

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.14.019

血液生物标志物在阿尔茨海默病早期诊断与临床应用中的研究进展^{*}

刘宇璐¹, 韩 霞², 郭淑丽³综述, 王昌敏^{3△}审校

1. 新疆医科大学研究生学院, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 新疆巴音郭楞蒙古自治州人民医院检验科, 新疆巴州 841099; 3. 新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心, 新疆乌鲁木齐 830001

摘 要:阿尔茨海默病(AD)是一种常见的神经退行性疾病,早期准确识别对延缓疾病进展及改善患者预后具有重要意义。近年来,随着 AD 生物学诊断模式的发展,血液生物标志物因具有微创、便捷、可重复检测等优势,逐渐成为 AD 早期筛查与辅助诊断的重要研究方向。本研究主要围绕血浆 A β 42/40 比值、p-tau217、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及神经丝轻链蛋白(NfL)等主要血液标志物的研究进展进行综述,重点总结其在反映 AD 核心病理过程、预测疾病进展及辅助临床分层中的应用价值,同时概述相关检测技术的发展现状。现有研究表明,多标志物联合评估虽有助于提高 AD 早期识别及风险预测能力,但不同检测平台之间仍存在标准不统一、结果一致性不足及临床转化证据有限等问题。未来应进一步推动血液标志物检测标准化,完善多标志物联合评估体系,并加强大样本、多中心研究,以促进血液标志物在 AD 早期精准诊断及动态监测中的临床应用。

关键词:阿尔茨海默病; 血液生物标志物; p-tau217; A β 42/40 比值; 胶质纤维酸性蛋白; 神经丝轻链蛋白

中图法分类号:R741;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)14-1998-07

Research progress of blood-based biomarkers in the early diagnosis and clinical application of Alzheimer's disease^{*}

Liu Yulu¹, Han Xia², Guo Shuli³, Wang Changmin^{3△}

1. Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Bayingolin Mongolian Autonomous Prefecture, Bayingolin, Xinjiang 841099, China; 3. Clinical Laboratory Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disorder, and early accurate identification is of great significance for delaying disease progression and improving patient outcomes. In recent years, with the development of the biological diagnostic framework for AD, blood-based biomarkers have gradually become an important focus in the early screening and auxiliary diagnosis of AD due to their minimal invasiveness, convenience and repeatability. This review summarizes the research progress of major blood-based biomarkers, including the plasma A β 42/40 ratio, p-tau217, glial fibrillary acidic protein (GFAP) and neurofilament light chain (NfL). It focuses on their application value in reflecting the core pathological processes of AD, predicting disease progression and assisting clinical stratification, and it also reviews recent advances in detection technologies. Current evidence suggests that combined assessment of multiple biomarkers may improve early identification and risk prediction of AD, there are still problems such as non-unified standards, insufficient result consistency and limited evidence for clinical translation among different detection platforms. Future studies should further promote the standardization of blood-based biomarker detection, optimize multi-biomarker assessment systems, and strengthen large-scale multicenter research to facilitate the clinical application of blood-based biomarkers in the early precise diagnosis and dynamic monitoring of AD.

Key words: Alzheimer's disease; blood-based biomarkers; p-tau217; A β 42/40 ratio; glial fibrillary acidic protein (GFAP); neurofilament light chain

^{*} 基金项目:新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项(WJWY-202321)。

[△] 通信作者, E-mail: wcm224@126.com。

引用格式:刘宇璐,韩霞,郭淑丽,等.血液生物标志物在阿尔茨海默病早期诊断与临床应用中的研究进展[J].检验医学与临床,2026,23

阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性疾病,其病理学特征为脑组织内大量 β 淀粉样蛋白(A β)聚集所形成的老年斑,以及 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结,患者多以认知、记忆能力持续下降为主要临床表现^[1]。目前,全球痴呆患者已超过 5 500 万,预计到 2050 年将增至 1.52 亿,其中 AD 是最常见类型^[2]。现阶段 AD 的临床诊断主要依赖临床评估,辅以脑脊液分析和正电子发射断层扫描(PET)等特异性检查手段,以确认脑组织检测 A β 和 tau 蛋白病理改变,实现疾病确诊与分型诊断^[3]。尽管上述检测方法的准确性和临床认可度已得到充分验证,但仍存在明显局限性:检查成本高昂、侵入性强和基层可及性有限,限制了其在早期筛查和干预中的广泛应用^[4]。

2024 年,美国国家老龄化研究所-AD 协会(NIA-AA)发布了《阿尔茨海默病诊断与分期修订标准》^[5],将传统 AT(N)框架进一步扩展为 AT1T2NISV,新增炎症(I)、 α -突触核蛋白(S)及血管性病理(V)等维度,以更全面反映 AD 相关病理过程。这一更新进一步强调了不同病理维度对应生物标志物在 AD 不同阶段中的重要价值,并首次正式将血液生物标志物纳入诊断算法。这一变化直接表明,A β 42/40、p-tau181、p-tau217 及神经丝轻链蛋白(NfL)等血浆标志物能够较好地反映既往主要依赖脑脊液分析或神经影像技术评估的病理改变^[6-7]。基于血液的生物标志物为现有 AD 诊断程序提供了一种微创、易得且经济高效的筛查、早期发现和纵向监测解决方案。技术的不断创新,也使得血液中低丰度生物标志物能够以高灵敏度与高特异度被检测到^[8]。

在多种血液生物标志物中,A β 42/40、p-tau217、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和 NfL 因兼具良好的诊断性能、成熟的检测条件及较高的临床转化潜力,已成为当前研究最受关注的核心血液标志物^[9]。本文将重点围绕上述 4 类标志物的生物学意义、检测技术、诊断价值及应用前景进行综述,以期 AD 的早期筛查、精准诊断和临床转化提供参考。

1 AD 的核心血液生物标志物

1.1 A β 42/40 A β 是由淀粉样前体蛋白(APP)经 β 分泌酶和 γ 分泌酶顺序切割产生的多肽,其产生与清除失衡是 AD 病理进程的重要始动环节之一^[10]。A β 42 和 A β 40 是 A β 的 2 种主要亚型。其中,A β 42 的疏水性更强,更易聚集形成具有神经毒性的寡聚体和斑块,进而诱发突触功能障碍、tau 蛋白异常磷酸化及神经炎症反应^[11]。A β 沉积可早于 AD 临床症状出现约 20 年,是 AD 中最早可检测的病理事件之一^[1]。

单独检测 A β 42 易受外周代谢、血浆载体蛋白及个体差异影响,稳定性有限,而采用 A β 42/40 比值可校正总 A β 波动,提高检测特异性和可靠性^[12]。脑脊

液 A β 42/40 比值一直被认为是反映脑内淀粉样蛋白负荷的可靠指标,与淀粉样蛋白 PET 成像结果高度相关^[13]。然而,腰椎穿刺具有侵入性,患者依从性较差,不适合用于大规模筛查和长期随访^[14]。

近年来研究显示,血浆 A β 42/40 比值与脑脊液及 PET 结果具有较好一致性,可用于评估脑内淀粉样蛋白沉积状态。Schindler 等^[12]采用免疫沉淀-质谱联用(IP-MS)方法检测 158 例患者的结果发现,血浆 A β 42/40 识别脑 A β 沉积的曲线下面积(AUC)达 0.88;Nakamura 等^[15]研究发现,血浆复合标志物(APP669-711/A β 42 及 A β 40/42)预测脑部 A β 沉积的 AUC 在发现集和验证集中分别达到 0.967 和 0.941。在区分 A β PET 阳性与阴性个体时,血浆 A β 42/40 的 AUC 达 0.75~0.88^[16]。

除反映脑内淀粉样蛋白沉积外,血浆 A β 42/40 比值还与认知变化密切相关,较低水平可能与主观认知下降向轻度认知障碍(MCI)或 AD 进展风险增加有关^[17]。此外,血浆 A β 42/40 联合 p-tau217 及个体信息(年龄、APOE ϵ 4)可进一步提高识别淀粉样蛋白 PET 阳性的准确率,且联合模型的 AUC 可提高至 0.88 以上^[18]。

血浆 A β 水平受多种生物变异性影响,包括肾功能、外周代谢、血管病理、全身炎症及 APOE ϵ 4 基因型等;同时,血小板和肝脏参与 A β 的外周合成与清除,这些均可能影响血浆 A β 与脑内 A β 病理的一致性^[19-20]。部分研究显示,AD 患者与非痴呆对照组在血浆 A β 40 和 A β 42 绝对水平上无显著差异,可能与血脑屏障功能、外周来源及检测方法差异有关^[21]。因此,血浆 A β 42/40 更适合作为多生物标志物联合评估体系中的组成部分,与 p-tau217 及 APOE ϵ 4 等指标联合后可进一步提高 A β 病理识别及疾病风险预测能力^[22]。

1.2 p-tau217 Tau 蛋白是神经元中维持微管稳定的重要结构蛋白。在 AD 患者体内,tau 蛋白发生异常过度磷酸化,导致其从微管解离并聚集成神经原纤维缠结,最终引起神经元功能障碍和认知能力衰退^[23]。tau 蛋白的病理通常始于内嗅皮层,随后逐渐扩展至海马及新皮层,其演变过程与 Braak 分期及认知症状进展高度相关^[24]。A β 病理可促进 tau 蛋白异常磷酸化和聚集,而 tau 蛋白病理的扩散又与神经元损伤和认知恶化密切相关,二者共同推动了 AD 的发生和进展^[23]。

在众多磷酸化 tau 亚型中,p-tau181、p-tau217 和 p-tau231 是目前研究最广泛的血液生物标志物,这些不同磷酸化形式能够在不同病理阶段反映 AD 相关 tau 蛋白的异常^[25]。其中,p-tau181 和 p-tau231 在 AD 早期病理阶段会出现升高现象,可辅助 AD 的早期筛查,以及对 AD 与部分神经退行性疾病的鉴别^[26]。相比之下,目前多数研究认为,p-tau217 在反

映 AD 核心病理及识别 A β -PET、tau-PET 阳性方面的表现优于 p-tau181 和 p-tau231,其与脑脊液及 PET 标志物的一致性更高,血浆水平与 AD 核心病理负荷密切相关^[25]。多项大型队列研究显示,p-tau217 在识别 A β -PET 及 tau-PET 阳性、区分 MCI 与 AD 患者方面均具有较高诊断价值;部分研究中,其识别 A β -PET 或 tau-PET 阳性的 AUC 可达 0.95 以上,灵敏度和特异度均可超过 90%^[27-28]。在认知未受损但 A β 检测呈阳性的个体中,血浆 p-tau217 水平已可检测到升高,提示其在 AD 极早期病理识别中具有潜在应用价值^[29]。部分研究认为,p-tau217 水平的变化可能早于 tau-PET 可检测到的异常信号^[30]。此外,在家族性 AD 相关 PSEN1 突变携带者中,血浆 p-tau217 水平可在认知症状出现前约 20 年就已开始升高^[31]。

然后,血浆 p-tau217 水平受肾功能、体重指数、贫血、年龄及性别等因素影响;慢性肾病和糖尿病等合并症也可能对检测准确性产生一定干扰^[32]。不仅如此,某些非 AD 神经退行性疾病,如路易体痴呆、进行性核上性麻痹及额颞叶痴呆患者,其血浆 p-tau 水平也可能出现轻度升高,但其升高幅度通常低于 AD 患者^[26]。因此临床解读时仍需结合个体情况综合判断。

1.3 GFAP

GFAP 是星形胶质细胞骨架的关键蛋白^[33]。在 AD 中,A β 沉积可诱导星形胶质细胞活化,使 GFAP 表达上调并释放至外周血^[34]。已有研究表明,GFAP 水平升高与脑内 A β 病理负荷密切相关,且可在明显 tau 蛋白病理积累及临床症状出现前被检测到,提示其可能是反映 AD 早期病理变化的重要指标^[34-35]。

多项研究表明,AD 及 MCI 患者血浆或血清 GFAP 水平均高于健康对照者,并与认知评估量表[如简易精神状态检查(MMSE)]评分呈负相关^[36]。在无症状但 A β 阳性的个体、主观认知下降及 MCI 患者中,可检测到 GFAP 异常,提示其对早期病理变化敏感^[35]。纵向研究显示,GFAP 水平可在认知症状出现前较早升高,并与 A β 病理负荷及未来痴呆风险相关^[37-38]。

APOE ϵ 4 基因型与血浆 GFAP 水平存在显著关联,携带更多 ϵ 4 等位基因的个体往往表现出更高的 GFAP 水平,且该效应随年龄增加而增强^[39]。在 MCI 群体中,将血浆 GFAP 与年龄和 APOE ϵ 4 状态联合后,可提高 A β 病理分类的准确性。此外,GFAP 水平的升高不仅与 AD 诊断相关,还与 MCI 向 AD 痴呆转化、认知功能加速下降及脑萎缩进展密切相关,显示其具有预后评估价值^[36]。

GFAP 并非 AD 的特异性标志物,其升高也可见于脑卒中、创伤性脑损伤、多发性硬化症、额颞叶痴呆及路易体痴呆等神经系统疾病,反映的是神经炎症这一共同病理过程^[35]。因此,GFAP 更适合作为辅助指标,与其他核心标志物联用,提高诊断整体效能。

1.4 NfL

NfL 是神经元细胞骨架的一个特定亚基,主要存在于大口径有髓轴突中。在中枢神经系统轴突损伤或神经变性后,NfL 可释放至细胞外间隙并进入脑脊液和外周血。因此,脑脊液或血浆 NfL 水平升高被广泛认为是反映神经轴突损伤及神经退行性变的敏感标志物^[40]。

大量研究表明,AD 患者及 MCI 患者的血浆 NfL 水平显著高于健康对照者,且其水平在 AD 患者中通常高于 MCI 患者^[41]。血浆 NfL 水平升高与海马萎缩、全脑体积减小及认知功能下降密切相关,并与 MMSE 评分呈负相关^[42]。这表明 NfL 不仅能够反映神经元损伤的存在,还可在一定程度上反映疾病严重程度及神经退行性变的范围^[41]。与主要反映病理沉积的 A β 42/40 和 p-tau217 不同,NfL 更侧重于反映疾病进展过程中持续存在的神经轴突损伤及其累积效应,其水平越高,提示神经元损伤越严重、病情进展越快^[40]。

血液 NfL 在 AD 临床前阶段即呈升高趋势。一项家族性 AD 研究显示,症状前突变携带者血清 NfL 水平显著高于非携带者,而症状性突变携带者水平更高^[43]。UK Biobank 数据显示,外周血 NfL 水平可在痴呆临床诊断前 10~15 年出现升高趋势^[44]。联合检测 A β 42、p-tau181 和 NfL 有助于在临床症状出现前较早识别临床前 AD^[45]。基线 NfL 水平较高者通常伴随更快的认知下降、更明显的脑萎缩及更高的 MCI 向 AD 转化风险^[42]。高通量蛋白组学研究也进一步证实,在 AD 连续谱中,NfL 仍是最稳定且显著异常的神经病变性标志物之一^[41]。

尽管 NfL 对神经损伤灵敏度高,但特异度有限。其在额颞叶痴呆、血管性痴呆、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化等多种神经系统疾病中均可升高^[40,46];此外,年龄、血管危险因素及合并症也可能影响其水平^[40]。因此,NfL 更适合作为反映神经变性程度的广谱指标,而非单独用于 AD 诊断^[40]。

2 AD 血液生物标志物的检测技术

由于 AD 相关血液标志物在外周血中的水平通常较低,且易受到外周蛋白、异嗜性抗体及标本处理方式等因素干扰,测量反映 AD 分子病理机制的相关蛋白较为困难^[47]。此外,AD 患者常伴有糖尿病、高血压、肥胖及肾功能异常等合并症,也会影响血浆蛋白谱及相关标志物水平^[48]。近年来,超敏检测技术的发展显著提高了 AD 血液标志物的检测灵敏度与准确性,推动了其在早期筛查及辅助诊断中的研究应用^[49]。目前常用的检测方法主要包括酶联免疫吸附试验(ELISA)、单分子阵列技术(Simoa)、电化学/化学发光免疫分析(ECLIA/CLIA)及免疫沉淀-质谱法(IP-MS)等^[50]。不同平台在检测灵敏度、自动化程度及临床适用性方面各具特点。

2.1 ELISA

ELISA 是较早应用于 AD 血液标志物

检测的方法之一,其原理主要基于抗原抗体特异性结合,通过酶促显色反应实现目标蛋白定量^[51-52]。ELISA 具有操作简单、成本较低、设备要求不高等优点,在基础研究和部分基层实验室中应用较广^[51]。

由于多数 AD 相关标志物主要来源于中枢神经系统,其进入外周血后浓度明显低于脑脊液水平^[52-53]。传统 ELISA 的检测灵敏度有限,容易受到背景蛋白干扰,难以稳定检测低浓度 A β 、p-tau 等指标,因此其在 AD 血液标志物检测中的应用逐渐受到限制^[52,54]。目前,传统 ELISA 更多用于基础研究及部分常规实验室检测,在 AD 血液标志物精准检测方面已逐渐被超敏检测平台替代^[49]。

2.2 Simoa Simoa 是目前应用最广泛的超敏检测平台之一,由 Quanterix 公司开发,属于数字化 ELISA 平台^[50,54]。该技术通过将单个免疫复合物限制在微小反应孔内,使单分子信号被高度放大,实现对血液中极低丰度蛋白的精确定量,检测下限可达到飞摩尔水平,明显高于传统 ELISA^[55]。

目前,Simoa 已广泛应用于 p-tau181、p-tau217、GFAP 及 NfL 等标志物检测,在 AD 相关血液标志物研究中应用广泛^[52]。然而,Simoa 对设备条件、实验环境及操作人员要求较高,相关试剂和仪器成本也较高,在基层实验室及大规模临床推广中仍存在一定限制^[56]。此外,不同 Simoa 检测平台在抗体来源、校准体系及检测流程等方面仍存在一定差异,可能影响不同研究结果之间的可比性^[57]。

2.3 ECLIA/CLIA ECLIA 和 CLIA 是近年来 AD 血液生物标志物检测中应用广泛的发光免疫技术^[58]。二者均基于抗原-抗体特异性结合,通过发光信号实现目标蛋白定量,其中 ECLIA 依赖电化学激发反应,CLIA 依赖化学反应产生发光信号^[59]。

基于 Roche Elecsys、Fujirebio Lumipulse 等自动化发光免疫平台的检测技术,已逐渐应用于 A β 42/40、p-tau181、p-tau217、GFAP 及 NfL 等关键血浆标志物检测^[60]。这类平台具有灵敏度高、重复性较好及自动化程度高等特点,更适合大样本检测及临床实验室标准化应用,被认为是推动 AD 血液标志物向临床转化的重要方向^[59]。

近年来,国产化学发光免疫平台发展迅速,部分自主研发试剂已逐步进入临床验证阶段,在检测灵敏度及成本控制方面展现出一定优势^[61]。发光免疫技术兼具可靠性与高通量特点,为 AD 临床筛查、大规模研究及早期诊断提供了可行的技术手段^[62]。

2.4 IP-MS IP-MS 是近年来 AD 血液标志物检测的重要技术之一^[52]。该方法通过特异性抗体富集目标蛋白,再结合质谱进行定量分析,具有较高的特异度和准确性^[54]。

IP-MS 尤其适用于 A β 42、A β 40 及其比值的检测,可实现 A β 42/40 的高精度定量,并识别不同蛋白

异构体及翻译后修饰^[63]。目前,IP-MS 被认为是血浆 A β 42/40 检测中准确性较高的方法之一,与 PET 及脑脊液检测结果具有较好一致性,在部分研究中被视为 A β 相关血液标志物检测的重要参考方法^[63]。

尽管 IP-MS 在分析性能方面具有优势,但相关设备昂贵、操作复杂,对实验室条件及专业人员要求较高,因此在常规临床实践中的推广受到一定限制,目前主要应用于科研及大型中心实验室^[54]。此外,不同实验室间质谱分析流程、标准物质及样本处理方式尚未完全统一,也在一定程度上限制了结果一致性及临床推广^[64]。

3 总结与展望

近年来,AD 血液生物标志物的研究发展迅速,为 AD 的早期筛查、精准诊断及动态监测提供了新的方向^[65]。本文系统综述了 A β 42/40、p-tau217、GFAP 及 NfL 等主要血液标志物在 AD 中的研究进展及临床应用价值。研究显示,这些标志物反映了 A β 沉积、tau 蛋白病理、神经炎症及神经变性等 AD 的不同病理过程,多标志物联合评估有助于提高 AD 早期识别及疾病分层能力^[66]。随着超敏检测平台及多中心研究的不断发展,血液标志物正逐步推动 AD 从临床-病理诊断向生物学诊断转变^[65,67],具有良好的临床应用前景。

3.1 当前研究面临的主要问题与挑战

3.1.1 标志物特异度仍存在局限 AD 病理机制复杂,单一血液标志物难以全面反映疾病全貌。目前,A β 42/40、p-tau217、GFAP 及 NfL 均具有较好的诊断价值,但部分指标仍易受年龄、肾功能、代谢状态及其他神经系统疾病等因素影响^[68-69]。其中,GFAP 和 NfL 在多种神经系统疾病中均可升高,特异度相对有限^[70]。

3.1.2 检测标准化及结果一致性不足 目前 AD 血液标志物检测尚缺乏统一标准,不同研究中心在样本处理、检测平台、试剂来源及临界值设定等方面仍存在差异,导致研究结果之间可比性有限^[71-72]。此外,年龄、性别、种族及合并症等因素亦可能影响标志物水平,增加结果解读的复杂性^[68]。

3.1.3 临床应用证据有限 目前多数研究仍以科研队列或单中心研究为主,缺乏大样本、多中心及长期随访数据支持,其在真实临床环境中的稳定性及适用性仍有待进一步验证^[65,70]。同时,部分高灵敏检测平台对设备条件及操作要求较高,在一定程度上限制了其临床推广及基层应用^[71]。

3.2 对未来发展展望的展望

3.2.1 构建多标志物联合评估体系 未来应进一步整合 A β 42/40、p-tau217、GFAP 及 NfL 等不同病理维度指标,构建基于 AT(N)框架的多标志物联合评估体系^[64],提高 AD 早期筛查、风险分层及疾病动态监测能力,为精准诊断提供更加全面的生物学依据^[66]。

3.2.2 精准风险预测模型仍需优化 结合多中心、大样本研究数据,整合血液标志物、遗传背景及临床特征,建立更加稳定的 AD 风险预测模型^[66],同时借助机器学习等数据分析方法^[49],进一步提高 AD 高危人群识别及疾病进展预测能力,为个体化干预提供支持。

3.2.3 标准化检测体系与临床转化应用需进一步推进 建立统一的样本处理流程、检测标准及质量控制体系,减少不同检测平台及人群间结果差异,是提高检测结果一致性与可比性的关键^[64,72]。同时,应加强多中心临床验证,推动自动化检测平台发展,提高检测可及性,促进 AD 血液标志物在临床中的推广应用^[65,70]。

总之,随着检测技术不断进步及相关研究的深入,AD 血液标志物有望在疾病早期筛查、精准诊断及动态监测中发挥更重要作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 刘宇璐:文献收集、稿件撰写与修改;韩霞:文献整理;郭淑丽:文献收集;王昌敏:思路指导,全文审校、定稿。

参考文献

- [1] Jack C R, Bennett D A, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4):535-562.
- [2] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2022, 7(2):e105-e125.
- [3] Dubois B, Villain N, Frisoni G B, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the international working group[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(6):484-496.
- [4] Leuzy A, Bollack A, Pellegrino D, et al. Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(3):e14528.
- [5] Jack C R Jr, Andrews J S, Beach T G, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's association workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8):5143-5169.
- [6] Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia[J]. *Nat Med*, 2020, 26(3):379-386.
- [7] Palmqvist S, Janelidze S, Stomrud E, et al. Performance of fully automated plasma assays as screening tests for Alzheimer disease-related β -amyloid status[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(9):1060-1069.
- [8] Teunissen C E, Verberk I M W, Thijssen E H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(1):66-77.
- [9] Verberk I M W, Thijssen E, Koelewijn J, et al. Combination of plasma amyloid beta(1-42/1-40) and glial fibrillary acidic protein strongly associates with cerebral amyloid pathology[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1):118.
- [10] DeTure M A, Dickson D W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1):32.
- [11] Duan X Z, Wang F Y, Liu W W, et al. The diagnostic value of plasma A β 42 and A β 40 in Alzheimer's disease: current status, challenges, and impacting variables[J]. *J Neurol*, 2025, 273(1):30.
- [12] Schindler S E, Bollinger J G, Ovod V, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis[J]. *Neurology*, 2019, 93(17):e1647-e1659.
- [13] Schinke H, Förnvik Jonsson M, Gummeson M, et al. Concordance between the updated Elecsys cerebrospinal fluid immunoassays and amyloid positron emission tomography for Alzheimer's disease assessment: findings from the Apollo study[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2025, 63(8):1588-1598.
- [14] Baldaranov D, Garcia V, Miller G, et al. Safety and tolerability of lumbar puncture for the evaluation of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*, 2023, 15(2):e12431.
- [15] Nakamura A, Kaneko N, Villemagne V L, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2018, 554(7691):249-254.
- [16] Li Y, Schindler S E, Bollinger J G, et al. Validation of plasma amyloid- β 42/40 for detecting Alzheimer disease amyloid plaques[J]. *Neurology*, 2022, 98(7):e688-e699.
- [17] Zhang M, Wang X, Zhao W, et al. Subjective cognitive decline domain improves accuracy of plasma A β 42/A β 40 for preclinical Alzheimer's disease diagnosis: the SIL-CODE study[J]. *Chin Med J*, 2024, 137(9):1127-1129.
- [18] Kang H, Yoo H, Lee J, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and amyloid- β 42/40 for amyloid risk in subgroups[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2025, 17(1):184.
- [19] Martínez-Dubarbie F, Guerra-Ruiz A, López-García S, et al. Influence of physiological variables and comorbidities on plasma A β 40, A β 42, and p-tau181 levels in cognitively unimpaired individuals[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3):1481.
- [20] Nakamura T, Kawarabayashi T, Nakahata N, et al. Annual stability of the plasma A β 40/42 ratio and associated factors[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(6):879-891.
- [21] Behrens A, Anderberg P, Berglund J S, et al. Blood biomarkers for Alzheimer's disease: reliable change and im-

- pacts of renal and blood-brain barrier function[J]. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*, 2025, 17(3): e70181.
- [22] Palmqvist S, Stomrud E, Cullen N, et al. An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4): 1204-1215.
- [23] Hong X, Huang L, Lei F, et al. The role and pathogenesis of tau protein in Alzheimer's disease[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(6): 824.
- [24] Hernández-Hernández E, Petyuk V A, Valor-Blancher J, et al. Contributions of major tau kinase activation and phospho-tau accumulation to cortical and hippocampal tangle formation and cognition in older adults[J]. *Neurobiol Dis*, 2025, 210: 106924.
- [25] Mendes A J, Ribaldi F, Lathuiliere A, et al. Head-to-head study of diagnostic accuracy of plasma and cerebrospinal fluid p-tau217 versus p-tau181 and p-tau231 in a memory clinic cohort[J]. *J Neurol*, 2024, 271(4): 2053-2066.
- [26] Jiao B, Ouyang Z Y, Liu Y L, et al. Evaluating the diagnostic performance of six plasma biomarkers for Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in a large Chinese cohort[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2025, 17(1): 71.
- [27] Zhong X M, Wang Q, Yang M F, et al. Plasma p-tau217 and p-tau217/A β 1-42 are effective biomarkers for identifying CSF- and PET imaging-diagnosed Alzheimer's disease: insights for research and clinical practice[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(2): e14536.
- [28] Feizpour A, Doré V, Krishnadas N, et al. Alzheimer's disease biological PET staging using plasma p217 + tau[J]. *Commun Med*, 2025, 5: 53.
- [29] Petersen K K, Milà-Alomà M, Li Y, et al. Predicting onset of symptomatic Alzheimer's disease with plasma p-tau217 clocks[J]. *Nat Med*, 2026, 32(3): 1085-1094.
- [30] Janelidze S, Berron D, Smith R, et al. Associations of plasma phospho-Tau217 levels with tau positron emission tomography in early Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(2): 149-156.
- [31] Corona C g, Lopera O P, Rowe M C, et al. Web-based LAS-FNAME and blood biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*, 2026, 18(1): e70289.
- [32] Yun J, Lee J, Shin D, et al. Plasma phosphorylated tau 217 cutoffs for amyloid pathology and kidney function, body mass index, and Anemia[J]. *JAMA Neurol*, 2026, 83(3): 269-279.
- [33] Eng L F. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): the major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes[J]. *J Neuroimmunol*, 1985, 8: 203-214.
- [34] Pereira J B, Janelidze S, Smith R, et al. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2021, 144(11): 3505-3516.
- [35] Bandara E M S, Asih P R, Pedrini S, et al. The role of glial fibrillary acidic protein in the neuropathology of Alzheimer's disease and its potential as a blood biomarker for early diagnosis and progression[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(12): 15576-15608.
- [36] Cicognola C, Janelidze S, Hertze J, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein detects Alzheimer pathology and predicts future conversion to Alzheimer dementia in patients with mild cognitive impairment[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 68.
- [37] O'Connor A, Abel E, Benedet A L, et al. Plasma GFAP in presymptomatic and symptomatic familial Alzheimer's disease: a longitudinal cohort study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(1): 90-92.
- [38] Varma V R, An Y, Kac P R, et al. Longitudinal progression of blood biomarkers reveals a key role of reactive astrocytosis in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Med*, 2025, 6(9): 100724.
- [39] Freudenberg-Hua Y, Giliberto L, D'Abramo C, et al. Differential associations of APOE and TREM2 variants with glial fibrillary acidic protein and neurofilament light in plasma of UK Biobank participants support distinct disease mechanisms[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(10): 4985-4991.
- [40] Khalil M, Teunissen C E, Lehmann S, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders-towards clinical application[J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(5): 269-287.
- [41] Fuloria N K, Sekar M, Porwal O, et al. Neurofilament light chain in Alzheimer's disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2026, 578: 120580.
- [42] Thomas K, Spin P, Sir N, et al. Neurofilament light (NfL) chain levels predict clinical decline in Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2025, 9: 25424823251379878.
- [43] Weston P S J, Poole T, O'Connor A, et al. Longitudinal measurement of serum neurofilament light in presymptomatic familial Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 19.
- [44] Wang X F, Shi Z Y, Qiu Y H, et al. Peripheral GFAP and NfL as early biomarkers for dementia: longitudinal insights from the UK Biobank[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 192.
- [45] Cai H M, Pang Y N, Fu X F, et al. Plasma biomarkers predict Alzheimer's disease before clinical onset in Chinese cohorts[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6747.
- [46] Barro C, Chitnis T, Weiner H L. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(12): 2508-2523.
- [47] Algeciras-Schimnich A, Theobald J P, Figdore D J, et al. False positive plasma p-tau217 results associated with heterophilic antibody interference: a potential clinical pitfall[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(12): e71045.
- [48] Kim K Y, Kim E, Lee J Y, et al. Impact of amyloid and cardiometabolic risk factors on prognostic capacity of

- plasma neurofilament light chain for neurodegeneration [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1):202.
- [49] Patel N, Agrawal N, Mishra R, et al. Emerging blood biomarkers in Alzheimer's disease: a proteomic perspective [J]. *Clin Chim Acta*, 2025, 576:120397.
- [50] 蔡齐勇, 康熙雄, 李朝辉. 阿尔茨海默病血液标志物免疫检测方法的应用研究进展[J]. *阿尔茨海默病及相关病杂志*, 2024, 7(2):122-128.
- [51] 黄晓慧, 刘征, 金贺. 酶联免疫吸附法(ELISA)检测阿尔茨海默病尿液生物标志物的研究进展[J]. *中国医疗设备*, 2024, 39(11):149-152.
- [52] Pais M V, Forlenza O V, Diniz B S. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease: a review of available assays, recent developments, and implications for clinical practice[J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2023, 7(1):355-380.
- [53] Delaby C, Hirtz C, Lehmann S. Overview of the blood biomarkers in Alzheimer's disease: promises and challenges [J]. *Rev Neurol*, 2023, 179(3):161-172.
- [54] Álvarez-Sánchez L, Peña-Bautista C, Baquero M, et al. Novel ultrasensitive detection technologies for the identification of early and minimally invasive Alzheimer's disease blood biomarkers [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 86(3):1337-1369.
- [55] Duffy D C. Digital detection of proteins[J]. *Lab a Chip*, 2023, 23(5):818-847.
- [56] Tortosa-Carreres J, Cubas-Núñez L, Castillo-Villalba J, et al. Cross-platform analytical assessment of serum GFAP quantification in multiple sclerosis: SIMOA versus two automated immunoassays [J]. *Front Neurol*, 2025, 16:1682198.
- [57] Wojdata A L, Vanbrabant J, Bayoumy S, et al. Analytical and clinical performance of eight Simoa® and Lumipulse® assays for automated measurement of plasma p-tau181 and p-tau217[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1):266.
- [58] 王俊, 黄珊, 王延江. 阿尔茨海默病血液标志物临床转化的挑战和展望[J]. *阿尔茨海默病及相关病杂志*, 2024, 7(4):287-292.
- [59] Römpler K, Arendt P, Brix B, et al. Evaluation of the EUROIMMUN automated chemiluminescence immunoassays for measurement of four core biomarkers for Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid[J]. *Pract Lab Med*, 2024, 41:e00425.
- [60] Choucair I, Lee T L, van Eldik L J, et al. Storage-dependent variability in Alzheimer disease-related plasma biomarker results using the Fujirebio Lumipulse G1200 platform[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2025, 84(12):1143-1151.
- [61] Yang D, Ke Z, Chen N, et al. Performance of plasma pTau217, pTau181 and their ratios to A β 42 in detecting A β pathology using a China-developed direct chemiluminescence assay[J]. *Alzheimers Res Ther*, (2026-04-29) [2026-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42057058/>.
- [62] 周敬霖, 郑瑞茂. 阿尔茨海默病血液标志物研究进展[J]. *生理科学进展*, 2024, 55(6):545.
- [63] Wisch J K, Gordon B A, Boerwinkle A H, et al. Predicting continuous amyloid PET values with CSF and plasma A β 42/A β 40 [J]. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*, 2023, 15(1):e12405.
- [64] Giangrande C, Delatour V, Andreasson U, et al. Harmonization and standardization of biofluid-based biomarker measurements for AT(N) classification in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2023, 15(3):e12465.
- [65] Huang S, Wang J, Guo T, et al. The clinical translation of blood biomarkers for Alzheimer's disease: timing and challenges[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(8):e70478.
- [66] Maschio V P D, Roveta F, Bonino L, et al. The role of blood-based biomarkers in transforming Alzheimer's disease research and clinical management: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(17):8564.
- [67] 纪勇, 王盼. 阿尔茨海默病诊断范式的转变[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2026, 26(2):105-108.
- [68] García de la Garza Á, Wang C, Derby C A, et al. Generalizability of blood-based biomarkers of Alzheimer's disease and related dementias in a multicultural cohort of older adults: the effect of adjustment for kidney function[J]. *J Alzheimers Dis*, 2026, 110(4):1766-1777.
- [69] Gupta A, Mielke M M, Tariot P N. Detection of Alzheimer's disease neuropathology in chronic kidney disease: current state and future directions[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2025, 73(10):2995-3001.
- [70] Perneckzy R, Quevenco F C, Hendrix J, et al. How can Alzheimer's disease blood-based biomarkers reach clinical practice[J]. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*, 2025, 17(4):e70207.
- [71] Kwon H S, Kim G H, Park S A, et al. Standardized procedures for blood and cerebrospinal fluid collection and storage in neurodegenerative biomarker research: a comprehensive review[J]. *Dement Neurocogn Disord*, 2025, 24(3):162-173.
- [72] Verberk I M W, Gouda M, Antwi-Berko D, et al. Evidence-based standardized sample handling protocol for accurate blood-based Alzheimer's disease biomarker measurement: results and consensus of the Global Biomarker Standardization Consortium[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(10):e70752.

(收稿日期:2026-04-10 修回日期:2026-05-28)

(编辑:李菲菲 王明丰)