

阿尔茨海默病血液蛋白标志物及其检测技术专家共识(2026 版)

北京医学会检验医学分会 上海医学会检验医学分会

通信作者:王培昌,首都医科大学宣武医院检验科,北京 100053, Email:pcw1905@126.com;郭玮,复旦大学附属中山医院检验科,上海 200032, Email:guo.wei@zs-hospital.sh.cn;王小灵,长治医学院附属长治市人民医院科研科/检验科,长治 046000, Email:13665808152@163.com

【摘要】 早发现、早干预是延缓阿尔茨海默病(AD)病程进展的主要策略,生物标志物检测结果是识别、诊断早期 AD 的关键依据。基于临床依从性和近期研究进展,血液中 β 淀粉样蛋白(A β)1-42、A β 1-42/A β 1-40、磷酸化 tau 蛋白(p-tau181、p-tau231、p-tau217)、神经丝轻链、胶质纤维酸性蛋白等蛋白标志物在 AD 早期诊断、进展监测中的效能已相继得到认可,然而其临床应用场景、适宜检测技术仍不明确或存在争议。为进一步规范 AD 血液蛋白标志物的检测与临床应用,明确不同标志物的应用价值及检测技术的适用范围,特制订本共识,以期相关专业人员开展 AD 血液蛋白标志物检测、结果解读和临床决策提供参考。

【关键词】 阿尔茨海默病; 血液蛋白标志物; 早期诊断; 检测技术; 共识

基金项目:北京市自然科学基金(L246009);首都卫生发展科研专项(首发 2026-1-2011)

Expert consensus on blood protein biomarkers for Alzheimer disease and their detection technologies (2026 edition)

Beijing Medical Association, Society of Laboratory Medicine, Shanghai Medical Association, Society of Laboratory Medicine

Corresponding author: Wang Peichang, Department of Clinical Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China, Email: pcw1905@126.com; Guo Wei, Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: guo.wei@zs-hospital.sh.cn; Wang Xiaoling, Department of Scientific Research, Department of Clinical Laboratory, Changzhi People's Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China, Email: 13665808152@163.com

【Abstract】 Early detection and intervention are the main strategies for slowing the progression of Alzheimer's disease (AD). Biomarker test results are the critical basis for the identification and diagnosis of early-stage AD. Given clinical compliance and recent research advances, the efficacy of blood-based protein biomarkers-including A β 1-42, A β 1-42/A β 1-40, phosphorylated protein tau (p-tau181, p-tau231, p-tau217), neurofilament light chain (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP)-in the early diagnosis and progression monitoring of AD have been increasingly recognized. However, their clinical application scenarios and appropriate detection technologies remain unclear or controversial. To further standardize the detection and clinical application of blood-based protein biomarkers for AD, and to clarify the application value of

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20251103-00628

收稿日期 2025-11-03 本文编辑 唐栋

引用本文:北京医学会检验医学分会,上海医学会检验医学分会.阿尔茨海默病血液蛋白标志物及其检测技术专家共识(2026 版)[J].中华检验医学杂志,2026,49(5):520-529. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20251103-00628.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



different biomarkers and the applicable scope of relevant detection techniques, this consensus was developed to provide a reference for relevant professionals in the detection and result interpretation of AD blood-based protein biomarkers as well as clinical decision-making.

【Key words】 Alzheimer disease; Blood protein biomarkers; Early diagnosis; Detection techniques; Consensus

Fund program: Beijing Natural Science Foundation (L246009); Capital Health Development Research Special Project (Shoufa 2026-1-2011)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种起始于老年期或老年前期、以进行性认知功能障碍为主要临床特征的神经系统退行性疾病,是最常见的痴呆类型^[1]。据报道,2021 年我国 AD 及相关痴呆患者数将近 1 700 万,占全球总病例的 29.8%,相当于全球每 4 例患者中就有 1 例来自中国^[2],且随着老龄化进程的加快,患病率和患者数将持续快速增长。

AD 可分为临床前期、轻度认知障碍期(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆期,也可分为 0~6 期^[3]。其主要病理特征为 β 淀粉样蛋白(amyloid β protein, A β)斑块沉积,以及 tau 蛋白过度磷酸化引发的神经原纤维缠结。正电子发射断层显像(positron emission computed tomography, PET)利用特异性放射性示踪剂分别与 A β 斑块或 tau 蛋白结合,从而实现大脑病理改变的显像评估;而脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)与血液检测则能够定量分析 A β 、tau 等相关生物标志物的水平^[4]。目前,基于 CSF 和 PET 的生物标志物检测技术已应用于临床。然而,传统的 AD 标志物检测方法存在明显局限性:CSF 检测具有创伤性,患者接受度低;PET 检测受限于示踪剂制备困难且价格昂贵,限制了上述标志物在 AD 早期诊断中的推广应用^[5]。

近年来,AD 血液标志物研究取得进展,但仍面临两大核心挑战:一方面,针对 AD 不同病程阶段的生物标志物检测技术选择仍存争议;另一方面,各类标志物的最佳应用场景与诊断节点尚未明确。为进一步规范 AD 血液蛋白标志物的检测与临床应用,明确不同标志物的应用价值及检测技术的适用范围,特制订本共识,以期为相关专业人员开展 AD 血液蛋白标志物检测、结果解读和临床决策提供参考。

一、共识形成的过程及方法

(一)共识形成的过程

本共识的制订参考世界卫生组织、中华医学会及相关指南/专家共识的制订方法。专家组由来自全国检验医学、神经内科及相关领域的专家组成,兼顾临床诊疗、实验室检测与方法学评价等不同专

业背景,以保证共识内容的科学性、适用性和多学科代表性。专家组负责共识范围界定、临床问题遴选、证据审阅、意见讨论、推荐形成。

本共识临床问题的遴选主要基于以下考虑:与 AD 早期筛查、辅助诊断、分层评估及检测技术选择密切相关;在临床和实验室实践中具有代表性、争议性或亟需规范;具备一定循证医学证据基础,并能够形成明确的推荐意见。在此基础上,经多轮讨论、整合与修改,最终确定本共识拟回答的核心临床问题,并据此形成全文框架和推荐意见。

共识意见的形成以循证证据为基础。文献检索覆盖多个中英文数据库,包括 PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据库和维普中文科技期刊数据库等。中英文检索词包括“阿尔茨海默病”“血液标志物”“检测技术”“早期诊断”等及相应英文关键词。纳入文献类型包括指南、行业标准、系统综述、临床研究及其他与共识主题密切相关的重要文献。对检索获得的证据进行筛选、整理和质量评价,优先采纳质量较高、与临床实践密切相关的研究证据,并剔除方法学质量较低或证据不足的研究报告。

在证据整理基础上,由起草组完成共识初稿撰写,并提交专家组审阅。通过多轮函审与会议讨论,对共识条目逐条提出修改意见,重点围绕推荐内容的科学性、适宜性、可操作性及表述准确性进行讨论和修订,最终形成 11 条共识意见。

(二)共识形成的方法

本共识严格遵循推荐意见分级的评估、制定与评价体系框架,对证据质量和推荐强度进行规范化分级^[6]。具体标准如下:证据质量分级为 A 级证据、B 级证据和 C 级证据;推荐强度分级:Ⅰ级推荐(强推荐)、Ⅱ级推荐(弱推荐)、Ⅲ级推荐(不推荐)。专家共识基于现有最佳证据,代表大部分参与专家的一致性推荐意见。本共识的证据分级与推荐强度的定义表述见表 1。

二、共识撰写的背景与目的

2024 年,美国国立老化研究院和阿尔茨海默



表 1 共识的证据级别及推荐等级标准

项目	具体描述
证据等级	
A 级	数据来源于多个随机临床试验或 Meta 分析
B 级	数据来源于一个随机对照试验或大样本非随机研究
C 级	专家共识和/或小样本研究、回顾性研究、注册资料
推荐强度	
I 级	证据和/或一致意见认为某干预或操作有利、有效
II 级	认为某干预或操作有利和/或有效的证据相互矛盾或意见不一致; II a 级:更多证据和/或一致意见认为有利/有效; II b 级:较少证据和/或一致意见认为有利/有效
III 级	证据/一致意见认为某干预或操作无益、无效,甚至有害

病协会发布了最新的 AD 诊断和分期指南《阿尔茨海默病诊断与分期修订标准(2024 年)》,将血液蛋白标志物纳入核心诊断指标,确立了其在 AD 早期筛查和动态监测中的核心地位。血液生物标志物具有以下优势:(1)采样流程标准化且创伤性低,临床依从性较高;(2)检测成本较低,具备卫生经济学效益;(3)动态监测标志物浓度变化可建立个体化疾病进展曲线,为疗效评估提供量化依据。最新的《阿尔茨海默病协会临床实践指南》指出:在记忆障碍专科门诊就诊的患者,当其血液生物标志物检测的敏感性和特异性均超过 90% 时,可在认知障碍的诊断过程中替代淀粉样蛋白 PET 影像或脑脊液 AD 生物标志物检测^[7]。2025 年 1 月,国家卫生健康委等 15 部门联合印发《应对老年痴呆国家行动计划(2024—2030 年)》,旨在通过一系列创新举措,降低我国老年期痴呆的发病率并提升患者生活质量。该计划将开展老年期痴呆的筛查与早期干预预为主要任务之一。在这一背景下,血液生物标志物因其无创、便捷、可及性高等独特优势,受到广泛关注。随着标准化检测体系的逐步建立,血液蛋白生物标志物有望重塑 AD 的早期诊断路径,成为从社区广泛筛查到个体精准诊疗的重要基础。

近年来,尽管 AD 血液蛋白标志物的研究取得进展,但适宜检测技术和应用场景仍有较大争议。目前,AD 血液蛋白标志物检测技术包括化学发光技术、单分子免疫检测技术、质谱技术、流式荧光技术、酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)等,这些技术在检测灵敏度、线性区间、可报告范围、精密度、检测干扰、技术复杂性和检测成本等方面差异较大。此外,由于分析前变异和生物学变异的影响,加之当前 AD 血液蛋白生物标志物研究数据主要基于欧美人群,基于中国人群的系统性研究仍相对匮乏。因此,亟需开展针对中

国人群的 AD 血液蛋白生物标志物性能及生物变异研究,明确适宜检测技术、应用场景,并建立标准化检测体系,这对推动我国 AD 精准诊疗具有重要意义。

共识 1 血液蛋白标志物是 AD 早期筛查、鉴别诊断和进展监测的适宜标志物,但亟需建立标准化的检测流程、质量控制体系和结果解读标准(A 级证据, I 级推荐)。

共识 2 建议开展针对中国人群的大规模、多中心前瞻性队列研究,以建立适用于我国人群的 AD 血液蛋白标志物参考区间、诊断临界值及临床应用路径,确保诊断效能的准确性和适用性(A 级证据, I 级推荐)。

三、血液蛋白标志物在 AD 早期筛查中的价值

美国国立老化研究院和 AD 协会发布的 2024 年 AD 诊断和分期指南将 AD 相关的体液生物标志物分为三类:(1)用于特定识别 AD 病理变化的核心生物标志物,包括核心 1 类标志物和核心 2 类标志物,其中核心 1 类生物标志物可用于 AD 的诊断,包括 A β 1-42、磷酸化的 tau 蛋白(p-tau217、p-tau181、p-tau231),核心 2 类标志物可提示 AD 进展的风险和程度,包括:微管结合区 tau 蛋白(MTBR-243)、其他磷酸化 tau 蛋白(如 p-tau205)、非磷酸化终端 tau 碎片;(2)参与 AD 病理变化的非核心生物标志物,包括在 AD 发病机制中起重要作用、同时也涉及神经系统其他疾病的非特异性生物标志物[神经丝轻链(neurofilament light chain, NFL)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)];(3)非 AD 病理变化的生物标志物:包括脑血管疾病、 α -突触核蛋白疾病生物标志物^[3]。

(一)淀粉样蛋白

A β 异常沉积形成脑内淀粉样斑块是 AD 的核心病理特征之一。CSF 的 A β 1-42 水平降低及 A β



1-42/A β 1-40 比值下降被淀粉样蛋白病理、tau 蛋白病理和神经退行性生物标志物 (amyloidosis, tau pathology, neurodegenerative biomarkers, ATN) 诊断框架定义为 AD 的特征性指标,能准确反映脑内淀粉样变。一项基于中国人群的队列研究表明:血浆 A β 1-42 和 A β 1-40 水平与其对应的 CSF 水平相关,这为血浆标志物作为 CSF 替代指标提供了重要依据^[8]。近年来,A β 1-42 及 A β 1-42/A β 1-40 血液检测的价值被不断挖掘,meta 分析结果表明:血浆 A β 1-42 在区分遗忘性轻度认知障碍 (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 与认知正常者时有较高的敏感度 (86%) 和特异度 (90%),曲线下面积 (area under the curve, AUC) 达 0.92^[9]。A β 1-42/A β 1-40 比值能够克服个体差异和客观分析因素的干扰,在预测大脑淀粉样蛋白状态及 AD 早期筛查方面具有较好的前景^[10]。虽然会受到血脑屏障以及其他来源 A β 的影响,但外周血 A β 1-42/A β 1-40 与 CSF A β 1-42/A β 1-40 及 A β -PET 成像结果均呈现出高度的一致性^[8,11],甚至能更早检测出 A β 的异常沉积^[12]。研究发现血浆 A β 1-42/A β 1-40 在鉴别认知正常的 PET-A β 阳性和 PET-A β 阴性受试者时,有着较高的诊断效能^[13],优于单独的 A β 1-42 检测 ($AUC_{(A\beta 42/A\beta 40)}$ 为 0.87~0.94; $AUC_{(A\beta 42)}$ 为 0.77~0.74)^[14],甚至可预测 MCI 向 AD 转化的风险^[15]。尽管现有数据支持其潜力,但不同检测平台的结果差异、样本处理标准化不足以及混合病理人群的干扰,仍需大规模多中心研究进一步验证其稳定性和普适性。

(二) 磷酸化 tau 蛋白 (p-tau)

在 AD 的病理进程中,tau 蛋白的过度磷酸化会导致大脑皮质和海马区形成神经原纤维缠结,这是 AD 的另一重要病理特征。目前,血液中 p-tau181、p-tau217 和 p-tau231 是研究较多的标志物,其水平升高均与 AD 病理改变密切相关。上述 p-tau 不仅可反映 tau 蛋白病理的严重程度,亦在 AD 早期诊断和疾病进展监测中有较高价值。

1. p-tau181: 血液 p-tau181 作为 AD 早期筛查的重要生物标志物,已被最新修订的 ATN 框架正式纳入,成为反映 tau 蛋白病理的核心指标之一^[3]。研究表明,p-tau181 在血液 (血清和血浆) 与 CSF 中具有高度一致性^[8]: 血清与血浆 p-tau181 之间存在相关性 ($r=0.82$, $P<0.001$),且二者均与 CSF p-tau181 高度相关 (r 为 0.71~0.79, $P<0.001$)^[16-17]。血浆 p-tau181 与 PET 检测的脑内 tau 蛋白及 A β 病理相关,能够预测一年内的认知能力下降与海马萎

缩^[16,18],并可有效区分 PET-A β 阳性和阴性受试者 ($AUC=0.88$)、PET-tau 阳性和阴性 ($AUC=0.93$)^[16],上述研究结果证实了血液 p-tau181 在 AD 早期诊断中的重要价值,为 AD 早期诊断提供了可靠的无创检测手段。

2. p-tau231: 血液 p-tau231 作为 AD 早期筛查的重要生物标志物之一,亦显示出独特的诊断价值。多项研究证实,p-tau231 在 AD 病理发展的超早期阶段即表现出变化。一项为期 3 年的前瞻性队列研究发现,即使在脑内 A β 病理负荷低的阶段,血浆 p-tau231 水平已出现异常升高,这一特征使其能够较临床症状提前 5~10 年识别 AD 高风险人群^[19]。在诊断效能方面,p-tau231 表现出与多种 AD 病理标志物的高度相关性:与 tau-PET 成像的相关系数为 0.52,与 A β -PET 的相关系数为 0.62,与 CSF p-tau231 的相关系数为 0.59。特别值得注意的是,在认知未受损 (cognitively unimpaired, CU) 人群中,p-tau231 区分 A β 阳性与阴性个体的 AUC 为 0.82,优于 p-tau181 ($AUC=0.67$)。更关键的是,p-tau231 能够有效区分 Braak 0 期与 I~II 期的个体差异,这一早期病理识别能力是 p-tau181 所不具备的,表明其在 AD 超早期诊断中的独特优势^[20]。此外,血清与血浆 p-tau231 检测结果具有高度一致性 ($r=0.890$),且诊断效能无统计学差异 (血浆 AUC 为 0.90; 血清 AUC 为 0.82~0.88)^[17],这为临床实践提供了更灵活的检测选择。这些发现共同确立了 p-tau231 作为 AD 早期筛查和风险分层的重要地位,其超早期诊断效能为 AD 早期干预提供了宝贵的时间窗^[17]。

3. p-tau217: 最新修订的 ATN 框架已将血浆 p-tau217 确立为反映 AD 病理的核心标志物,其相较于 p-tau181 和 p-tau231 具有更高的灵敏度,能在 AD 临床前阶段即升高^[21]。研究表明,血浆 p-tau217 与脑内 A β 和 tau 病理高度一致^[22-23],其预测 A β 和 tau 病理的敏感度分别达 82% 和 83%,准确性分别为 86% 和 83%^[24]。Janelidze 等^[25]通过 10 种检测方法的头对头比较证实,基于质谱的血浆 p-tau217 检测在识别 A β 异常 ($AUC=0.95$) 和预测痴呆进展 ($AUC=0.93$) 方面优于其他 p-tau 标志物,且与 CSF 检测结果高度相关 ($r=0.89$)。此外,一项基于中国人群的研究表明:相对于其他血液标志物,血浆 p-tau217 对 aMCI/AD 诊断能效最高 ($AUC=0.95$)^[26]。一项整合 113 项研究,包含 29 625 例受试者的 meta 分析结果显示:血浆 p-tau217 是诊断生物



标志物定义的 AD(即通过 A β -PET、tau-PET、CSF 检测或神经病理学确认的 AD)性能最高的血液生物标志物,其合并敏感度为 88.1%,合并特异度为 88.7%,合并 AUC 为 91.1%^[7]。另外,血浆 p-tau217 与非磷酸化 tau217 的比值(%p-tau217)在反映 A β 病理方面性能优于或等效于 CSF 检测,而在反映 tau 病理方面则明显优于 CSF 检测^[27-28]。有研究评估了多种 p-tau 指标在血浆和 CSF 之间的一致性,结果表明,相对于 p-tau181、p-tau231, p-tau217 在血浆和 CSF 之间的一致性更高^[29]。虽然血清 p-tau217 水平低于血浆,但二者具有高度相关性($r=0.800$)^[30],使得血清检测可作为血浆的替代方案,为临床样本提供了灵活选择。

近年来,血浆 p-tau217/A β 1-42 在 AD 早期筛查中的诊断价值被不断挖掘^[31-32],一项基于中国人群的研究发现^[32]:血浆 p-tau217/A β 1-42 对于脑内 A β 和 tau 病理状态的识别具有卓越的性能,首先在识别脑内 A β 病理状态方面,血浆 p-tau217/A β 1-42 的表现最为出色,其在临床队列和社区队列中的 AUC 分别高达 0.97 和 0.96,优于单独的 p-tau217 检测;同样,在识别 tau 病理方面, p-tau217/A β 1-42 的 AUC 也达到了 0.97,优于传统的血浆 A β 1-42/A β 1-40 检测。此外, p-tau217/A β 1-42 检测试剂于 2025 年 5 月获美国食品药品监督管理局批准,成为全球首个血浆 AD 辅助诊断产品。

(三)NfL

NfL 作为反映神经轴突变性的重要生物标志物,在 AD 早期筛查中展现出独特的预警价值。尽管其 AD 特异性相对较低,但研究表明血液 NfL 与 CSF NfL 在 AD 病理进程中呈现高度协同变化特征^[8]。一项纳入 567 例受试者的重要研究发现,在 AD 临床前阶段,血浆与 CSF 中的 NfL 浓度变化趋势具有高度一致性,提示血液 NfL 可作为预测认知功能未受损的 AD 高风险个体脑结构与功能退行性改变的潜在预警指标^[33]。另外,血液 NfL 可作为认知衰退的预测因子,适用于监测 AD 患者神经变性的进展情况:(1)对于认知障碍患者,血液 NfL 作为监测性生物标志物反映 AD 神经退行变严重程度;(2)对于认知正常者,血液 NfL 水平可预测后续 AD 易感脑区的神经退行变速率,可作为 AD 风险/易感性生物标志物;(3)对于 AD 患者,血液 NfL 可预测后续神经退行变进展速率,可作为 AD 患者神经退行变预后性生物标志物^[34]。值得注意的是,血液 NfL 可作为认知衰退的预测因子,适用于监测 AD

患者神经变性的进展情况,从而为疾病早期干预提供重要依据^[35]。然而,其在 MCI 诊断中的效能仍需进一步临床验证。

(四)GFAP

GFAP 是反映星形胶质细胞增生的生物标志物^[36]。研究表明:相较于 CSF 检测,血浆 GFAP 在 AD 的诊断和病理评估中更具优势:(1)血浆 GFAP 与 A β 病理(如 CSF A β 42/A β 40 或 A β PET)的关联性高于 CSF,且在区分 A β 阳性和阴性个体时的效能更高;(2)血浆 GFAP 在 A β 阳性个体中明显升高,而 CSF GFAP 在非 AD 患者中升高,表明血浆 GFAP 对 AD 的病理变化更为敏感,而 CSF GFAP 可能更适用于非 AD 疾病的研究^[37];(3)相较于 CSF GFAP,血浆 GFAP 在 A β 负荷早期阶段的变化更为显著,其对 A β -PET 负荷的检测具有更高的敏感度和特异度。上述结果表明,血浆 GFAP 比 CSF GFAP 更能有效反映 AD 的病理进展,尤其在早期诊断和疾病监测方面具有更优的临床价值^[38]。

(五)突触囊泡蛋白 2A(synaptic vesicle protein 2A, SV2A)

突触功能障碍是神经退行性疾病的核心病理特征,SV2A 作为评估突触密度的经典标志物展现出重要价值^[39]。有研究者利用靶向 SV2A 的放射性配体,如 [¹¹C]UCB-J 进行 PET 成像,通过测量大脑突触密度发现, APOE ϵ 4/ ϵ 4 携带者的 [¹¹C]UCB-J 结合低于 APOE ϵ 3/ ϵ 3 携带者,该结果表明 SV2A 可作为 AD 临床前期的有效生物标志物,提示在明显认知障碍出现前已存在突触完整性受损^[40]。目前,关于血液 SV2A 的研究较少, Wang 等^[41]的研究发现,血清 SV2A 与 CSF SV2A 水平高度一致($r=0.82$, $P<0.001$),其对遗忘型 aMCI 的诊断敏感度达 97.8%,且在 NfL、GFAP、p-tau217 阴性的 aMCI 患者中仍保持 90% 以上的阳性率,有效弥补了现有标志物的检测盲区。在风险预测方面,血清 SV2A 能早期识别认知未受损的 APOE ϵ 4 携带者(敏感度=81.82%),优于 GFAP 和 p-tau217。尽管这些发现凸显了 SV2A 在 AD 早期诊断和高危人群筛查中的优势,但其临床应用仍需通过更大规模的多中心验证。

(六)血液蛋白标志物联合检测在 AD 早期诊断中的价值

血液蛋白标志物的联合检测在 AD 的早期诊断中具有重要价值,如血浆 p-tau217 与 A β 1-42/A β 1-40 联合检测可提升 AD 的早期诊断效能,尤其在识别临床前及前驱期 AD 的 A β 病理异常方面表现



出优越性能。研究显示,该组合在 CU 和 MCI 人群中,对基于 CSF $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ 的 $A\beta$ 状态区分 AUC 分别达 0.83~0.87 和 0.87~0.89;对 $A\beta$ -PET 阳性状态的预测 AUC 在 CU 中为 0.82~0.84,在 MCI 中达 0.86~0.91^[42]。进一步研究表明,血浆 % p-tau217 与 $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ 联合对 CU 中脑脊液 $A\beta$ 状态的区分 AUC 高达 0.95,优于单一标志物^[43]。APP、PSEN1 与 PSEN2 基因突变与 AD 的发生密切相关,携带者通常被视为临床前 AD。一项基于中国人群的研究表明,联合检测血浆 $A\beta_{1-42}$ 、p-tau181 及 NfL 可在突变携带者与对照组间实现有效区分,AUC 值达 0.79,优于任一单一标志物的诊断效能^[8]。

(七)AD 血液蛋白标志物应用局限性

目前,血液蛋白生物标志物($A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ 、p-tau181、p-tau217、p-tau231、p-tau217/ $A\beta_{1-42}$ 、GFAP、NfL、SV2A 等)对 1、2 期 AD 的诊断仍缺乏充分数据支持,因此,对 AD 早期的诊断价值仍需更多研究验证。在临床实践中,多种病理改变共同影响认知功能的情况较为常见,此类情况被称为混合型 AD,指在 AD 病理基础上,合并其他可能导致认知障碍的病变(如正常压力脑积水、海马硬化,以及最常见的脑血管疾病或路易体病)所共同引起的认知功能障碍。混合型 AD 占有 AD 病例的比例不低于 50%,尤其在 80 岁以上高龄人群中患病率升高^[44]。由于其发病机制复杂,上述血液蛋白标志物在混合型 AD 中的诊断价值目前尚不明确。因此,血液蛋白标志物在 AD 早期诊断中的应用仍面临挑战,需进一步优化检测方法和探索更早期的病理标记。

共识 3 $A\beta_{1-42}$ 、 $A\beta_{1-40}$ 、p-tau217、p-tau181、p-tau231、NfL 在血液与脑脊液中具有较好的一致性(A 级证据,II a 级推荐)。

共识 4 p-tau217、 $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ 、p-tau217/ $A\beta_{1-42}$ 、p-tau181、p-tau231 可作为 AD 早期筛查的首选血液蛋白标志物,优先推荐 p-tau217 和 $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ 检测(A 级证据,I 级推荐)。

共识 5 血液 SV2A 可作为 AD 风险预警和早期筛查标志物(C 级证据,II b 级推荐)。

共识 6 对于混合型 AD 患者,血液蛋白标志物($A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ 、p-tau217、p-tau181、p-tau231)可指示 AD 病理的存在。在临床怀疑混合型 AD 时,应综合临床评估、神经影像学表现及其他非 AD 特异性生物标志物进行整合分析,以避免因核心

AD 生物标志物浓度变化不典型而造成的漏诊或误诊(B 级证据,II a 级推荐)。

四、AD 血液蛋白标志物主要检测技术

血液蛋白标志物浓度既受病理状态影响,也与血脑屏障通透性有关,其水平通常低于 CSF。由于 ELISA 技术灵敏度较低(ng/ml),难以满足 AD 血液蛋白标志物检测需求,目前主要采用单分子免疫、化学发光、质谱和流式荧光等检测技术。这些技术在敏感度、特异度、精密性、准确度和成本效益等方面存在差异,导致其在 AD 早期筛查、诊断和病情监测中的适用性各不相同,需要根据具体应用场景选择最优检测方案^[45]。

(一)单分子免疫检测技术

单分子免疫检测技术通过抗体包被微珠捕获单个蛋白分子,结合高灵敏度荧光信号放大系统和微孔阵列数字化计数,将检测灵敏度提升至 fg/ml 级别,较传统 ELISA 法提高了 1 000 倍^[46],并具有更宽的检测范围,能够满足 AD 各阶段及多种血液蛋白标志物的检测需求^[47]。该技术特别适用于 AD 早期标志物(如 p-tau217、p-tau181、p-tau231)的血浆/血清检测。目前,基于单分子免疫检测技术的 AD 标志物临床研究已证实临床适用性,其中 p-tau181 和 p-tau217 血液检测试剂盒已获得美国食品药品监督管理局批准,而我国也已上市包括 p-tau181、p-tau231、p-tau217、 $A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 、NfL 和 GFAP 在内的系列单分子免疫血液检测试剂盒,为 AD 的早期筛查和精准诊断提供了重要工具。

单分子免疫检测技术主要通过直接单分子成像、单分子扫描和数字化信号放大等技术实现,各具优势与局限性^[48-50]。其中,单分子免疫阵列技术是当前最具代表性的单分子免疫检测技术之一,其基于磁珠酶联免疫反应与微孔阵列芯片相结合,可实现对单个蛋白质分子的高灵敏度检测。近年来,国产单分子免疫自动化分析仪已逐步成熟,其检测流程主要分为原位单分子荧光成像和基于随机分配的单分子酶催化信号放大两类。此类仪器采用更贴合临床需求的设计,兼具高灵敏度与高效率,能够精准检测痕量蛋白质,目前已进入商业化应用阶段^[51]。

近年来,基于单分子免疫检测技术的干血浆斑(dried plasma spot, DPS)检测实现了无需低温保存、运输或离心处理的远程采集与定量检测。例如,有研究通过单分子免疫检测技术分别检测了毛细血管血制备的干血浆斑(DPS^{capillary})、静脉血制备

的干血浆斑(DPS^{venous})以及相应血浆中AD生物标志物的水平,结果表明:GFAP($r=0.77$)、NfL($r=0.83$)、p-tau217($r=0.74$)在DPS^{capillary}和血浆中的水平高度相关^[52];同样,DPS^{venous}中的GFAP、NfL、p-tau217、A β 40及p-tau181水平与各指标的血浆检测值亦保持了高度的一致性^[53]。这些发现充分证明基于单分子免疫检测的干血斑技术在AD血液标志物检测中具有重要应用潜力,尤其适用于偏远地区和基层医疗机构的AD筛查。然而,该技术在灵敏度、精密度等性能指标以及临床应用适宜性方面仍需进一步验证,以推动其在AD早期诊断中的广泛应用。

(二)化学发光技术

化学发光技术(包括电化学发光免疫测定ECLIA、化学发光酶免疫测定CLEIA和光激化学发光等)通过化学反应产生光信号,具有无需外部光源、线性范围宽、精密度好等优势,同时兼具自动化程度高、检测通量大、速度快和成本较低的特点^[54]。该技术特别适用于浓度大于50 pg/ml的生物标志物检测,鉴于SV2A丰度较高^[41],可有效应用于全病程SV2A检测。然而,对于各期AD患者血清/血浆中的p-tau、NfL和GFAP等标志物的检测适用性仍需进一步临床验证。目前,我国已成功研发并上市了包括A β 1-40、A β 1-42、p-tau、NfL和GFAP在内的系列AD相关血液标志物化学发光检测试剂盒。

目前,基于化学发光技术的AD血液标志物检测研究仍较为有限。国内多个品牌的AD标志物化学发光试剂盒临床评价数据显示,其检测阳性率低于临床诊断或A β -PET/tau-PET的阳性率。研究分析表明,AD患者血液标志物浓度范围较窄(p-tau217:1.68~4.38 pg/ml;NfL:13.77~20.33 pg/ml;GFAP:8.28~20.78 pg/ml)^[41],这提示化学发光法阳性率偏低的主要原因可能在于检测灵敏度不足,难以有效区分病理状态下的细微浓度变化。此外,参考人群中混合性AD患者比例较高也可能影响检测特异性。上述发现表明现有化学发光技术在AD早期诊断应用中仍面临灵敏度瓶颈,需进一步优化。

(三)质谱技术

质谱技术在AD生物标志物检测中展现出优势,具有检测通量较大、灵敏度相对较高(pg/ml)等特点。在血液标志物研究方面,2014年Pannee等^[55]采用基质辅助激光解吸电离飞行时间/飞行时间质谱技术(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight/time-of-flight mass

spectrometry, MALDI-TOF/TOF MS)对AD患者血浆中的肽段进行A β 谱分析,并利用三重四极杆质谱的选择反应监测技术定量检测A β 1-38、A β 1-40和A β 1-42,实现了血浆A β 亚型的定量分析。2017年Ovod等^[56]开发了一种新型液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)检测方法,将血浆中A β 的检测灵敏度达到pg/ml级。2018年Nakamura等^[57]基于免疫沉淀联合质谱技术,在淀粉样蛋白病理的早期预测中,A β 1-42检测敏感度达到82.5%,APP669-711/A β 42特异度为95.5%。Keshavan等^[58]系统评估了LC-MS/MS在血浆A β 检测及脑淀粉样蛋白沉积预测中的效能,表明质谱法检测A β 1-42/A β 1-40比值识别A β -PET阳性的敏感度达86.6%,特异度为71.9%。Montoliu-Gaya等^[59]的研究使用靶向质谱法(mass spectrometry, MS)测量了两个独立队列中689例受试者的血浆中磷酸化和非磷酸化tau肽段的水平,并开发了一个数据驱动的、基于血液的分期模型,该模型能够有效预测A β -PET和tau-PET状态以及AD相关的认知症状,为AD的早期诊断和疾病管理提供了新的视角。

质谱技术的临床应用亦面临其他挑战:复杂的样本前处理流程、较低的自动化以及标准化。目前,多个研究团队正致力于优化样本前处理流程,以及标准化体系的建立工作^[42,60]。

(四)流式荧光技术

流式荧光技术通过抗体包被微球捕获目标蛋白,并对单个微球的荧光信号进行定量分析,具有高通量、多参数同步检测的技术优势,为AD多标志物联合检测模式的建立提供了重要技术平台。例如,Alishahi等^[61]基于该技术成功实现了5种AD血液标志物(A β 1-40、A β 1-42、p-tau、NfL、GFAP)的同步检测,展现出联检优势。然而,该技术在检测性能方面存在明显局限,其灵敏度难以满足低丰度标志物的精准定量需求;同时,自动化程度不足和反应时间较长等缺陷,也限制了其在临床筛查场景中的应用。

共识7 评估AD血液蛋白标志物检测技术的适宜性,需综合考察其最低检测限、线性范围、可报告范围、精密度、准确度、敏感度和特异度等关键性能指标,确保这些参数能够满足AD病程各阶段标志物动态变化的检测需求(A级证据, I级推荐)。

共识8 单分子免疫检测技术在相关技术中灵敏度最高,达fg/ml,可覆盖从临床前期、轻度认



知障碍期到痴呆期等不同阶段 AD 经典血液标志物的定量检测需求(A 级证据, I 级推荐)。

共识 9 化学发光法检测灵敏度为 pg/ml 水平,其自动化程度较高,适用于较高丰度血液 AD 蛋白标志物检测(如 SV2A)。在实际应用中,需预先评估能否覆盖不同 AD 分期及标志物浓度范围,以确保检测结果的可靠性(A 级证据, II a 级推荐)。

共识 10 质谱法具有 pg/ml 级的灵敏度,能够实现血液中 AD 蛋白标志物的精确定量。其样本前处理流程复杂、自动化程度较低。在实际应用中,需预先评估能否覆盖不同 AD 分期及标志物浓度范围,以确保检测的准确性和适用性(A 级证据, II a 级推荐)。

共识 11 流式荧光法具有多联检优势,但其检测灵敏度不高,自动化程度低,不推荐用于 AD 血液蛋白标志物的临床检测(B 级证据, II b 级推荐)。

五、展望

为积极应对人口老龄化、推进 AD 及其他痴呆类型的防控工作,开展老年期痴呆早期筛查与干预已成为关键举措。近年来,血液生物标志物检测技术的快速发展为 AD 早期筛查提供了有力工具,其在临床前阶段诊断、早期识别、疾病分型及进展监测方面展现出显著优势。基于现有证据,建议对以下人群开展 AD 的早期筛查:具有 AD 家族遗传风险者(尤其是携带 APOE ϵ 4 等位基因或直系亲属中有 AD 患者的人群);出现记忆力反复下降、逻辑障碍或情绪性格突变等早期可疑症状者;以及主动关注认知健康的高龄、低教育水平或合并高血压、糖尿病、高脂血症等慢性疾病的中老年人群。

然而,在临床实践中应用本共识推荐方案时,需注意以下事项:血液标志物浓度易受分析前变异因素(如采血管类型、离心条件、样本储存温度等)影响,应建立并严格执行标准化操作流程以确保检测结果的可靠性;不同检测平台之间存在方法学差异,检测结果尚不能直接互换,各实验室应基于所用平台建立本地参考区间,并进行方法学比对与验证;目前多数标志物的临界值及诊断效能证据主要基于欧美人群,直接应用于中国人群可能存在偏差,亟需开展本土化多中心研究以验证其适用性;对于混合型 AD 患者,血液核心标志物的浓度变化可能不典型,需结合神经影像学检查及临床表现进行综合判断;部分新兴标志物(如 SV2A)虽显示出良好的应用潜力,但其临床价值仍需更大规模的前瞻性研究进一步证实。

执笔人:王小灵(长治医学院附属长治市人民医院科研科/检验科);王培昌(首都医科大学宣武医院检验科);宋乔(首都医科大学宣武医院检验科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):曹文俊(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院检验科);常东(复旦大学附属浦东医院检验科);崔丽艳(北京大学第三医院检验科);龚倩(复旦大学附属中山医院青浦分院检验科);关明(复旦大学附属华山医院检验科);郭玮(复旦大学附属中山医院检验科);韩璠(首都医科大学宣武医院神经内科);侯彦强(上海交通大学医学院附属松江医院检验科);贾建平(首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心);李传保(北京医院检验科);李冬(同济大学附属同济医院检验科);李敏(上海交通大学医学院附属仁济医院检验科);李永哲(北京协和医院检验科);刘庆中(上海市中医医院检验科);刘向祎(首都医科大学附属北京同仁医院检验科);卢仁泉(复旦大学附属肿瘤医院检验科);罗柳林(上海杨浦区中心医院检验科);罗清琼(上海市皮肤病医院检验科);秦琴(海军军医大学第一附属医院检验科);盛慧明(上海交通大学医学院附属同仁医院检验科);王辉(北京大学人民医院检验科);王佳谊(上海市胸科医院检验科);王学晶(民航总医院检验科);文文(海军军医大学第三附属医院检验科);吴蓉(上海中医药大学附属普陀医院检验科);吴文娟(上海市东方医院南院检验科);吴晓燕(上海市青浦区中医医院检验科);吴之源(复旦大学附属华山医院检验科);闫存玲(北京大学第一医院检验科);杨海鸥(中国福利会国际和平妇幼保健院检验科);袁慧(首都医科大学附属北京安贞医院检验科);赵晓涛(首都医科大学附属北京友谊医院检验科);郑英霞(上海交通大学医学院附属新华医院检验科);钟田雨(复旦大学附属东华医院检验科);周琳(海军军医大学第二附属医院检验科);庄文芳(上海市杨浦区市东医院检验科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 2024 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(5):3708-3821. DOI: 10.1002/alz.13809.
- [2] Zhi N, Ren R, Qi J, et al. The China Alzheimer Report 2025[J]. *Gen Psychiatr*, 2025, 38(4): e102020. DOI: 10.1136/gpsych-2024-102020.
- [3] Mendes AJ, Ribaldi F, Pievani M, et al. Validating the Amyloid Cascade Through the Revised Criteria of Alzheimer's Association Workgroup 2024 for Alzheimer Disease[J]. *Neurology*, 2025, 104(11): e213675. DOI: 10.1212/WNL.00000000000213675.
- [4] Kohli M, Castro Leal G, Wyllie D, et al. AutoML-Multiverse: An Instability-Aware Framework for Quantifying Analytic Variability in Alzheimer's Disease Machine-Learning Studies [J]. *medRxiv*, 2026. DOI: 10.64898/2026.03.13.26347938.
- [5] Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, et al. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(5): 506-519. DOI: 10.1038/s43587-023-00403-3.
- [6] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1.



- Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4):383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [7] Pahlke S, Kahale LA, Mahinrad S, et al. Blood-based biomarkers for detecting Alzheimer's disease pathology in cognitively impaired individuals within specialized care settings: A systematic review and meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(11):e70828. DOI: 10.1002/alz.70828.
 - [8] Cai H, Pang Y, Fu X, et al. Plasma biomarkers predict Alzheimer's disease before clinical onset in Chinese cohorts[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6747. DOI: 10.1038/s41467-023-42596-6.
 - [9] Hsu YP, Hsu CW, Chen LF, et al. Methodological flaws in "diagnostic accuracy of blood biomarkers for Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: A meta-analysis" [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 88:101938. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101938.
 - [10] Bilgel M, An Y, Walker KA, et al. Longitudinal changes in Alzheimer's-related plasma biomarkers and brain amyloid[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(10):4335-4345. DOI: 10.1002/alz.13157.
 - [11] Li Y, Schindler SE, Bollinger JG, et al. Validation of Plasma Amyloid- β 42/40 for Detecting Alzheimer Disease Amyloid Plaques[J]. *Neurology*, 2022, 98(7): e688-e699. DOI: 10.1212/WNL.00000000000013211.
 - [12] Cai Y, Shi D, Lan G, et al. Association of β -Amyloid, Microglial Activation, Cortical Thickness, and Metabolism in Older Adults Without Dementia[J]. *Neurology*, 2024, 102(7): e209205. DOI: 10.1212/WNL.000000000000209205.
 - [13] Rissman RA, Langford O, Raman R, et al. Plasma A β 42/A β 40 and phospho-tau217 concentration ratios increase the accuracy of amyloid PET classification in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(2): 1214-1224. DOI: 10.1002/alz.13542.
 - [14] Yamashita K, Miura M, Watanabe S, et al. Fully automated and highly specific plasma β -amyloid immunoassays predict β -amyloid status defined by amyloid positron emission tomography with high accuracy[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1):86. DOI: 10.1186/s13195-022-01029-0.
 - [15] Xiao Z, Wu W, Ma X, et al. Plasma A β 42/A β 40 and p-tau181 Predict Long-Term Clinical Progression in a Cohort with Amnesic Mild Cognitive Impairment[J]. *Clin Chem*, 2022, 68(12): 1552-1563. DOI: 10.1093/clinchem/hvac149.
 - [16] Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 422-433. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30071-5.
 - [17] Kac PR, Gonzalez-Ortiz F, Simrén J, et al. Diagnostic value of serum versus plasma phospho-tau for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 65. DOI: 10.1186/s13195-022-01011-w.
 - [18] 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. DOI: 10.1038/s41591-020-0755-1.
 - [19] Zeng X, Lafferty TK, Sehwat A, et al. Multi-analyte proteomic analysis identifies blood-based neuroinflammation, cerebrovascular and synaptic biomarkers in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2024, 19(1): 68. DOI: 10.1186/s13024-024-00753-5.
 - [20] Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, et al. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(5): 709-724. DOI: 10.1007/s00401-021-02275-6.
 - [21] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8):5143-5169. DOI: 10.1002/alz.13859.
 - [22] Yun J, Shin D, Lee EH, et al. Temporal Dynamics and Biological Variability of Alzheimer Biomarkers[J]. *JAMA Neurol*, 2025, 82(4):384-396. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.5263.
 - [23] Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders[J]. *JAMA*, 2020, 324(8):772-781. DOI: 10.1001/jama.2020.12134.
 - [24] Khalafi M, Dartora WJ, McIntire L, et al. Diagnostic accuracy of phosphorylated tau217 in detecting Alzheimer's disease pathology among cognitively impaired and unimpaired: A systematic review and meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(2): e14458. DOI: 10.1002/alz.14458.
 - [25] Janelidze S, Bali D, Ashton NJ, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2023, 146(4): 1592-1601. DOI: 10.1093/brain/awac333.
 - [26] Jiao B, Ouyang Z, Liu Y, 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. DOI: 10.1186/s13195-025-01712-y.
 - [27] Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, et al. Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(3): 255-263. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5319.
 - [28] Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests[J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1085-1095. DOI: 10.1038/s41591-024-02869-z.
 - [29] Therriault J, Servaes S, Tissot C, et al. Equivalence of plasma p-tau217 with cerebrospinal fluid in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(11):4967-4977. DOI: 10.1002/alz.13026.
 - [30] Chen Y, Albert AL, Sehwat A, et al. Equivalence of Plasma and Serum for Clinical Measurement of p-tau217: Comparative Analyses of Four Blood-Based Assays[J]. *J Neurochem*, 2025, 169(7): e70114. DOI: 10.1111/jnc.70114.
 - [31] Zhong X, Wang Q, Yang M, 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. DOI: 10.1002/alz.14536.
 - [32] Wang J, Huang S, Lan G, et al. Diagnostic accuracy of plasma p-tau217/A β 42 for Alzheimer's disease in clinical and community cohorts[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(3):e70038. DOI: 10.1002/alz.70038.



- [33] Hofmann A, Häslér LM, Lambert M, et al. Comparative neurofilament light chain trajectories in CSF and plasma in autosomal dominant Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):9982. DOI: 10.1038/s41467-024-52937-8.
- [34] Jung Y, Damoiseaux JS. The potential of blood neurofilament light as a marker of neurodegeneration for Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2024, 147(1): 12-25. DOI: 10.1093/brain/awad267.
- [35] 王刚, 齐金蕾, 刘馨雅, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2024[J]. *诊断学理论与实践*, 2024, 23(3):219-256. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2024.03.001.
- [36] Guo Y, You J, Zhang Y, et al. Plasma proteomic profiles predict future dementia in healthy adults[J]. *Nat Aging*, 2024, 4(2):247-260. DOI: 10.1038/s43587-023-00565-0.
- [37] Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, et al. Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Across the Alzheimer Disease Continuum[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(12): 1471-1483. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.3671.
- [38] Pereira JB, 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. DOI: 10.1093/brain/awab223.
- [39] Finnema SJ, Nabulsi NB, Eid T, et al. Imaging synaptic density in the living human brain[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(348):348ra96. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6667.
- [40] He K, Li B, Wang J, et al. APOE $\epsilon 4$ is associated with decreased synaptic density in cognitively impaired participants[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(5): 3157-3166. DOI: 10.1002/alz.13775.
- [41] Wang X, Zhang X, Liu J, et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2 A in serum is an ideal biomarker for early diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 82. DOI: 10.1186/s13195-024-01440-9.
- [42] Janelidze S, Palmqvist S, Leuzy A, et al. Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma A β 42/A β 40 and p-tau[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(2):283-293. DOI: 10.1002/alz.12395.
- [43] Janelidze S, Barthélemy NR, Salvadó G, et al. Plasma Phosphorylated Tau 217 and A β 42/40 to Predict Early Brain A β Accumulation in People Without Cognitive Impairment[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(9): 947-957. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.2619.
- [44] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 614-629. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- [45] Pais MV, Forlenza OV, Diniz BS. 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. DOI: 10.3233/ADR-230029.
- [46] Kuhle J, Barro C, Andreasson U, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(10): 1655-1661. DOI: 10.1515/cclm-2015-1195.
- [47] Chang L, Rissin DM, Fournier DR, et al. Single molecule enzyme-linked immunosorbent assays: theoretical considerations[J]. *J Immunol Methods*, 2012, 378(1-2): 102-115. DOI: 10.1016/j.jim.2012.02.011.
- [48] Farka Z, Mickert MJ, Pastucha M, et al. Advances in Optical Single-Molecule Detection: En Route to Supersensitive Bioaffinity Assays[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(27):10746-10773. DOI: 10.1002/anie.201913924.
- [49] He H, Wu C, Saqib M, et al. Single-molecule fluorescence methods for protein biomarker analysis[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2023, 415(18): 3655-3669. DOI: 10.1007/s00216-022-04502-9.
- [50] Tsurusawa N, Chang J, Namba M, et al. Modified ELISA for Ultrasensitive Diagnosis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21):5197. DOI: 10.3390/jcm10215197.
- [51] 武均宜, 袁慧. 单分子免疫检测技术在疾病诊疗中的应用与研究进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(9):1248-1253. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20241012-00553.
- [52] Huber H, Montoliu-Gaya L, Brum WS, et al. A minimally invasive dried blood spot biomarker test for the detection of Alzheimer's disease pathology[J]. *Nat Med*, 2026, 32(2): 599-608. DOI: 10.1038/s41591-025-04080-0.
- [53] Huber H, Blennow K, Zetterberg H, et al. Biomarkers of Alzheimer's disease and neurodegeneration in dried blood spots-A new collection method for remote settings [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(4): 2340-2352. DOI: 10.1002/alz.13697.
- [54] Kim K, Lee CH, Park CB. Chemical sensing platforms for detecting trace-level Alzheimer's core biomarkers[J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(15): 5446-5472. DOI: 10.1039/d0cs00107d.
- [55] Pannee J, Törnqvist U, Westerlund A, et al. The amyloid- β degradation pattern in plasma-a possible tool for clinical trials in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 573: 7-12. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.04.041.
- [56] Ovod V, Ramsey KN, Mawuenyega KG, et al. Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(8):841-849. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.06.2266.
- [57] Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 249-254. DOI: 10.1038/nature25456.
- [58] Keshavan A, Pannee J, Karikari TK, et al. Population-based blood screening for preclinical Alzheimer's disease in a British birth cohort at age 70[J]. *Brain*, 2021, 144(2): 434-449. DOI: 10.1093/brain/awaa403.
- [59] Montoliu-Gaya L, Salvadó G, Theriault J, et al. Plasma tau biomarkers for biological staging of Alzheimer's disease [J]. *Nat Aging*, 2025, 5(11): 2297-2308. DOI: 10.1038/s43587-025-00951-w.
- [60] Chen Y, Zeng X, Olvera-Rojas M, et al. Streamlined resource-efficient plasma amyloid-beta mass spectrometry assay has improved biomarker performance in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2026, 17(1): 1673. DOI: 10.1038/s41467-026-68372-w.
- [61] Alishahi F, Beam CR, Gatz M, et al. High precision and cost-effective multiplex quantification of amyloid- β 40, amyloid- β 42, p181Tau, p217Tau, neurofilament light chain, and glial fibrillary acidic protein from plasma and serum[J]. *J Alzheimers Dis*, 2025, 106(2): 739-755. DOI: 10.1177/13872877251340999.

