不清”。

4. 资料提取: 根据研究目的和研究计划设计资料提取表, 使用Excel软件进行资料提取, 并由两名研究人员从纳入合格的文献中独立进行资料提取。正式提取开始之前先选择3篇较有代表性的原始研究两人独立进行预提取, 之后进行交叉核对并检查一致性。若一致性检查有误则查看原文进行核对并修改, 如遇分歧则交由第3位研究者协助判断。缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。资料提取的内容包括: (1) 纳入研究的基本信息: 第一作者和研究发表年份; (2) 研究对象特征: 健康对照组和MCI组例数、平均年龄、受教育程度、研究对象来源; (3) 研究设计类型; (4) 待评价诊断试验采用的眼动任务及范式, 眼动指标及相关参数; (5) 每项研究使用的眼动追踪装置; (6) 原始研究中采用的用于区分健康对照组和MCI组的诊断标准; (7) 选取的眼跳指标相关数据包括: 每组的平均眼跳反应时间和标准差(或标准误)和每组眼跳错误率的平均值和标准差。

5. 统计学方法: 使用RevMan5.3Meta分析软件进行数据分析。采用 χ^2 检验Q统计量和P值分析各研究间的异质性, 并用 I^2 表示异质性大小, I^2 越大则异质性越大。若 χ^2 检验结果显示, $P > 0.1, I^2 < 50%$, 则表明文献同质性较好, 可以选择固定效应模型进行数据分析; 若 $P < 0.1, I^2 > 50%$, 则表明文献间存在异质性, 首先分析导致异质性的原因, 如研究人群的年龄、性别、受教育程度及来源, 眼动测量的工具及测量方法等是否相同。存在明显的异质性时可以通过亚组分析, 合并统计量计算等方法解决。若经这些方法分析和处理后, 多个同类研究的结果仍然存在异质性时, 可使用随机效应模型处理数据^[15]。

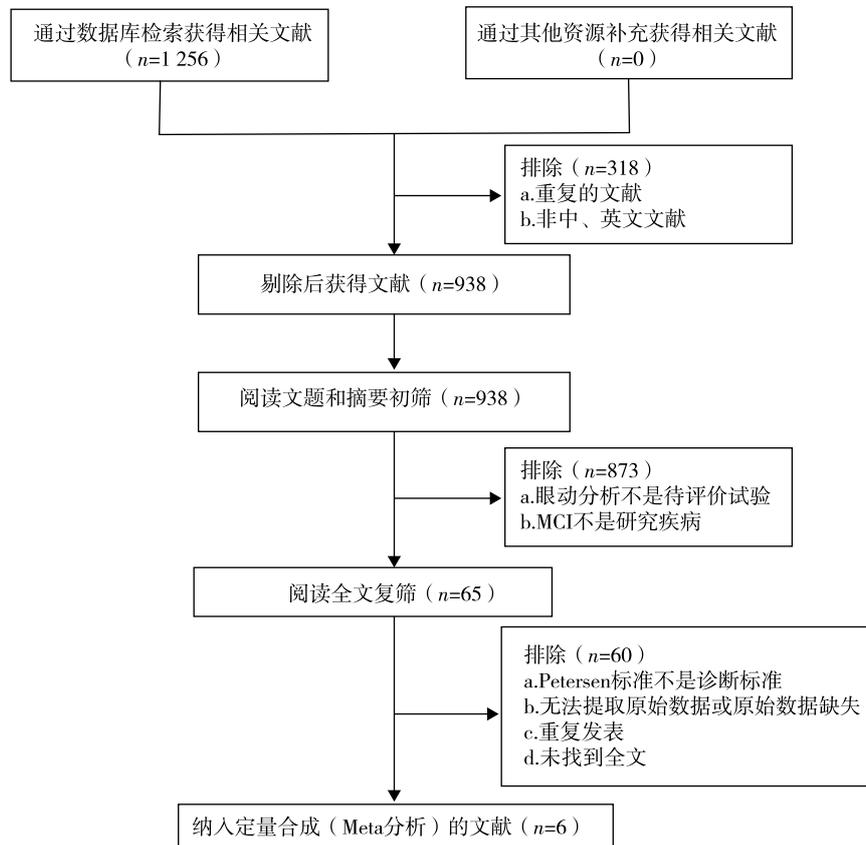
最后按照适合此研究的效应模型计算出均数差(mean difference, MD)的合并效应量和合并效应量的95%可信区间(95%CI), 并绘制出相应的森林图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 文献筛选流程及结果: 初步检索到文献1256篇, 根据纳入和排除标准筛选文献, 经质量评价后, 最终纳入6篇文献。文献筛选流程见图1, 文献质量评价的结果详见表2。6篇文献, 均为英文文献, 研究对象总共有514例, 其中使用Petersen诊断标准诊断为MCI的患者总共有219例。

2. 纳入研究的基本特征: 本研究总共纳入了6篇文献, 纳入的所有研究为病例对照研究, 共纳入了219例MCI患者和295例健康者。MCI组年龄范围为56~84岁; 健康对照组的年龄范围为48~90岁。研究对象的来源有社区、普通医院(或精神病院)、记忆诊所、MCI患者、家属及招募的志愿者。研究中使用最多的眼跳任务及范式为反向眼跳间隙范式, 其次为朝向眼跳间隙范式。与眼动任务相对应的眼动指标采用了较普遍的眼跳反应时间和眼跳错误率, 具体研究特征见表3。

3. Meta分析结果: MCI组和健康对照组在以反向眼跳(间隙范式)反应时间为眼动指标的研究(6项研究, 514例)中, 反应时间的效应值 $MD=23.37$, 95%CI为4.51~42.22, $Q=11.89, df=5(P=0.04)$, $I^2=58%$, I^2 值大于50%显示异质性, 采用随机效应模型。分析结果显示, 两组差异有统计学意义($P=0.02$)。由于异质性提示存在额外的调节因子, 因此纳入反向眼跳(间隙范式)的错误率为眼动指标进行分析(4项研究, 374例)中, 错误率的效应值 $MD=15.50$, 95%CI为14.99~16.01, $Q=3.44, df=3$



注：检索的数据库及检出文献数据具体如下：Pubmed(n=328)、Embase(n=609)、The Cochrane Library(n=7)、EBSCO(n=248)、OVID(n=386)、SINOMED(n=50)、CNKI(n=13)、万方数据库(n=2)、维普新平台(n=9)

图1 文献筛选流程及结果

表2 纳入研究的文献质量评价结果

文献第一作者及发表时间	条目1	条目2	条目3	条目4	条目5	条目6	条目7	条目8	条目9
Chehrehnegar ^[16] 2019	1	1	1	1	1	不清楚	1	1	1
Laurens ^[14] 2019	1	1	1	1	1	不清楚	1	1	1
Wilcockson ^[5] 2019	1	1	1	1	1	不清楚	1	1	1
Alichniewicz ^[18] 2013	1	1	1	1	1	不清楚	1	1	1
Holden ^[19] 2018	1	1	1	1	1	不清楚	1	1	1
Crawford ^[13] 2019	1	1	1	1	1	不清楚	1	1	不清楚

注：条目1：病例确定是否恰当；条目2：病例的代表性；条目3：对照的选择；条目4：对照的确定；条目5：设计和统计分析是考虑病例和对照的可比性；条目6：暴露因素的确定；条目7：采用相同方法确定病例和对照组暴露因素；条目8：采用相同方法确定病例和对照组暴露因素；条目9：无应答率；以上各条目达到表1的标准得1分

($P=0.33$), $I^2=13%$, I^2 值表明各研究间未观察到异质性, 采用固定效应模型。分析结果显示, 两组差异具有统计学意义($P < 0.001$)。以朝向眼跳(间隙范式)反应时间为眼动指标的研究(2项研究, 141例)中, 反应时间的效应值 $MD=13.68$, $95\%CI$ 为 $-8.88 \sim 36.25$, $Q=0.02$, $df=1$ ($P=0.89$), $I^2=0\%$, I^2 值表明各研究间未观察到异质性, 采用固定效应模型。分析结果显示, 两组差异无统计学意义($P=0.23$)。研究结果表明, 反向眼跳反应时间和反向眼跳错误

率可以较好地地区分MCI患者与认知正常者, 而朝向眼跳反应时间对MCI患者的筛查意义不大。

讨 论

本研究Meta分析表明, 反向眼跳的反应时间和反向眼跳的错误率等眼动指标可以较好地地区分MCI患者和认知正常者, 而朝向眼跳反应时间对区分MCI患者的意义不大。本研究初步证明眼动追踪在识别MCI高危认知特征中的作用。由于MCI患者与

表3 纳入研究的基本特征

第一作者/ 发表年份	样本量 (例, MCI/NC)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$; MCI/NC)	受教育程度 (年, $\bar{x} \pm s$; MCI/NC)	研究对象来源 (MCI/NC)	研究设计	认知功能评价 (MCI/NC)	眼动任务 (范式)	眼动指标/ 参数	眼动追踪装置	诊断 标准	眼动参数及结果	
											眼动参数 名称	结果($\bar{x} \pm s$; NC/NC)
Chehrehnegar ^[16] 2019	40/59	(68.1 ± 8.8)/ (62.6 ± 6.7)	(8.35 ± 4.8)/ (12.3 ± 4.9)	认知诊所/社区	病例对照	MMSE(分, $\bar{x} \pm s$): (25.62 ± 3.2)/ (28.1 ± 1.6)	AST(gap) PST(gap)	RT	SMI RED 系统	Petersen	AST gap RT PST gap RT	(396.46 ± 56.37)s/ (382.31 ± 71.80)s (358.79 ± 40.55)s/ (345.47 ± 76.16)s
Laurens ^[17] 2019	25/26	(71.3 ± 7.1)/ (69.5 ± 6.1)	-(采用匹配的 方法)	记忆诊所/患者 亲属	病例对照	MMSE[分, 中位数(范围)]: 26(22 ~ 30)/ 29(25 ~ 30)	空间决策任务 AST(gap)	错误率	Eyebrain T1 (EBT1)	Petersen	AST gap RT AST gap 错误率	(390.7 ± 86.4)s/ (381.7 ± 68.6)s (34.2 ± 10.9)%/ (22.2 ± 10.7)%
Wilcockson ^[5] 2019	37/69	(74.0 ± 7.4)/ (69.0 ± 7.2)	-	社区/MCI患者 家属	病例对照	MoCA(分, $\bar{x} \pm s$) (21 ± 4.5)/ (28 ± 1.8)	AST(gap)	RT 错误率	EyeLink Desktop 1 000 eye-tracker (SR Research)	Petersen	AST gap RT AST gap 错误率	(418 ± 83)s/ (351 ± 88)s (30 ± 31)%/ (10 ± 10)%
Alichniewicz ^[18] 2013	23/19	(60.30 ± 9.31)/ (58.84 ± 7.41)	(13.09 ± 3.26)/ (14.74 ± 2.26)	记忆诊所/通过 广告招募	病例对照	MMSE(分, $\bar{x} \pm s$): (28.91 ± 1.13)/ (29.32 ± 0.82)	AST(gap) PST(gap)	RT	MR-Eyetracker	Petersen	AST gap RT PST gap RT AST gap 错误率 PST gap 错误率	(509.0 ± 118.6)s/ (478.3 ± 119.6)s (306.3 ± 241.4)s/ (285.6 ± 53.7)s (3.6 ± 8.9)%/ (2.3 ± 10.4)% (7.1 ± 26.2)%/ (4.3 ± 20.8)%
Holden ^[19] 2018	29/27	(71.3 ± 7.1)/ (69.5 ± 6.1)	-(采用匹配的 方法)	医院/MCI患者 家属	病例对照	MMSE(分, $\bar{x} \pm s$): (26.4 ± 1.8)/ (28.8 ± 1.6)	AST(gap)	RT 错误率	眼动记录系统 (EyeBRAIN)	Petersen	AST gap RT AST gap 错误率	(295.0 ± 121.4)s/ (261.2 ± 96.0)s (46.9 ± 25.9)%/ (24.3 ± 19.8)%
Crawford ^[13] 2019	65/95	(70.5 ± 8.0)/ (66.7 ± 8.6)	-(采用匹配的 方法)	记忆诊所/MCI 患者家属及志 愿者	病例对照	MoCA(分, $\bar{x} \pm s$): (22.9 ± 4.4)/ (27.2 ± 3.2)	AST(gap)	RT 错误率	EyeLink Desktop 1 000 eye-tracker	Petersen	AST gap RT AST gap 错误率	(186.0 ± 7.4)s/ (176.0 ± 5.9)s (38.9 ± 1.9)%/ (23.4 ± 1.1)%

注: MCI 轻度认知功能障碍组, NC 健康对照组, AST 反向眼跳, AST 朝向眼跳, gap 间隙范式, RT 反应时间; - 无数据

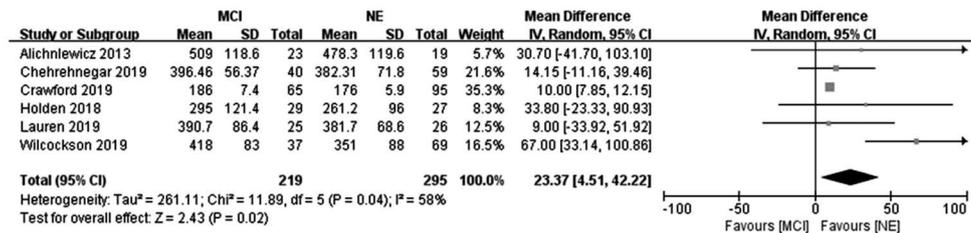


图2 轻度认知障碍患者组和健康对照组反向眼跳(间隙范式)反应时间的森林图

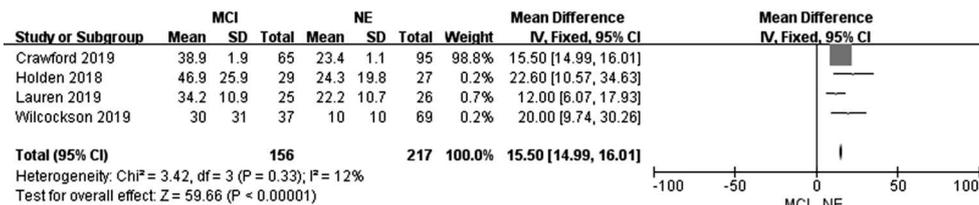


图3 轻度认知障碍患者组和健康对照组反向眼跳(间隙范式)的错误率的森林图

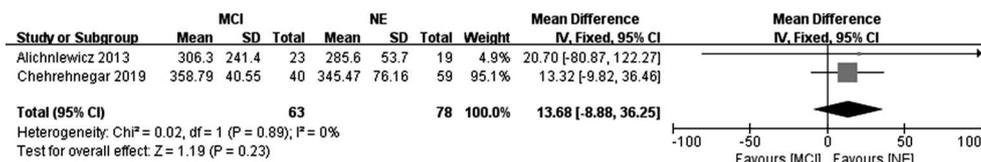


图4 轻度认知障碍患者组和健康对照组朝向眼跳(间隙范式)反应时间的森林图

健康老年人的眼动分析在朝向眼跳和反向眼跳参数上存在差异,这可能反映了不同眼动参数在任务难度水平、所涉及的认知过程和完成每一项任务所需的学习量方面的差异^[16]。有研究表明,反向眼跳任务要求更高的认知水平,因为它首先要抑制对目标的本能的扫视,然后由工作记忆引导的主动扫视到相反方向的目标位置^[20]。这与研究认为MCI患者在反向眼跳上表现出功能缺陷,AD患者在朝向眼跳上有缺陷,而健康对照组这两项任务都正常的结果一致^[21]。由于朝向眼跳任务涉及一个快速的、自动的眼动反应,不需要高阶的执行处理,而反向眼跳需要额外的执行处理,以抑制自己朝着刺激方向移动,控制移动到与刺激相对的位置^[22]。因此反向眼跳结果对于AD前阶段的MCI患者更加敏感,其差异可能与多个额叶区域的结构和功能改变有关,如背外侧前额叶皮质、前额叶眼动区和辅助眼区,这些区域参与了自主控制,具有抑制能力^[23]。

反向眼跳的错误率在MCI患者和健康对照组中有所区别。这表明抑制和工作记忆由额叶调节^[24-25],是最早受到AD负面影响的功能之一,这些损害可能在临床检查中可检测到的记忆衰退之前就表现出来^[18]。已有研究报道,在AD早期即发生额叶功能的损害,并归因于支持记忆功能的分布式神经网络的中

断^[26]。因此,本研究结果表明,在MCI患者中,反向眼跳准确性下降可能反映了额叶损伤的类似效应。

本研究选择间隙范式的眼动追踪技术的评价方法,是目前最常用的眼动范式,但由于在眼动研究中还存在其他眼动范式(如眼跳幅度和速度,固定时间)的重叠及步骤范式,对于数据分析的同质性会造成影响,未纳入本研究,使得研究样本量有限是本研究的局限性,未来将进一步研究扩展眼动参数及范式以整合数据进行系统评价的方法,进一步探究眼动与认知功能障碍的关系。

综上所述,基于反向眼跳任务眼动分析相对简单、客观,有望成为临床各年龄层的神经心理检查工具。目前,已有研究提倡使用眼动追踪方法来评估早期认知功能障碍^[27],以应对MCI的早期筛查不足。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究设计为赵洁,研究实施、数据分析为唐曼妮、穆也赛尔,论文撰写为赵洁、唐曼妮、穆也赛尔,论文修订、获取资助为常红,质量控制为李淑兰

参 考 文 献

- [1] Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment[J]. N Engl J Med, 2011, 364(23): 2227-2234. DOI: 10.1056/NEJMc0910237.

- [2] Longfei J, Meina Q, Yue F, et al. Neurological diseases in China 3 Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19: 81-92. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30290-X.
- [3] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(17): 1294-1301. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2018.17.003.
- [4] Bradford A, Kunik ME, Schulz P, et al. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors[J]. *Alz Dis Assoc Dis*, 2009, 23: 306-314. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181a6bebc.
- [5] Wilcockson TDW, Mardanbegi D, Xia B, et al. Abnormalities of saccadic eye movements in dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(15): 5389-5398. DOI: 10.18632/aging.102118.
- [6] Chen R, Hu Z, Chen RL, et al. Determinants for undetected dementia and late-life depression[J]. *Brit J Psychiat*, 2013, 203(3): 203-208. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.119354.
- [7] 中国老年保健医学研究会老龄健康服务与标准化分会,《中国老年保健医学》杂志编辑委员会. 社区失智老年人初筛流程共识(草案) [J]. *中国老年保健医学*, 2019, 17(4): 5-7. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2019.04.002.
- [8] Tierney MC, Naglie G, Upshur R, et al. Feasibility and validity of the self-administered computerized assessment of mild cognitive impairment with older primary care patients[J]. *Alz Dis Assoc Dis*, 2014, 28(4): 311-319. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000036.
- [9] Cordell CB, Borson S, Boustani M, et al. Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(2): 141-150. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.09.011.
- [10] Anderson TJ, Macaskill MR. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(2): 74-85. DOI: 10.1038/nrneuro.2012.273.
- [11] Santana R, Mendiburu A, Lozano JA. Multi-view classification of psychiatric conditions based on saccades[J]. *Appl Soft Comput*, 2015, 31: 308-316. DOI: 10.1016/j.asoc.2015.02.038.
- [12] Lagun D, Manzanares C, Zola SM, et al. Detecting cognitive impairment by eye movement analysis using automatic classification algorithms [J]. *J Neurosci Methods*, 2011, 201(1): 196-203. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.06.027.
- [13] Crawford TJ, Taylor S, Mardanbegi D, et al. The effects of previous error and success in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20204. DOI: 10.1038/s41598-019-56625-2.
- [14] 刘鸣. 系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 72-73.
- [15] 吴静, 李秀红. 自主控制眼跳脑神经机制[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(4): 380-384. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-6554.2016.04.021.
- Wu J, Li XH. The neural mechanisms of voluntary control of saccadic eye movements[J]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2016, 25(4): 380-384.
- [16] Chehrehnegar N, Nejati V, Shati M, et al. Behavioral and cognitive markers of mild cognitive impairment: diagnostic value of saccadic eye movements and Simon task[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2019, 31(11): 1591-1600. DOI: 10.1007/s40520-019-01121-w.
- [17] Laurens B, Planche V, Stéphanie C, et al. A spatial decision eye-tracking task in patients with prodromal and mild Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(2): 613-621. DOI: 10.3233/JAD-190549.
- [18] Alichniewicz KK, Brunner F, Klünemann HH, et al. Neural correlates of saccadic inhibition in healthy elderly and patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Front Psychol*, 2013, 4: 467. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00467.
- [19] Holden JG, Cosnard A, Laurens B, et al. Prodromal Alzheimer's disease demonstrates increased errors at a simple and automated anti-saccade task[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(4): 1209-1223. DOI: 10.3233/JAD-180082.
- [20] Crawford TJ, Higham S, Mayes J, et al. The role of working memory and attentional disengagement on inhibitory control: effects of aging and Alzheimer's disease[J]. *Age*, 2013, 35(5): 1637-1650. DOI: 10.1007/s11357-012-9466-y.
- [21] Naomi KL, Michal L, Eli V. Prosaccade and antisaccade paradigms in persons with Alzheimer's disease: a Meta-analytic review[J]. *Neuropsychology Rev*, 2018, 28(1): 16-31. DOI: 10.1007/s11065-017-9362-4.
- [22] Oyama A, Takeda S, Ito Y, et al. Novel method for rapid assessment of cognitive impairment using high-performance dye-tracking technology[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12932. DOI: 10.1038/s41598-019-49275-x.
- [23] van Stavern GP. Current opinion neurology: visual pathway biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(1): 79-86. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000788.
- [24] Ling T, Quan W, Ding L, et al. Eye tracking metrics to screen and assess cognitive impairment in patients with neurological disorders[J]. *Neurol Sci Neurophys*, 2020, 41(7): 1697-1704. DOI: 10.1007/s10072-020-04310-y.
- [25] Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 167-202. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167.
- [26] Yun JY, Lee DY, Seo EH, et al. Neural correlates of stroop performance in Alzheimer's disease: aFDG-PET study[J]. *Dement Geriatr Cogn*, 2011, 1(1): 190-201. DOI: 10.1159/000329517.
- [27] Sarah CS, Tania G. The potential utility of eye movements in the detection and characterization of everyday functional difficulties in mild cognitive impairment [J]. *Nuropsychol Rev*, 2015, 25(2): 199-215. DOI: 10.1007/s11065-015-9283-z.

(收稿日期: 2020-09-03)

(本文编辑: 赵金鑫)