

阿尔茨海默病诊断规范共识

中国微循环学会神经变性病专业委员会

【摘要】 随着人口老龄化的加剧,阿尔茨海默病给全球公共卫生系统带来沉重负担。近年阿尔茨海默病发病机制、诊断方法、疾病修饰治疗等方面取得重大进展,同时对临床提出新的方向和挑战,亟待制定符合当前临床诊断与治疗的标准化方案。通过深度检索阿尔茨海默病相关文献,包括 Meta 分析和系统综述、随机对照试验、队列研究等,采用改编版证据质量和推荐分级的评估、制定与评价方法对推荐等级和证据级别进行分级,撰写《阿尔茨海默病诊断规范共识》,整合神经心理评估、神经影像学、生物学标志物等多模态技术的应用要点,兼顾临床实用性与前沿研究证据,为阿尔茨海默病的规范化诊断提出工作框架和专家推荐建议。

【关键词】 阿尔茨海默病; 诊疗指南; 心理学试验; 血浆; 脑脊髓液; 淀粉样 β 肽类; tau 蛋白质类; 正电子发射断层显像术; 脑电描记术; 基因检测

【中图分类号】 R741

Consensus on diagnostic criteria for Alzheimer's disease

Congress of Neuro-Degenerative Diseases Committee of Chinese Society of Microcirculation

Corresponding authors: LI Yan-feng (Email: liyanfeng@pumch.cn); JI Yong (Email: jiyongusa@126.com)

【Abstract】 With the escalating global aging population, Alzheimer's disease (AD) has imposed social and economic burden on public health systems worldwide. In recent years, significant advancements have been achieved in understanding the pathogenesis, diagnostic methods, and disease-modifying therapy (DMT), which simultaneously present new directions and challenges for clinical practice. Therefore, there is an urgent need to develop standardized protocols aligned with current clinical diagnosis and treatment requirements. By comprehensively searching Alzheimer's disease - related literatures, including Meta - analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, and cohort studies, we adopted modified Grades of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) system to grade the quality of evidence and strength of recommendations, the "Consensus on diagnostic criteria for Alzheimer's disease" has been compiled, integrating key application points of integrating multimodal techniques such as neuropsychological assessment, neuroimaging and biomarkers, while balancing clinical applicability with cutting-edge evidence, to propose a practical framework and expert recommendations for the standardized diagnosis of Alzheimer's disease.

【Key words】 Alzheimer disease; Diagnostic and treatment guideline; Psychological tests; Plasma; Cerebrospinal fluid; Amyloid beta - peptides; Tau proteins; Positron - emission tomography; Electroencephalography; Genetic testing

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82501455), Major Science and Technology Special Projects and Engineering of Tianjin (No. 24ZXGQSY00070), Tianjin Natural Science Foundation (No. 25JCLMJC00070), Tianjin Municipal Education Commission Scientific Research Program (No. 2024ZD060, 2023KJ060), Tianjin Health Research Project (No. TJWJ2023QN060), and Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-3-014B).

Conflicts of interest: none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2026.02.003

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 82501455); 天津市科技重大专项与工程(项目编号: 24ZXGQSY00070); 天津市自然科学基金资助项目(项目编号: 25JCLMJC00070); 天津市教委科研计划项目(项目编号: 2024ZD060); 天津市教委科研计划项目(项目编号: 2023KJ060); 天津市卫生健康科技项目(项目编号: TJWJ2023QN060); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(项目编号: TJYXZDXK-3-014B)

通讯作者: 李延峰, 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科, Email: liyanfeng@pumch.cn;
纪勇, 300350 天津市环湖医院神经内科, Email: jiyongusa@126.com

阿尔茨海默病(AD)是一种以认知功能障碍、精神行为异常、社会功能和日常生活活动能力(ADL)下降为主要临床表现,以 β -淀粉样蛋白(A β)沉积和tau蛋白过度磷酸化为主要病理学特征的神经系统变性疾病。随着全球老龄化进程的加剧,阿尔茨海默病成为全球性重大公共卫生挑战。来自国际阿尔茨海默病协会(ADI)的数据显示,截至2019年全球约有5500万例痴呆患者,预计截至2050年痴呆病例数将达1.39亿例^[1]。《中国阿尔茨海默病报告2025》^[2]指出,我国阿尔茨海默病发病率和患病率呈逐年增长趋势,疾病负担远超全球平均水平。我国 ≥ 65 岁人群中痴呆患病率达9.1%,阿尔茨海默病达6.0%,且阿尔茨海默病患病率存在年龄依赖性和地域差异,女性高于男性、农村高于城市^[3]。随着对发病机制研究的不断深入,阿尔茨海默病诊断与治疗方法也在持续更新。抗A β 单克隆抗体药物仑卡奈单抗(Lecanemab)和多奈单抗(Donanemab)在国内相继获得批准,标志着疾病修饰治疗(DMT)在阿尔茨海默病治疗领域取得重大突破。这对阿尔茨海默病的临床诊断提出新的要求,需迈向精准诊断。临床最初采用PET和脑脊液标志物进行诊断,受限于PET检查费用昂贵、腰椎穿刺有创等因素,临床难以普及;血液标志物因微创、便捷和适宜大规模应用,推荐用于阿尔茨海默病的辅助诊断与疾病筛查。层出不穷的临床诊断方法和治疗方案给临床工作提出新的方向和挑战,亟待制定符合当前临床诊疗需求的规范方案,这将有力推动我国阿尔茨海默病的标准化诊疗模式。在此背景下,中国微循环学会神经变性病专业委员会发起并制定《阿尔茨海默病诊断规范共识》(以下简称共识),经3次专家会议讨论形成初步草案,又经两轮细致修订,提交至专家委员会审阅和讨论,再经两轮精细修改,最终形成23条推荐意见。共识旨在规范我国阿尔茨海默病的临床诊断模式,为精准诊断、早期干预和疾病管理提供参考。

一、病史采集与体格检查

1. 病史采集 病史包括现病史、既往史、家族史、个人史(职业、受教育程度、输血和冶游史)等。病史采集过程中一方面需询问患者,另一方面应重视获取知情者的信息。现病史的采集应询问认知功能障碍的发病时间、发病形式、具体表现、进展方式(全面了解各认知域损害)、诊断与治疗经过、转归;评估认知功能障碍对社会功能、日常生活活动

能力、自理能力的影响;记录是否伴精神行为异常和人格改变及其具体表现(如焦虑、抑郁等情感障碍症状,幻觉、妄想等精神病症状等),精神行为异常与认知功能障碍的发生顺序;追问可能的诱因或诱发事件;记录是否伴肢体功能障碍或其他系统疾病症状与体征。既往史的采集应注意询问可能导致痴呆的疾病或诱因,如脑血管病、原发性帕金森病和帕金森综合征、正常压力脑积水、颅脑创伤、脑炎、癫痫、长期腹泻或营养不良(维生素B₁或B₁₂缺乏)、甲状腺功能障碍、肝肾功能障碍、酗酒、一氧化碳中毒、药物滥用、血管事件危险因素(如高血压、糖尿病等)、抑郁和睡眠障碍等。根据现病史和既往史可初步诊断痴呆以及初步判定痴呆病因。

2. 体格检查 体格检查包括一般体格检查和神经系统检查,详细的体格检查有助于鉴别痴呆病因。一般体格检查包括体温、心率、呼吸、血压、面容、皮肤黏膜、头面部、颈部、心脏、肺、肝脏、脾、四肢和关节等。神经系统检查包括意识、高级皮质功能(远近记忆力、理解力、定向力、计算力和判断力等)、脑神经、运动系统(肌容积、肌张力、肌力、不自主运动、共济运动、步态)、感觉系统(浅感觉、深感觉、复合感觉)、反射(浅反射、深反射、病理反射)和脑膜刺激征等。除高级认知功能障碍外,阿尔茨海默病痴呆(混合型)常伴其他神经系统症状与体征,应注意有无神经系统局灶性体征(包括中枢性舌面瘫、肢体瘫痪、感觉障碍、腱反射活跃或亢进、病理反射阳性、延髓麻痹、视野缺损等)、锥体外系症状(运动迟缓、肌张力增高、震颤、舞蹈症状等)。

推荐意见:

1. 临床应详细采集病史,除患者本人提供病史外,应获取知情者提供病史信息(专家共识)。

2. 所有患者均应进行一般体格检查和神经系统检查(专家共识)。

二、神经心理评估

神经心理评估分为认知功能、日常和社会活动能力、精神行为三部分,是阿尔茨海默病临床诊断、严重程度分级和疗效评估的核心手段。目前主要采用人工评估、电子化评估和智能化评估等方法。

1. 人工评估 (1) 认知功能评估:①整体认知功能测验量表,包括蒙特利尔认知评价量表(MoCA)和简易智能状态检查量表(MMSE)。MoCA量表用于阿尔茨海默病的早期识别,包括视空间和执行功能、命名、注意力、记忆力、语言、抽象思维、计算力、

定向力共 8 个维度,总评分 30 分,评分与病理学标志物相关,可有效区分轻度阿尔茨海默病与正常老龄化,评分 ≤ 22 分为轻度认知功能障碍、 > 26 分为正常(受教育程度 ≤ 12 年者加 1 分校正)^[4]。MMSE 量表覆盖定向力、记忆力、注意力、计算力、语言 5 个核心认知域,总评分 30 分,易受受教育程度的影响,需采用不同临界值,适用于中至重度阿尔茨海默病的社区筛查,对轻度认知障碍(MCI)不敏感,不推荐作为早期阿尔茨海默病或阿尔茨海默病源性轻度认知障碍的唯一筛查工具^[5]。②快速测验量表,包括画钟测验(CDT)和简易认知评估(Mini-Cog)。CDT 测验可识别轻度认知障碍与阿尔茨海默病,钟面结构混乱、指针错误等异常与内侧颞叶或顶叶损伤相关,可预测轻度认知障碍向阿尔茨海默病转化,对视空间和执行功能损害较敏感,较少受受教育程度的影响,评分 ≤ 2 分提示可能存在显著认知损害,需警惕痴呆的可能^[6-7]。Mini-Cog 量表是简易认知功能筛查工具,包括单词回忆和画钟,用时 3~5 min,受教育程度的影响较小,适用于基层,但对轻微认知功能改变的识别有限,评分 < 3 分提示可能存在认知损害^[8-9]。(2)特定认知域评估:①记忆力,包括 Rey 听觉词汇学习测验(RAVLT)和逻辑记忆测验(LMT)。RAVLT 测验广泛应用于临床,主要用于评估听觉词汇记忆能力,特别是情景记忆能力,在阿尔茨海默病等的早期筛查中具有重要意义^[10]。LMT 测验主要用于评估情景记忆和叙事记忆能力,效度较好,对早期阿尔茨海默病和轻度认知障碍较敏感^[11]。②执行功能和注意力,包括数字广度测验(DST)和词语流畅性测验(VFT)。DST 测验用于评估听觉注意力和工作记忆,应用便捷,适用于阿尔茨海默病和轻度认知障碍的初步筛查^[12]。VFT 测验包括语义流畅性和音位流畅性,语义流畅性与颞叶功能相关,其损害常见于阿尔茨海默病患者;音位流畅性与额叶功能相关,其损害多见于额颞叶痴呆(FTD)或血管性认知损害(VCI)^[13]。③言语功能,主要采用 Boston 命名测验(BNT)。BNT 测验用于评估视觉命名能力,对颞叶损伤较为敏感^[14],可鉴别阿尔茨海默病与其他类型痴呆,但应注意的是,BNT 测验区分阿尔茨海默病与原发进行性失语(PPA)的特异性有限,二者均可出现命名障碍,故应结合情景记忆、言语流畅性等综合评估,避免单独依赖 BNT 测验结果进行鉴别。④视空间能力,主要采用 Rey-Osterrieth 复杂图形测验(ROCF)。

ROCF 测验通过临摹、即时回忆和延迟回忆 3 个阶段评估视空间结构能力和视觉记忆^[15]。延迟回忆能力下降对阿尔茨海默病有较高的鉴别诊断价值,其灵敏度和特异度分别达 73.8% 和 93.8%^[16]。(3)疾病严重程度与分期评估:包括临床痴呆评价量表(CDR)和阿尔茨海默病评价量表-认知分量表(ADAS-Cog)。CDR 量表是阿尔茨海默病分期的“金标准”,基于半结构化访谈评估痴呆严重程度,包括整体评分,覆盖记忆力、定向力、判断与解决问题能力、社会事务能力、家庭与爱好、自理能力共 6 个维度,评分 0 分(认知功能正常)~3 分(重度痴呆),其中 0.50 分表示轻度认知障碍,与阿尔茨海默病病理改变一致,是临床试验的核心指标^[17-18]。ADAS-Cog 量表用于评估核心认知功能,评分越高、认知障碍越严重,其中标准 11 项版本(总评分 70 分)对中至重度认知障碍敏感,对轻度认知障碍的敏感性较差;扩展的 13 项版本(总评分 85 分)增加注意力与执行功能,显著提高对轻度认知障碍的敏感性,成为早期阿尔茨海默病和轻度认知障碍的首选筛查量表^[19-20]。(4)神经精神症状评估:神经精神科问卷(NPI)通过评估 12 类神经精神症状,有效识别阿尔茨海默病常见症状。特定症状与脑代谢和神经炎症相关,严重影响生活质量,推荐常规用于阿尔茨海默病神经精神症状的评估^[21-22]。汉密尔顿抑郁量表(HAMD)为他评量表,用于量化抑郁程度。阿尔茨海默病共病抑郁可加速认知功能下降,需早期干预。鉴别抑郁性假性痴呆或精确评估时,建议在 NPI 问卷基础上增加 HAMD 量表^[23-24]。(5)日常生活能力评估:日常生活活动能力量表(ADL)通过知情者访谈评估患者近 4 周日常生活活动能力,涵盖工具性和基本日常生活活动能力,其损害与阿尔茨海默病病理改变相关,工具性日常生活活动能力轻度损害是临床前期的敏感标志物,可用于疑似或确诊阿尔茨海默病的患者^[25-26]。

2. 电子化评估 电子化评估指通过计算机、平板电脑、智能手机等电子设备经标准化程序实施的神经心理学测验^[27]。核心范畴包括三大类,即计算机化认知测验^[28]、数字化行为记录^[29]、远程评估平台^[30-31]。国外文献报道的测验量表主要分为三类,即经典量表电子化改编,如电子版自我管理老年认知检查(eSAGE,需人工评分)和电子版蒙特利尔认知评价量表(eMoCA),二者均与纸质版等效,可用于阿尔茨海默病和轻度认知障碍的筛查^[32-33];综合评

估量表,如剑桥神经心理自动化成套测验(CANTAB)通过非文字刺激对阿尔茨海默病的不同阶段敏感^[34];电子化认知状态简易筛查量表(CBB)便于纵向监测^[35-38];美国国立卫生研究院工具箱认知成套测验(NIHTB-CB)信度高但对轻度认知障碍不敏感,适合大规模筛查^[39-40];社区居家专用量表,如 iPad 版痴呆认知评估 2(CADi2)具有优异的痴呆鉴别效能^[41],移动端认知筛查(MCS)^[42]和国家老年病学和老年学中心功能评估工具(NCGG-FAT)^[43]均支持远程无监督实施。国内量表更侧重本土化整合,例如,认知障碍评定小程序整合多个量表并自动评分,可提高社区筛查效率^[44];记忆门诊守卫员系统关注执行功能和延迟回忆,适用于门诊快速分诊^[45]。电子化评估具有标准化与测评效率高、敏感性与特异性高、支持纵向监测、可及性强等优势,局限于对老年群体的数字化素养有要求^[28]、部分量表尚未本土化^[7]、数据隐私与安全保障需加强等。

3. 智能化评估 智能化评估是神经心理评估的前沿方向,融合人工智能(AI)、机器学习(ML)和自然语言处理(NLP)等技术,对个体认知行为、语音、书写、步态、眼动等多模态数据实现自动化与精细化分析^[46]。国外报道的智能化认知评估工具包括 Panoramix 严肃游戏、iVitality 在线平台和 CogEvo 测试,分别适用于社区筛查、大规模低成本筛查和轻度认知障碍识别,其中 Panoramix 严肃游戏与传统纸质版量表的相关性良好^[47];iVitality 在线平台可以整合手机 App 与传感器^[48];CogEvo 包含 12 项测试,但任务难度差异可能影响结果^[49]。国内的智能化认知评估工具如特霍芬自我认知筛查工具(TCSA),是国内首个触摸屏两步式认知筛查工具,其两步模型的受试者特征(ROC)曲线下面积分别达 0.937 (95%CI: 0.900 ~ 0.980) 和 0.942 (95%CI: 0.900 ~ 0.980),适用于社区和高危人群筛查^[50];EC-Screen 为纸质版量表的数字化版本,操作简捷,适用于社区和家庭认知功能初筛^[51];北京老年脑健康促进计划(BABRI)涵盖主观认知、总体认知和情景记忆测试,适用于社区和记忆门诊的早期筛查^[52]。此外,天津大学微电子学院围绕眼动行为构建完整的技术体系,该模型对阿尔茨海默病的识别准确率达 83%~86%,为早期筛查提供有力支持^[53-58]。智能化评估具有客观性强、可连续监测等优势^[59-60],但其在临床转化过程中也面临一系列挑战,算法可解释性有待进一步提高^[61]。

推荐意见:

3. 人工评估推荐将 MMSE 量表(张明园修订版)和 MoCA 量表作为阿尔茨海默病的核心筛查工具,并采用 CDR 量表进行疾病分期(Ⅰ级推荐)。

4. 当初步筛查(如 MMSE 或 MoCA 量表)结果与临床不符、需鉴别轻度认知障碍亚型或监测疗效时,建议采用针对特定认知域的工具(如 RAVLT 测验、VFT 测验、BNT 测验),并结合 NPI 问卷进行综合评估(Ⅱ级推荐, A 级证据)。

5. MMSE 量表用于社区初筛, ADAS-Cog 量表用于疗效评估, ADL 量表用于辅助监测(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

6. 在基层或快速筛查场景中,可选择 Mini-Cog 量表、CDT 测验等简便工具(Ⅲ级推荐)。

7. 在可及性允许条件下,社区居家筛查可考虑已验证的电子化工具(如 CADi2 等;Ⅱ级推荐, B 级证据);临床初筛可选择适用于门诊环境的系统(如记忆门诊守卫员等;Ⅱ级推荐, B 级证据)。

8. 深度认知功能评估与长期随访可以在有条件时采用标准化电子测验(如 CBB 量表等;Ⅱ级推荐, B 级证据)。

9. 智能化评估(如基于多模态数据的分析工具)可在技术条件具备时用于辅助早期识别(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

三、实验室检查

阿尔茨海默病的实验室检查旨在通过系统性常规血液检查排除其他可逆性或可治疗的认知功能障碍病因,以及通过脑脊液和血液标志物确认核心病理改变,以实现疾病的早期诊断与治疗^[62]。

1. 常规血液检查 认知功能障碍的病因多样,包括代谢紊乱、感染、中毒、内分泌紊乱、营养缺乏等,部分病因具有可逆性。因此,应对所有首诊的认知功能障碍患者进行系统性常规血液检查^[63],包括全血细胞计数、电解质、肝肾功能、血糖、血脂、叶酸、维生素 B₁₂、甲状腺功能[至少包含促甲状腺激素(TSH)和游离甲状腺素(FT₄);若临床怀疑自身免疫性甲状腺炎,增加抗甲状腺过氧化物酶(TPO)和甲状腺球蛋白(TG)抗体]、梅毒血清学和人类免疫缺陷病毒检测等。

2. 脑脊液标志物检测 脑脊液标志物检测是反映脑组织阿尔茨海默病病理改变的直接手段。脑脊液 Aβ₄₂/Aβ₄₀ 比值降低提示脑组织 Aβ 沉积,磷酸化 tau 蛋白(p-tau)升高反映 tau 蛋白过度磷酸化的

病理过程,总 tau 蛋白(t-tau)升高则提示非特异性神经元损伤。2024 年,美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病协会(NIA-AA)研究框架将脑脊液 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值、p-tau181/ $A\beta_{42}$ 比值和 t-tau/ $A\beta_{42}$ 比值确定为阿尔茨海默病的核心生物学标志物^[64]。除上述核心标志物外,神经丝轻链(NfL)和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)是阿尔茨海默病发生发展的非特异性标志物,其中 NfL 升高可作为神经轴突变性的敏感指标^[65],GFAP 升高则提示反应性星形胶质细胞活化^[66]。(1)脑脊液 $A\beta$ 标志物:脑脊液 $A\beta$ 标志物是阿尔茨海默病的关键诊断标志物。在轻度认知障碍患者中,脑脊液 $A\beta_{42}$ 水平降低识别 $A\beta$ -PET 阳性的灵敏度为 95%、特异度为 90%,曲线下面积为 0.940 (95%CI:0.880~0.970)^[67]。而脑脊液 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值可以有效减少个体间变异,以 $A\beta$ -PET 阳性作为诊断“金标准”时,脑脊液 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值诊断阿尔茨海默病的灵敏度为 97.5%、特异度为 92.5%,曲线下面积为 0.960 (95%CI:0.916~1.000),优于单纯 $A\beta_{42}$,目前更为推荐^[68]。脑脊液 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值异常通常早于 $A\beta$ -PET 阳性,对阿尔茨海默病的临床前期有预测价值^[69]。(2)脑脊液 tau 蛋白标志物:脑脊液 tau 蛋白标志物主要包括 t-tau 和 p-tau。t-tau 是神经元损伤的非特异性标志物,在多种神经系统疾病中均升高^[70];p-tau 反映脑组织 tau 蛋白过度磷酸化的病理过程,用于阿尔茨海默病诊断与疾病进展预测^[71-72]。在不同磷酸化位点中,脑脊液 p-tau217 与神经原纤维缠结(NFTs)和 $A\beta$ 斑块负荷的相关性更强,其鉴别阿尔茨海默病与其他神经系统变性疾病的效能优于 p-tau181 和 p-tau231^[73]。记忆诊所队列研究显示,脑脊液 p-tau217 识别 $A\beta$ -PET 阳性的曲线下面积为 0.950 (95%CI:0.880~1.000),优于 p-tau181 (曲线下面积 0.850, 95%CI:0.700~0.990) 和 p-tau231 (曲线下面积 0.880, 95%CI:0.770~1.000)^[74]。不同磷酸化位点 tau 蛋白升高存在时序差异:p-tau231 出现最早,随后依次为 p-tau217、p-tau181 和 p-tau205^[75]。有研究发现,在 tau-PET 呈阳性前数年,阿尔茨海默病临床前期患者($A\beta$ -PET 阳性但认知正常)脑脊液 p-tau217 和 p-tau181 即已升高,表明脑脊液 p-tau 升高出现在阿尔茨海默病早期 $A\beta$ 病理过程中,并早于神经原纤维缠结的广泛聚集^[76]。以 $A\beta$ -PET 阳性作为诊断“金标准”时,脑脊液 p-tau217% (磷酸化与非磷酸化 tau 比值)的诊断效能最佳(曲线下面积为 0.980, 95%CI:0.970~0.990),优于单纯 p-tau217 (曲

线下面积为 0.950, 95%CI:0.930~0.960);以 tau-PET 阳性作为诊断“金标准”时,脑脊液 p-tau217% 的诊断效能(曲线下面积为 0.960, 95%CI:0.940~0.980)亦优于单纯 p-tau217 (曲线下面积为 0.950, 95%CI:0.930~0.970)^[77-78],故认为,p-tau217% 较单纯 p-tau 的诊断效能更优。tau 蛋白标志物联合 $A\beta$ 标志物可进一步提高诊断准确性。脑脊液 p-tau181/ $A\beta_{42}$ 比值识别 $A\beta$ -PET 阳性的曲线下面积为 0.886~0.943^[79], t-tau/ $A\beta_{42}$ 比值识别 $A\beta$ -PET 阳性的曲线下面积为 0.940~0.950^[80]。因此,脑脊液 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值、p-tau217、p-tau217%、p-tau181/ $A\beta_{42}$ 比值和 t-tau/ $A\beta_{42}$ 比值可以作为阿尔茨海默病的诊断标志物。近年来,源自 tau 蛋白微管结合区(MTBR)的不溶性 tau 片段(如 MTBR-tau243)受到广泛关注,其在脑脊液的表达水平与 tau-PET 和认知功能高度相关,提示可以作为阿尔茨海默病 tau 蛋白病理改变的生物学标志物^[81],在 tau-PET 阳性患者中预测疾病进展^[82]。2024 年,MTBR-tau243 被纳入 NIA-AA 研究框架,作为代表不溶性 tau 聚集体(“T”)的生物学标志物^[64],但常规应用于临床尚待更多研究。(3)脑脊液其他标志物:脑脊液 NfL 是反映神经轴突损伤的高敏感标志物,其区分阿尔茨海默病与认知正常的合并效应值为 2.350 (95%CI:1.900~2.910, $P < 0.0001$),但缺乏疾病特异性,故不推荐单独用于阿尔茨海默病的诊断^[83-84]。脑脊液 GFAP 升高反映星形胶质细胞活化,其区分 $A\beta$ -PET 阳性与阴性的曲线下面积为 0.750 (95%CI:0.690~0.820),而以脑脊液 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值作为诊断“金标准”时,脑脊液 GFAP 区分 $A\beta$ 阳性轻度认知障碍与认知正常的曲线下面积为 0.730 (95%CI:0.590~0.880)、区分痴呆与认知正常的曲线下面积为 0.740 (95%CI:0.610~0.870)、区分 $A\beta$ 阴性与 $A\beta$ 阳性轻度认知障碍的曲线下面积为 0.650 (95%CI:0.530~0.770)^[85],故脑脊液 GFAP 单独诊断阿尔茨海默病的效能有限,且缺乏疾病特异性,不推荐单独用于阿尔茨海默病的诊断。

3. 血液标志物检测 血液标志物检测具有无创、便捷、可重复的优势,在阿尔茨海默病早期筛查、诊断与治疗效果监测中的价值日益突显。随着检测技术的发展,部分血液标志物的诊断准确性已接近脑脊液标志物,具备临床应用条件^[86]。(1)血液 $A\beta$ 标志物:血浆 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值是识别脑组织 $A\beta$ 病理改变的重要指标。与 $A\beta$ -PET 阴性患者相比, $A\beta$ -PET 阳性患者血浆 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值降

低,一项纳入 16 项研究的 Meta 分析表明血浆 $A\beta_{40}$ 的合并标准化均数差 (SMD) 为 0.760 (95%CI: 0.610 ~ 2.140, $P = 0.280$), 血浆 $A\beta_{42}$ 的合并 SMD 为 -0.600 (95%CI: -0.800 ~ -0.410, $P < 0.0001$), 血浆 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值的合并 SMD 为 -1.440 (95%CI: -2.170 ~ -0.720, $P < 0.0001$), 表明血浆 $A\beta_{40}$ 可能无法区分 $A\beta$ -PET 阳性与阴性, 血浆 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值则可作为独立的生物学标志物识别 $A\beta$ -PET 状态^[87]。一项基于质谱法检测 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值的研究结果显示, $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值识别 $A\beta$ -PET 阳性的曲线下面积为 0.860 (95%CI: 0.820 ~ 0.900), 联合年龄和 *APOE* 基因可提高诊断效能, 曲线下面积为 0.900 (95%CI: 0.820 ~ 0.900)^[88]。另一项研究整合基于质谱法的 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值、*APOE* 基因和年龄, 获得淀粉样蛋白概率评分 (APS), 可较好区分认知功能障碍患者中 $A\beta$ -PET 阳性与阴性个体, 曲线下面积为 0.86 ~ 0.89^[89]。血浆 $A\beta$ 变化通常早于 $A\beta$ -PET, 基线 $A\beta$ -PET 阴性、血浆 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值阳性 (< 0.1218) 患者进展为 $A\beta$ -PET 阳性的风险较 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值阴性患者增加约 15 倍^[90]。因此, $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值可预测阿尔茨海默病病理进展。应注意不同检测方法间的效能差异, 一项针对 8 种血浆 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值的头对头研究显示, 以脑脊液 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值作为诊断“金标准”时, 基于质谱法的 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值的诊断效能显著优于多数免疫测定方法 (曲线下面积 0.690 ~ 0.780, $P < 0.05$)^[91]。(2) 血液 tau 蛋白标志物: 血浆 p-tau 是诊断阿尔茨海默病的重要血液标志物。2024 年, NIA-AA 研究框架将血浆 p-tau217、p-tau181、p-tau231、MTBR-tau243 及其他 p-tau 形式 (如 p-tau205) 和非磷酸化中间结构域 tau 片段纳入生物学标志物诊断框架, 其中 p-tau217 和 p-tau217% 可以用于诊断阿尔茨海默病^[64]。血浆 p-tau181、p-tau217 和 p-tau231 是研究最广泛的可溶性 tau 蛋白标志物, 其在轻度认知障碍和阿尔茨海默病源性痴呆患者中显著升高^[92], 可有效鉴别阿尔茨海默病与其他神经系统变性疾病, 并预测轻度认知障碍进展为阿尔茨海默病源性痴呆的风险^[93-94]; 不同血浆 p-tau 亚型的升高具有时序特征: p-tau231、p-tau217 和 p-tau181 在疾病早期即升高, 与 $A\beta$ 病理改变时间相近; 而 p-tau205 和 MTBR-tau243 则在疾病后期接近 tau-PET 阳性时方开始升高^[95-98]。相较于其他 p-tau 亚型, 血浆 p-tau217 是最具潜力的阿尔茨海默病诊断血液标志物, 其识别 $A\beta$ -PET 阳性的曲线下面积为 0.910 ~ 0.960, 识别 tau-PET 阳性为

0.940 ~ 0.970^[99-100]。此外, p-tau217 在识别脑脊液 $A\beta$ 阳性 (曲线下面积为 0.890 ~ 0.910)、区分轻度认知障碍与认知正常 (曲线下面积为 0.910)、预测轻度认知障碍进展为痴呆 (曲线下面积为 0.880 ~ 0.890) 方面均具有较好的诊断效能^[101]。研究表明, 在阿尔茨海默病临床前期, 血浆 p-tau217 升高, 但 tau-PET 阴性, 提示其可以作为早期阿尔茨海默病的病理标志物^[102]。此外, 血浆 p-tau217% 水平和 p-tau217/ $A\beta_{42}$ 比值识别 $A\beta$ -PET 阳性的曲线下面积为 0.940 ~ 0.980^[103-104]。因此, p-tau217、p-tau217% 和 p-tau217/ $A\beta_{42}$ 比值可用于诊断阿尔茨海默病。血浆 p-tau181 在阿尔茨海默病诊断及预测轻度认知障碍进展为阿尔茨海默病中有重要价值^[94], 鉴别阿尔茨海默病与其他神经系统变性疾病的曲线下面积为 0.819 ~ 1.000, 识别 $A\beta$ -PET 阳性的曲线下面积为 0.761 ~ 0.881, 识别 tau-PET 阳性为 0.831 ~ 0.931^[105-107]。此外, 血浆 p-tau231 是近年备受关注的阿尔茨海默病诊断血液标志物, 在区分阿尔茨海默病与 $A\beta$ 阴性认知正常老年人 (曲线下面积 0.920 ~ 0.940) 以及鉴别阿尔茨海默病与其他神经系统变性疾病 (曲线下面积为 0.930) 方面的诊断性能优越^[108]。国内一项大型队列研究显示, p-tau231 鉴别遗忘型轻度认知障碍与阿尔茨海默病的曲线下面积为 0.930, 其区分阿尔茨海默病与其他神经系统变性疾病的曲线下面积为 0.740 ~ 0.820^[109]。此外, p-tau231 在认知未受损人群中识别 $A\beta$ -PET 阳性的曲线下面积为 0.877 (95%CI: 0.784 ~ 0.940)、认知功能障碍患者为 0.752 (95%CI: 0.654 ~ 0.877), 其在认知未受损人群与认知功能障碍人群中识别 tau-PET 阳性的曲线下面积分别为 0.751 (95%CI: 0.662 ~ 0.831) 和 0.802 (95%CI: 0.689 ~ 0.915)^[110]。血浆 MTBR-tau243 水平作为反映脑组织不溶性 tau 聚集体的新型标志物, 在轻度认知障碍阶段已显著升高, 与脑脊液 MTBR-tau243 水平高度相关^[95]。与其他 tau 蛋白标志物 (p-tau217% 以及 p-tau205%) 相比较, 血浆 MTBR-tau243 与阿尔茨海默病 tau 蛋白病理改变的相关性更强, 在不同 Braak 分期识别 tau-PET 阳性的诊断效能更优: 全脑区域 (Braak I ~ VI 期) 曲线下面积为 0.920, 早期区域 (Braak I ~ II 期) 为 0.870, 中间区域 (Braak III ~ IV 期) 为 0.930, 晚期区域 (Braak V ~ VI 期) 0.950^[95]。提示血浆 MTBR-tau243 可以作为评估阿尔茨海默病 tau 蛋白病理改变的潜在血液标志物, 但是目前尚处于研究阶段。(3) 血液其他标

志物:血浆 NfL 升高作为反映神经轴突损伤的敏感指标,在阿尔茨海默病患者中显著升高,可有效预测认知功能减退和脑萎缩,适用于病程监测^[111-113],但其升高亦见于多种神经系统变性疾病,缺乏特异性,不推荐作为独立诊断标志物^[114-115]。血浆 GFAP 升高可反映星形胶质细胞活化,其识别 A β -PET 阳性的效能优于脑脊液 GFAP(血浆曲线下面积为 0.690~0.860、脑脊液为 0.590~0.760),且仅在 A β 病理改变的患者中与 tau 蛋白病理改变呈正相关关系^[85]。血浆 GFAP 升高可能发生于临床症状出现前数年,具有一定的早期提示意义^[116]。但 GFAP 特异性较低,在脑血管病等多种神经系统疾病中均可升高^[117],故不推荐单独用于诊断阿尔茨海默病。(4)临床应用注意事项:血液标志物检测简便、无创,在阿尔茨海默病风险评估、早期诊断、疾病进展预测和疗效监测中具有潜在价值。然而,血液标志物对检测精度要求高,同时受代谢性和系统性疾病的影响,不同检测方法的准确性存在显著差异,建议应用经过多中心临床试验验证、性能可靠的检测平台和方法。2025 年国际阿尔茨海默病协会建议,灵敏度 $\geq 90\%$ 且特异度 $\geq 75\%$ 的血液标志物检测可作为分诊检测;对于因客观认知功能障碍而接受记忆障碍专科治疗的患者,灵敏度和特异度 $\geq 90\%$ 的血液标志物检测可替代 A β -PET 或脑脊液标志物检测;同时指出,以下临床情况不适宜进行血液标志物检测或应谨慎解释检测结果:有明显的可改变或短暂性状况;预期生存期有限;存在可能影响中枢神经系统的疾病如脑囊虫病、人类免疫缺陷综合征(AIDS)、化疗或放疗史、慢性脑损伤等;存在可能影响特定血液标志物的疾病如急性脑损伤、严重慢性肾病、肌萎缩侧索硬化(ALS)等;服用某些可能影响特定血液标志物的药物如脑啡肽酶抑制剂、破坏血脑屏障药物等^[118]。特别注意的是,应将血液标志物检测作为阿尔茨海默病全面诊断与治疗的一部分,由专业医师在临床背景下开具检测并解读结果^[118]。

推荐意见:

10. 建议所有首诊的认知功能障碍患者完善常规血液检查以排除其他病因(专家共识)。

11. 脑脊液 A β_{42} /A β_{40} 比值、p-tau217、p-tau181/A β_{42} 比值和 t-tau/A β_{42} 比值可用于诊断阿尔茨海默病(I 级推荐, A 级证据)。

12. 高准确度检测的血浆 p-tau217、p-tau217/A β_{42} 比值和 A β_{42} /A β_{40} 比值可用于阿尔茨海默病的

诊断(II 级推荐, B 级证据)。

13. NfL 和 GFAP(脑脊液和血浆)对阿尔茨海默病的诊断特异性不足,不能单独用于诊断,可用于预测疾病进展(I 级推荐, A 级证据)。

14. 对于因客观认知功能障碍而接受记忆障碍专科治疗的患者,灵敏度和特异度 $\geq 90\%$ 的血液标志物检测可替代 A β -PET 或脑脊液标志物检测(专家共识)。

15. 生物学标志物检测应作为全面临床评估的一部分,由经验丰富的临床医师结合病史、体格检查和神经心理评估结果开具检测并解读结果(专家共识)。

16. 推荐应用经过多中心临床试验验证、性能可靠的检测平台和方法(专家共识)。

四、影像学检查

影像学检查是阿尔茨海默病诊断链条中的重要一环,包括反映血管性脑损伤等潜在共病理特征的结构影像(CT、MRI)和功能影像、反映核心病理特征的 A β -PET 和 tau-PET、反映神经变性的¹⁸F-FDG PET 等。

1. 结构影像学检查 尽管 MRI 是更优选的影像学方法,但 CT 在临床诊断与治疗中的可及性、快速筛查和排除诊断方面具有不可或缺的作用,是存在 MRI 禁忌证患者的首选替代方法。结构 MRI(sMRI)可精确显示阿尔茨海默病特征性脑萎缩模式,为诊断提供关键影像学证据,同时还可显示潜在的共病理改变如血管性脑损伤[皮质下小梗死(SSi)、腔隙性梗死(LACI)、脑白质高信号(WMH)、血管周围间隙(PVS)、脑微出血(CMBs)、大脑皮质表面铁沉积等],也可为区分阿尔茨海默病与其他痴呆提供线索(表 1)。尤其在疾病修饰治疗时代,FLAIR 成像、磁敏感加权成像(SWI)/梯度回波序列(GRE)对疾病修饰治疗前筛查和决策、治疗过程安全性评估至关重要。SWI/T₂*GRE 是一种敏感显示血液成分、非血红素和钙化的成像技术,可评估脑微出血、大脑皮质表面铁沉积等。研究显示,约 25% 阿尔茨海默病患者存在脑微出血灶,显著高于健康老年人^[119],通常分布于脑叶和皮质-皮质下结构,与潜在脑淀粉样血管病(CAA)相关。随着仑卡奈单抗和多奈单抗等抗 A β 单抗药物药物的陆续批准上市,需重视药物相关不良反应,亦称为淀粉样蛋白相关影像异常(ARIA)^[120],表现为血管源性水肿和脑微出血。SWI/T₂*GRE 用于用药前风险评

表 1 结构影像学检查的应用

Table 1. The application of structural imaging examinations

检查方法	具体技术	首要用途	关键评估指标
CT	CT 平扫,必要时行冠状位 CT 三维重建以更好地辅助观察海马	(1)排除性诊断:快速排除阿尔茨海默病样颅内病变(如脑肿瘤、脑出血、脑积水) (2)初步筛查:无法行 MRI 检查时,作为替代方案观察明显的脑萎缩和脑血管病	(1)排除其他病变:如脑肿瘤、慢性硬膜下血肿、脑积水、大面积脑梗死等 (2)评估脑萎缩:①全局性脑萎缩,观察脑沟、脑裂是否增宽,脑室是否扩大。②海马萎缩,观察颞角扩大间接判断,但敏感性远低于 MRI (3)评估脑血管病:大面积脑梗死或脑出血后遗征
MRI	(1)核心序列:①3D-T ₂ WI,高分辨率体积测量,用于分析脑结构、计算海马体积。②T ₂ -FLAIR,清晰显示脑脊液、脑白质病变(如脑白质高信号)。③SWI/T ₂ *GRE,敏感检测脑微出血、大脑皮质表面铁沉积 (2)特殊技术:①海马专用扫描(冠状位 MRI 薄层扫描)。②VBM,全自动、定量分析大脑灰质体积	(1)支持性诊断:识别阿尔茨海默病特征性脑萎缩模式,为诊断提供关键影像学证据 (2)鉴别诊断:区分阿尔茨海默病与其他类型痴呆(如额颞叶痴呆、路易体痴呆)或其他颅内病变(如脑肿瘤、脑积水、脑卒中) (3)疾病监测:量化脑萎缩速度,评估疾病进展 (4)治疗安全监测(疾病修饰治疗时代):评估 ARIA 风险	(1)视觉评分量表:①内侧颞叶萎缩视觉评分,评估海马萎缩程度,是阿尔茨海默病的核心指标。②全局皮质萎缩评分,评估全脑皮质萎缩程度。③Fazekas 评分,评估脑白质高信号程度。④计数脑微出血灶 (2)定量测量:①海马体积测量,通过软件自动、精确计算海马体积,较视觉评分更客观。②脑室体积测量,间接反映全脑萎缩程度

SWI, susceptibility-weighted imaging, 磁敏感加权成像; GRE, gradient echo sequence, 梯度回波序列; VBM, voxel-based morphometry, 基于体素的形态学分析; ARIA, amyloid-related imaging abnormalities, 淀粉样蛋白相关影像异常

估和用药后淀粉样蛋白相关影像异常监测,特别是 SWI 具有更高的敏感性及对淀粉样蛋白相关影像异常风险的潜在预测价值,可以更好地识别淀粉样蛋白相关影像异常低风险人群,并用于 T₂*GRE 的补充,作为治疗后随访的基线^[121]。《早期阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识》^[122]建议,治疗前完善 T₂*GRE 或 SWI、T₂-FLAIR 检查以明确脑微出血、大脑皮质表面铁沉积、颅内出血、脑白质病变等情况,接受仑卡奈单抗治疗的患者应在第 5、7 和 14 次静脉滴注前行 MRI 检查,接受多奈单抗治疗的患者应在第 2、3、4 和 7 次静脉滴注前行 MRI 检查。

2. 功能影像学检查 功能影像学技术可以更精准量化脑结构和脑功能信息,对疾病早期脑微结构和脑功能改变具有重要提示意义,为揭示阿尔茨海默病病理改变提供新视角,为早期影像学标志物的发现和疗效评估提供强有力工具,是极具潜力的研究方向。扩散加权成像(DTI)可以清晰显示白质纤维束走行方向、病理改变。研究显示,阿尔茨海默病的白质病变主要发生于认知相关脑区,如胼胝体、穹隆、海马、扣带回、扣带束、钩束、上纵束和下纵束、下额枕束以及整个颞叶、枕叶、顶叶和额叶白质^[123]。fMRI 通过测量血氧水平依赖(BOLD)探究脑区激活,发现阿尔茨海默病患者静息态内侧颞叶、内侧前额叶、后扣带回、楔前叶等脑区功能活动和功能连接降低,与早期 A β 沉积区域相一致^[124]。亦有研究显示,阿尔茨海默病最核心的病理生理学机制是脑默认网络(DMN)的早期破坏,静息态 fMRI 可量化该网络功能连接的减弱。动脉自旋标记

(ASL)研究结果显示,阿尔茨海默病关键脑区(如海马、楔前叶、后扣带回皮质以及颞顶叶)血流量显著降低,与认知功能下降、记忆力减退以及执行功能障碍相关,对疾病严重程度和疾病进展具有预测作用^[125-126];阿尔茨海默病患者脑低灌注模式与其他类型痴呆和正常衰老不同,阿尔茨海默病患者较正常老年人表现出多个脑区的低灌注,尤其是后扣带回低灌注,与额颞叶痴呆、路易体痴呆的脑低灌注模式亦不同^[127-128]。

3. 分子影像学检查 A β -PET 和 tau-PET 可以直接显示阿尔茨海默病病理改变,二者共同构成 ATN 生物学标志物诊断框架中“A/T”两大核心影像学标志物。2024 年,国际阿尔茨海默病协会工作组发布的《阿尔茨海默病诊断与分期修订标准》^[64]指出,任意“核心 1”生物学标志物异常(A β 阳性)即可建立阿尔茨海默病生物学诊断;“核心 2”生物学标志物(tau-PET)则提供分期与预后信息,并在症状归因上提升诊断可信度。(1)A β -PET:用于在体识别大脑皮质神经突触周围 A β 斑块,根据阿尔茨海默病协会(AA)联合美国核医学与分子影像学会(SNMMI)确定 A β -PET 适用于,①疑似阿尔茨海默病病理改变,出现轻度认知障碍或者痴呆典型或不典型症状,不限年龄。②评估是否接受抗 A β 单克隆抗体药物治疗,监测疗效。③脑脊液标志物状态可疑,待明确。④告知轻度认知障碍患者预后。可能适用于,①伴高阿尔茨海默病风险(年龄、基因、家族史)的主观认知下降(SCD)患者。②疑似阿尔茨海默病病理改变,确认痴呆患者预后。(2)¹¹C-PIB PET:于 2004 年

首次用于人体显像,目前临床应用最为广泛^[129],但是由于放射性核素的物理半衰期仅为 20.30 min,仅可以在具备加速器的医疗机构开展¹¹C-PIB PET 显像,进一步限制其临床应用。目前临床广泛应用的示踪剂主要包括¹⁸F-Florbetapir (AV 45, Amyvid®, 2012 年)、¹⁸F-Flutemetamol (Vizamyl™, 2013 年)以及¹⁸F-Florbetaben (AV 1, Neuraceq®, 2014 年)^[130],其中¹⁸F-Florbetaben 是国内首个获批的 A β -PET 示踪剂。结果判读以受训阅片者的视觉阅片为核心,建议辅以标准化摄取比值(SUVr)和 Centiloid (CL) 标准化量化以提高跨中心可比性^[131]。阅片前应先判断图像质量;阅片时从横断面开始,判断小脑摄取后依次观察颞叶、枕叶、额叶至顶叶;如遇疑难病例,再通过冠状位和矢状位判断。典型 A β -PET 阳性表现为灰质摄取增高导致的灰白质摄取对比减弱。应注意的是,脑白质溢出、脑萎缩、脑淀粉样血管变性和路易体痴呆等可导致假阳性结果或阅片困难,须结合临床、神经心理测验与其他生物学标志物综合判读。(3) tau-PET: tau 蛋白聚集程度是阿尔茨海默病严重程度的独立预测因素^[132], tau-PET 在体评估神经原纤维缠结的分布和负荷。典型阿尔茨海默病的 tau-PET 主要遵循 Braak 分期,即内嗅皮质 (Braak I ~ II 期)-边缘叶 (Braak III ~ IV 期)-新皮质 (Braak V ~ VI 期)的级联扩展模式^[133]。第一代示踪剂¹⁸F-AV1451 (亦称为¹⁸F-Flortaucipir/Tauvid™) 已经获得美国食品与药品管理局 (FDA) 批准用于评估可疑阿尔茨海默病的成年认知功能障碍患者的神经原纤维缠结密度和分布;而第二代示踪剂 (如¹⁸F-Florbetapir, ¹⁸F-PI-2620, ¹⁸F-MK6240 等) 在减少脱靶结合方面则优势明显并在多个国家和地区开展临床试验。tau-PET 的阅片步骤与 A β -PET 基本一致,典型表现为根据上述路径逐步蔓延的阳性显像,可根据各 Braak 分期的 SUVr 辅助判断。目前已有基于 CL 方法建立的 CenTauR 研究^[134],但并未在辅助阅片上广泛应用。值得注意的是,阿尔茨海默病并非唯一存在 tau 蛋白异常聚集的疾病,故判读结果时不能给出直接诊断阿尔茨海默病的结论。

推荐意见:

17. 头部 MRI 是阿尔茨海默病诊断与鉴别诊断的常规检查,推荐用于疾病诊断、病情随访、预后判断以及疾病修饰治疗过程中的风险评估 (I 级推荐, A 级证据)。

18. 功能影像学技术可作为临床早期诊断阿尔

茨海默病及预测疾病进展的辅助工具,但不作为常规检查 (II 级推荐, B 级证据)。

19. A β -PET 可用于阿尔茨海默病诊断和痴呆进展预测,用于抗 A β 单克隆抗体药物治疗启动、疗效监测和终止决定; tau-PET 可用于辅助评估阿尔茨海默病严重程度,并进行生物学期分 (I 级推荐, A 级证据)。

20. 在无法开展病理、体液或分子影像学 (PET) 标志物检测时,通过神经心理学和影像学特征等,排除其他可能导致痴呆的病因 (如帕金森病、脑血管病、路易体病、自身免疫性脑病等),对于符合阿尔茨海默病神经心理学和影像学特征的认知功能障碍患者,可以从临床层面诊断为阿尔茨海默病 (专家共识)。

五、其他检查方法

1. 脑电图 脑电图 (EEG) 作为一种无创、经济、高时间分辨率的神经电生理技术,在阿尔茨海默病的诊断与治疗中具有重要价值。静息态脑电图可以动态反映阿尔茨海默病患者大脑皮质兴奋性、同步性以及脑网络效率变化,其特征包括 α 峰值频率减慢、 θ 和 δ 慢波活动增强,与认知功能减退密切相关^[135-137]。脑电图适用于阿尔茨海默病早期筛查与辅助诊断, α 节律频率减慢和功率下降是敏感指标,多参数分析 (如 θ/β 功率比值、复杂度、相干性) 可以提高诊断准确性^[138-141]。疗效评估方面,脑电图对药物干预和非药物干预敏感,可以监测 θ 波下降、 α/θ 功率比值等客观标志物变化^[140,142]。此外,脑电图还可用于阿尔茨海默病患者分层,在临床试验中辅助筛选高危人群,优化资源分配。研究显示,脑电图与人工智能结合可以为阿尔茨海默病与额颞叶痴呆的鉴别诊断提供证据^[143]。

2. 基因检测 遗传因素在认知功能障碍疾病中发挥重要作用,在具有阳性家族史或早发型阿尔茨海默病患者中检测到相关致病基因具有重要意义。目前已确定定位于第 1、14 和 21 号染色体的 *PSEN2*、*PSEN1* 以及 *APP* 基因是早发型家族性阿尔茨海默病的致病基因,*PSEN1* 基因变异占 75% ~ 80%、*APP* 基因变异占 15% ~ 20%、*PSEN2* 基因变异 < 5%^[144]。位于第 19 号染色体的 *APOE* $\epsilon 4$ 基因是散发性阿尔茨海默病最明确的遗传风险因素, $\epsilon 4$ 等位基因以剂量依赖性显著增加阿尔茨海默病风险, $\epsilon 2$ 等位基因则具有保护效应^[145]。在阿尔茨海默病临床前期和早期,*APOE* $\epsilon 4$ 基因在疾病风险预测、辅

助早期诊断与疾病进展评估方面具有重要价值。研究显示,*APOE ε4* 基因检测联合血液标志物(如 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值、p-tau217 等)可以显著提高早期病理识别的精准度,并有效预测轻度认知障碍进展为阿尔茨海默病的风险。国家卫生健康委办公厅发布的《成人健康体检项目推荐指引(2025 年版)》(https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100068/202511/4feab6de63e44cb9fd4ac8f579ca279.shtml?xueqiu_comment_id=383588698&xueqiu_status_id=359823199)推荐,*APOE* 基因检测在认知功能障碍筛查中被列为“优先推荐”的分子检测项目。此外,淀粉样蛋白相关影像异常作为抗 $A\beta$ 单克隆抗体药物治疗最常见的不良反应,其危险因素之一是携带的 *APOE ε4* 等位基因数量,纯合子携带者发生淀粉样蛋白相关影像异常的风险显著高于杂合子携带或未携带者,建议抗 $A\beta$ 单克隆抗体药物治疗前应进行 *APOE* 基因型检测^[146],并密切监测用药期间可能出现的淀粉样蛋白相关影像异常等不良反应。应注意的是,对痴呆患者不加选择地进行基因检测,阳性率低、费用高,而对于有明确家族史、早发型和特殊临床表型患者,根据临床表型筛查候选基因有助于提高检出率。靶向第二代测序具有高通量、高准确率、高阳性率等特点,已逐渐应用于临床。候选基因检测阴性者可以根据个体情况考虑全基因组测序(WGS)或全外显子组测序(WES)。

推荐意见:

21. 对于有明确痴呆家族史、早发型阿尔茨海默病及特殊临床表型的痴呆患者,应进行基因检测以协助诊断(Ⅰ级推荐,A级证据)。

22. *APOE* 基因型检测可用于认知功能障碍患者的危险分层,预测其向阿尔茨海默病进展的风险,与其他生物学标志物联合应用,可提高诊断的精准度(Ⅱa级推荐,B级证据)。

23. 抗 $A\beta$ 单克隆抗体药物治疗前应完成 *APOE* 基因检测,以预测淀粉样蛋白相关影像异常的风险(Ⅱa级推荐,B级证据)。

共识围绕阿尔茨海默病临床诊断的核心环节形成规范建议,整合神经心理评估、神经影像学、生物学标志物等多模态技术的应用要点,兼顾临床实用性与前沿研究证据,为各级医疗机构开展阿尔茨海默病的诊断工作提供参考框架。然而阿尔茨海默病发病机制复杂,临床表型异质性显著,诊断技术仍在快速发展,共识并非一成不变的标准,需随

研究进展持续更新完善。期待共识的发布能够推动我国阿尔茨海默病诊断的同质化、规范化发展,提高临床早期识别与精准诊断能力;同时呼吁临床、科研、检验等多学科协作,积累中国人群阿尔茨海默病诊疗数据,进一步优化符合中国国情的诊断路径,为疾病早筛、早诊、早治奠定基础,最终改善患者预后,减轻社会与家庭疾病负担。

执笔人:王盼(天津市环湖医院神经内科)、刘帅(天津市环湖医院神经内科)、沈延鑫(天津市环湖医院神经内科)、辛佳蔚(福建医科大学附属协和医院神经内科)、甘景环(首都医科大学附属北京友谊医院神经内科)

专家委员会成员(按姓氏汉语拼音排序):陈芹(四川大学华西医院神经内科)、迟立君(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科)、杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院神经内科)、方珉(上海交通大学医学院附属同仁医院神经内科)、甘景环(首都医科大学附属北京友谊医院神经内科)、郭毅(广东省深圳市人民医院神经内科,深圳新风和家医院内科)、贺电(贵州医科大学附属医院神经内科)、纪勇(天津市环湖医院神经内科)、李延峰(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、李阳(山西医科大学第一医院神经内科)、梁芙茹(内蒙古自治区包头市中心医院神经内科)、刘华岩(中国医科大学附属第一医院神经内科)、刘军(广州医科大学附属第二医院神经内科)、刘帅(天津市环湖医院神经内科)、马晓伟(河北医科大学第一医院神经内科)、孟新玲(新疆维吾尔自治区中医医院脑病科)、彭国平(浙江大学医学院附属第一医院神经内科)、钱海蓉(解放军总医院第三医学中心神经内科)、沈延鑫(天津市环湖医院神经内科)、石胜良(广西医科大学第二附属医院神经内科)、石雪(广东省深圳市人民医院神经内科)、孙莉(吉林大学第一医院神经内科)、孙永安(北京大学第一医院神经内科)、谭兰(山东省青岛市市立医院神经内科)、王刚(上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科)、王华丽(北京大学第六医院记忆障碍诊疗与研究)、王猛(天津中医药大学第一附属医院康复科)、王盼(天津市环湖医院神经内科)、王延江(陆军军医大学大坪医院神经内科)、吴昊(天津市环湖医院神经内科)、武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科)、辛佳蔚(福建医科大学附属协和医院神经内科)、游咏(海南医科大学第二附属医院神经内科)、郁金泰(复旦大学附属华山医院神经内科)、张杰文(郑州大学人民医院神经内科)、张旻(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、张楠(天津医科大学总医院神经内科)、张巍(空军军医大学第二医院神经内科)、张巍(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心)、甄军丽(河北医科大学第二医院神经内科)

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Alzheimer's Disease International; Evans-Lacko S, Aguzzi E, Read S, Comas-Herrera A, Farina N. World Alzheimer report 2024: global changes in attitudes to dementia[R/OL]. London: Alzheimer's Disease International, 2024[2025-10-26]. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2024/>.
- [2] Zhi N, Ren R, Qi J, Liu X, Yun Z, Lin S, Hu Y, Li H, Xie X, Wang J, Li J, Zhu Y, Gao M, Yang J, Wang Y, Jing Y, Geng J, Cao W, Xu Q, Yu X, Zhu Y, Zhou Y, Wang L, Gao C, Li B, Chen S, Yuan F, Dou R, Liu X, Li X, Yin Y, Chang Y, Xu G,

- Zhong Y, Li C, Wang Y, Zhou M, Wang G. The China Alzheimer report 2025[J]. *Gen Psychiatr*, 2025, 38:e102020.
- [3] Gan J, Zeng Y, Huang G, Wang XD, Lü Y, Niu J, Meng X, Cai P, Li X, Li Y, Shen L, You Y, Gang B, Tang Y, Lv Y, Ren Z, Liu S, Ji Y. The updated prevalence and risk factors of dementia in old adults in China: a cross-sectional study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 102:1209-1223.
- [4] Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33:379-388.
- [5] Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60: Meta-analysis[J]? *Psychiatr Pol*, 2016, 50:1039-1052.
- [6] Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test[J]? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, 15:548-561.
- [7] Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2024[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2024, 57:715-737.[中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2024[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57:715-737.]
- [8] O'Reilly-Shah VN, Hemani S, Davari P, Glowka L, Gebhardt E, Hill L, Lee S, Master VA, Rodriguez AD, Garcia PS. A preoperative cognitive screening test predicts increased length of stay in a frail population: a retrospective case-control study[J]. *Anesth Analg*, 2019, 129:1283-1290.
- [9] Trongsakul S, Lambert R, Clark A, Wongpakaran N, Cross J. Development of the Thai version of Mini-Cog, a brief cognitive screening test[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15:594-600.
- [10] Moradi E, Hallikainen I, Hänninen T, Tohka J; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Rey's Auditory Verbal Learning Test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 13:415-427.
- [11] Rao S, Cai Y, Zhong Z, Gou T, Wang Y, Liao S, Qiu P, Kuang W. Prevalence, cognitive characteristics, and influencing factors of amnesic mild cognitive impairment among older adults residing in an urban community in Chengdu, China[J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1336385.
- [12] Ni XS, Wu F, Song J, An LN, Jiang QW, Bai TT, Wang JY, Yu PL, Zhang CT, Wu JH; Geriatrics Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on assessment for cognitive impairment in the elderly[J]. *Zhonghua Lao Nian Yi Xue Za Zhi*, 2022, 41:1430-1440.[倪秀石, 吴方, 宋娟, 安丽娜, 蒋倩雯, 白婷婷, 王建业, 于普林, 张存泰, 吴锦晖, 中华医学会老年医学分会. 老年人认知障碍评估中国专家共识 (2022)[J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41:1430-1440.]
- [13] Mok EH, Lam LC, Chiu HF. Category verbal fluency test performance in chinese elderly with Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, 18:120-124.
- [14] Cheung M, Chan AS, Law SC, Chan JH, Tse VK. Cognitive function of patients with nasopharyngeal carcinoma with and without temporal lobe radionecrosis[J]. *Arch Neurol*, 2000, 57:1347-1352.
- [15] Kasai M, Meguro K, Hashimoto R, Ishizaki J, Yamadori A, Mori E. Non-verbal learning is impaired in very mild Alzheimer's disease (CDR 0.5): normative data from the learning version of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2006, 60:139-146.
- [16] Hong X, Zhang ZX, Wu LY, Shi LL, Zhao XH, Wei J. Validity of complex figure test in differentiation of Alzheimer's disease from non-dementia[J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2013, 35:348-352.[洪霞, 张振馨, 武力勇, 史丽丽, 赵晓晖, 魏镜. 复杂图形测验对区分阿尔茨海默病与非痴呆的诊断效度[J]. *中国医学科学院学报*, 2013, 35:348-352.]
- [17] Huang HC, Tseng YM, Chen YC, Chen PY, Chiu HY. Diagnostic accuracy of the Clinical Dementia Rating Scale for detecting mild cognitive impairment and dementia: a bivariate meta-analysis[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36:239-251.
- [18] Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia[J]. *Br J Psychiatry*, 1982, 140:566-572.
- [19] Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease[J]. *Am J Psychiatry*, 1984, 141:1356-1364.
- [20] Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (ADAS-Cog). Modifications and responsiveness in pre-dementia populations: a narrative review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63:423-444.
- [21] Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients[J]. *Neurology*, 1997, 48 (5 Suppl 6):S10-S16.
- [22] Suárez-Calvet M, Araque Caballero MÁ, Kleinberger G, Bateman RJ, Fagan AM, Morris JC, Levin J, Danek A, Ewers M, Haass C; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Early changes in CSF sTREM2 in dominantly inherited Alzheimer's disease occur after amyloid deposition and neuronal injury[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8:369ra178.
- [23] Carrozzino D, Patierno C, Fava GA, Guidi J. The Hamilton Rating Scales for Depression: a critical review of clinimetric properties of different versions[J]. *Psychother Psychosom*, 2020, 89:133-150.
- [24] Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162:2086-2093.
- [25] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living[J]. *Gerontologist*, 1969, 9:179-186.
- [26] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:270-279.
- [27] Pan ZW, Zheng Y, Sun RK, Wang Y, Yue JR, Wang YY. The application of electronic assessment tools for cognitive function[J]. *Zhongguo Xun Zheng Yi Xue Za Zhi*, 2025, 24:859-864.[潘泽文, 郑燚, 孙锐珂, 王瑜, 岳冀蓉, 王艳艳. 电子认知功能评估工具的应用现状[J]. *中国循证医学杂志*, 2025, 24:859-864.]
- [28] Henkel C, Seibert S, Nichols Widmann C. Current advances in computerized cognitive assessment for mild cognitive impairment and dementia in older adults: a systematic review[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2025, 54:109-119.
- [29] Ibanez A, Parra MA, Butler C; Latin America and the Caribbean Consortium on Dementia (LAC-CD). The Latin America and the Caribbean Consortium on Dementia (LAC-CD): from networking to research to implementation science[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(s1):S379-S394.
- [30] The General Office of the National Health Commission. Notice from the General Office of the National Health Commission on

- exploring and implementing special services for the prevention and treatment of depression and dementia[EB/OL]. (2020-09-11)[2025-11-12]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-09/11/content_5542555.htm. [国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于探索开展抑郁症、老年痴呆防治特色服务工作的通知[EB/OL]. (2020-09-11)[2025-11-12]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-09/11/content_5542555.htm.]
- [31] Tsoy E, Zygouris S, Possin KL. Current state of self-administered brief computerized cognitive assessments for detection of cognitive disorders in older adults: a systematic review[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, 8:267-276.
 - [32] Scharre DW, Chang SI, Nagaraja HN, Vrettos NE, Bornstein RA. Digitally translated Self-Administered Gerocognitive Examination (eSAGE): relationship with its validated paper version, neuropsychological evaluations, and clinical assessments[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9:44.
 - [33] Berg JL, Durant J, Léger GC, Cummings JL, Nasreddine Z, Miller JB. Comparing the electronic and standard versions of the Montreal Cognitive Assessment in an outpatient memory disorders clinic: a validation study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62:93-97.
 - [34] Sahakian BJ, Owen AM. Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper[J]. *J R Soc Med*, 1992, 85:399-402.
 - [35] Darby DG, Pietrzak RH, Fredrickson J, Woodward M, Moore L, Fredrickson A, Sach J, Maruff P. Intraindividual cognitive decline using a brief computerized cognitive screening test[J]. *Alzheimers Dement*, 2012, 8:95-104.
 - [36] Maruff P, Thomas E, Cysique L, Brew B, Collie A, Snyder P, Pietrzak RH. Validity of the CogState brief battery: relationship to standardized tests and sensitivity to cognitive impairment in mild traumatic brain injury, schizophrenia, and AIDS dementia complex[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2009, 24:165-178.
 - [37] Fredrickson J, Maruff P, Woodward M, Moore L, Fredrickson A, Sach J, Darby D. Evaluation of the usability of a brief computerized cognitive screening test in older people for epidemiological studies[J]. *Neuroepidemiology*, 2010, 34:65-75.
 - [38] Maruff P, Lim YY, Darby D, Ellis KA, Pietrzak RH, Snyder PJ, Bush AI, Szoek C, Schembri A, Ames D, Masters CL, AIBL Research Group. Clinical utility of the cogstate brief battery in identifying cognitive impairment in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *BMC Psychol*, 2013, 1:30.
 - [39] Weintraub S, Dikmen SS, Heaton RK, Tulsky DS, Zelazo PD, Bauer PJ, Carlozzi NE, Slotkin J, Blitz D, Wallner-Allen K, Fox NA, Beaumont JL, Mungas D, Nowinski CJ, Richler J, Deocampo JA, Anderson JE, Manly JJ, Borosh B, Havlik R, Conway K, Edwards E, Freund L, King JW, Moy C, Witt E, Gershon RC. Cognition assessment using the NIH Toolbox[J]. *Neurology*, 2013, 80(11 Suppl 3):S54-S64.
 - [40] Buckley RF, Sparks KP, Papp KV, Dekhtyar M, Martin C, Burnham S, Sperling RA, Rentz DM. Computerized cognitive testing for use in clinical trials: a comparison of the NIH Toolbox and Cogstate C3 batteries[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2017, 4:3-11.
 - [41] Onoda K, Hamano T, Nabika Y, Aoyama A, Takayoshi H, Nakagawa T, Ishihara M, Mitaki S, Yamaguchi T, Oguro H, Shiwa K, Yamaguchi S. Validation of a new mass screening tool for cognitive impairment: Cognitive Assessment for Dementia, iPad version[J]. *Clin Interv Aging*, 2013, 8:353-360.
 - [42] Zorluoglu G, Kamasak ME, Tavacioglu L, Ozanar PO. A mobile application for cognitive screening of dementia[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2015, 118:252-262.
 - [43] Makizako H, Shimada H, Park H, Doi T, Yoshida D, Uemura K, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Evaluation of multidimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: test-retest reliability and validity in community-dwelling older adults[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2013, 13:860-866.
 - [44] Jiang PJ, Tan XL, Yu TT, Cheng X, Peng JJ, Hu S, Li Y, Zhao XM. Application of early recognition screening and diagnostic scale of dementia and cognitive impairment based on electronization[J]. *A Er Ci Hai Mo Bing Ji Xiang Guan Bing*, 2021, 4:116-120.[蒋平静, 谭小林, 于婷婷, 程雪, 彭晶晶, 胡舒, 李远, 赵新民. 基于电子化的痴呆与认知障碍早期识别筛查和诊断流程的探讨[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2021, 4:116-120.]
 - [45] Jia ZY, Dong MY, Shi ZS, Jin CL, Li GH. Study of a screening system for mild cognitive impairment based on machine learning model[J]. *Shanghai Jiao Tong Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2019, 39:908-913.[贾芷莹, 董旻晔, 施贞凤, 金春林, 李国红. 基于机器学习的轻度认知功能障碍筛查研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39:908-913.]
 - [46] Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, Bejanin A, Bombois S, Epelbaum S, Teichmann M, Habert MO, Nordberg A, Blennow K, Galasko D, Stern Y, Rowe CC, Salloway S, Schneider LS, Cummings JL, Feldman HH. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20:484-496.
 - [47] Valladares-Rodriguez S, Pérez-Rodriguez R, Fernandez-Iglesias JM, Anido-Rifón LE, Facal D, Rivas-Costa C. Learning to detect cognitive impairment through digital games and machine learning techniques[J]. *Methods Inf Med*, 2018, 57:197-207.
 - [48] Jongstra S, Wijsman LW, Cachucho R, Hoevenaer-Blom MP, Mooijaart SP, Richard E. Cognitive testing in people at increased risk of dementia using a smartphone app: the iVitality proof-of-principle study[J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2017, 5:e68.
 - [49] Takechi H, Yoshino H. Usefulness of CogEvo, a computerized cognitive assessment and training tool, for distinguishing patients with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from cognitively normal older people[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2021, 21:192-196.
 - [50] Nie J, Yang Y, Gao Y, Jiang W, Aidina A, Sun F, Prieto LR, Yu J, Ju K, Song L, Li X. Newly self-administered two-step tool for screening cognitive function in an ageing Chinese population: an exploratory cross-sectional study[J]. *Gen Psychiatr*, 2023, 36:e100837.
 - [51] Chan JYC, Wong A, Yiu B, Mok H, Lam P, Kwan P, Chan A, Mok VCT, Tsoi KKF, Kwok TCY. Electronic cognitive screen technology for screening older adults with dementia and mild cognitive impairment in a community setting: development and validation study[J]. *J Med Internet Res*, 2020, 22:e17332.
 - [52] Tang Y, Xing Y, Zhu Z, He Y, Li F, Yang J, Liu Q, Li F, Teipel SJ, Zhao G, Jia J. The effects of 7-week cognitive training in patients with vascular cognitive impairment, no dementia (the Cog-VACCINE study): a randomized controlled trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15:605-614.
 - [53] Li C, Liu Y, Sun JL. Optimization method for infrared eye movement image segmentation[J]. *Ji Guang Yu Guang Dian Zi Xue Jin Zhan*, 2022, 59:215-223.[李畅, 刘昱, 孙景林. 用于红外眼动图像分割的优化方法[J]. 激光与光电子学进展, 2022, 59:215-223.]
 - [54] Sun J, Liu Y, Wu H, Jing P, Ji Y. A novel deep learning

- approach for diagnosing Alzheimer's disease based on eye-tracking data[J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16:972773.
- [55] Sha T, Sun J, Pun S, Liu Y. Monocular 3D gaze estimation using feature discretization and attention mechanism [J]. *Optoelectron Lett*, 2023, 19:301-306.
- [56] Sun J, Wu Z, Wang H, Jing P, Liu Y. A novel integrated eye-tracking system with stereo stimuli for 3-D gaze estimation[J]. *IEEE Trans Instrum Meas*, 2023, 72:1-15.
- [57] Yin Y, Wang H, Liu S, Sun J, Jing P, Liu Y. Internet of things for diagnosis of Alzheimer's disease: a multimodal machine learning approach based on eye movement features [J]. *IEEE Internet of Things Journal*, 2023, 10:11476-11485.
- [58] Zuo F, Jing P, Sun J, Duan J, Ji Y, Liu Y. Deep learning-based eye-tracking analysis for diagnosis of Alzheimer's disease using 3D comprehensive visual stimuli [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2024, 28:2781-2793.
- [59] Gold M, Amatnick J, Carrillo MC, Cedarbaum JM, Hendrix JA, Miller BB, Robillard JM, Rice JJ, Soares H, Tome MB, Tarnanas I, Vargas G, Bain LJ, Czaja SJ. Digital technologies as biomarkers, clinical outcomes assessment, and recruitment tools in Alzheimer's disease clinical trials [J]. *Alzheimers Dement* (NY), 2018, 4:234-242.
- [60] Xue C, Kowshik SS, Lteif D, Puducheri S, Jasodanand VH, Zhou OT, Walia AS, Guney OB, Zhang JD, Poésy S, Kaliaev A, Andreu-Arasa VC, Dwyer BC, Farris CW, Hao H, Kedar S, Mian AZ, Murman DL, O'Shea SA, Paul AB, Rohatgi S, Saint-Hilaire MH, Sartor EA, Setty BN, Swaminathan A, Taraschenko O, Yuan J, Zhou Y, Zhu S, Karjadi C, Alvin Ang TF, Bargal SA, Plummer BA, Poston KL, Ahangaran M, Au R, Kolachalama VB. AI-based differential diagnosis of dementia etiologies on multimodal data [J]. *Nat Med*, 2024, 30:2977-2989.
- [61] Reyes M, Meier R, Pereira S, Silva CA, Dahlweid FM, von Tengg - Kobligk H, Summers RM, Wiest R. On the interpretability of artificial intelligence in radiology: challenges and opportunities [J]. *Radiol Artif Intell*, 2020, 2:e190043.
- [62] Schindler SE, Galasko D, Pereira AC, Rabinovici GD, Salloway S, Suárez-Calvet M, Khachaturian AS, Mielke MM, Udeh-Momoh C, Weiss J, Batrla R, Bozeat S, Dwyer JR, Holzapfel D, Jones DR, Murray JF, Partrick KA, Scholler E, Vradenburg G, Young D, Algeciras-Schimmich A, Aubrecht J, Braunstein JB, Hendrix J, Hu YH, Mattke S, Monane M, Reilly D, Somers E, Teunissen CE, Shobin E, Vanderstichele H, Weiner MW, Wilson D, Hansson O. Acceptable performance of blood biomarker tests of amyloid pathology: recommendations from the Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20:426-439.
- [63] Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2001, 56:1143-1153.
- [64] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, Hansson O, Ho C, Jagust W, McDade E, Molinuevo JL, Okonkwo OC, Pani L, Rafii MS, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Teunissen CE, Carrillo MC. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20:5143-5169.
- [65] Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, Trojanowski JQ, Portelius E, Shaw LM, Weiner MW, Blennow K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with Alzheimer disease progression [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73:60-67.
- [66] Bellaver B, Ferrari-Souza JP, Uglione da Ros L, Carter SF, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A, Pellerin L, Rosa-Neto P, Leffa DT, Zimmer ER. Astrocyte biomarkers in Alzheimer disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Neurology*, 2021, 96:e2944-e2955.
- [67] Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Vestberg S, Andreasson U, Brooks DJ, Owenius R, Hägerström D, Wollmer P, Minthon L, Hansson O. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid β -amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71:1282-1289.
- [68] Leitão MJ, Silva-Spínola A, Santana I, Olmedo V, Nadal A, Le Bastard N, Baldeiras I. Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11:91.
- [69] Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4):1226-1236.
- [70] Ost M, Nylén K, Csajbok L, Ohrfelt AO, Tullberg M, Wikkelsö C, Nellgård P, Rosengren L, Blennow K, Nellgård B. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury [J]. *Neurology*, 2006, 67:1600-1604.
- [71] Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6:131-144.
- [72] Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69:98-106.
- [73] Janelidze S, Stomrud E, Smith R, Palmqvist S, Mattsson N, Airey DC, Proctor NK, Chai X, Shcherbinin S, Sims JR, Triana-Baltzer G, Theunis C, Slemmon R, Mercken M, Kolb H, Dage JL, Hansson O. Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11:1683.
- [74] Mendes AJ, Ribaldi F, Lathuiliere A, Ashton NJ, Janelidze S, Zetterberg H, Scheffler M, Assal F, Garibotto V, Blennow K, Hansson O, Frisoni GB. 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, 271:2053-2066.
- [75] Barthélemy NR, Li Y, Joseph - Mathurin N, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, Buckles V, Fagan AM, Perrin RJ, Goate AM, Morris JC, Karch CM, Xiong C, Allegri R, Mendez PC, Berman SB, Ikeuchi T, Mori H, Shimada H, Shoji M, Suzuki K, Noble J, Farlow M, Chhatwal J, Graff-Radford NR, Salloway S, Schofield PR, Masters CL, Martins RN, O'Connor A, Fox NC, Levin J, Jucker M, Gabelle A, Lehmann S, Sato C, Bateman RJ, McDade E; Dominantly Inherited Alzheimer Network. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease [J]. *Nat Med*, 2020, 26:398-407.
- [76] Mattsson-Carlsson N, Andersson E, Janelidze S, Ossenkoppele R, Insel P, Strandberg O, Zetterberg H, Rosen HJ, Rabinovici G, Chai X, Blennow K, Dage JL, Stomrud E, Smith R, Palmqvist S, Hansson O. A β deposition is associated with increases in soluble and phosphorylated tau that precede a positive Tau PET in Alzheimer's disease [J]. *Sci Adv*, 2020, 6: eaaz2387.
- [77] Barthélemy NR, Saef B, Li Y, Gordon BA, He Y, Horie K,

- Stomrud E, Salvadó G, Janelidze S, Sato C, Ovod V, Henson RL, Fagan AM, Benzinger TLS, Xiong C, Morris JC, Hansson O, Bateman RJ, Schindler SE. CSF tau phosphorylation occupancies at T217 and T205 represent improved biomarkers of amyloid and tau pathology in Alzheimer's disease [J]. *Nat Aging*, 2023, 3:391-401.
- [78] Wisch JK, Gordon BA, Barthélemy NR, Horie K, Henson RL, He Y, Flores S, Benzinger TLS, Morris JC, Bateman RJ, Ances BM, Schindler SE. Predicting continuous amyloid PET values with CSF tau phosphorylation occupancies [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20:6365-6373.
- [79] Leuzy A, Mattsson - Carlgren N, Cullen NC, Stomrud E, Palmqvist S, La Joie R, Iaccarino L, Zetterberg H, Rabinovici G, Blennow K, Janelidze S, Hansson O. Robustness of CSF A β 42/40 and A β 42/P - tau181 measured using fully automated immunoassays to detect AD-related outcomes [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19:2994-3004.
- [80] Kaplow J, Vandijck M, Gray J, Kanekiyo M, Huyck E, Traynham CJ, Esquivel R, Fagan AM, Luthman J. Concordance of Lumipulse cerebrospinal fluid t-tau/A β 42 ratio with amyloid PET status [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16:144-152.
- [81] Horie K, Barthélemy NR, Sato C, Bateman RJ. CSF tau microtubule binding region identifies tau tangle and clinical stages of Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2021, 144:515-527.
- [82] Horie K, Salvadó G, Barthélemy NR, Janelidze S, Li Y, He Y, Saef B, Chen CD, Jiang H, Strandberg O, Pichet Binette A, Palmqvist S, Sato C, Sachdev P, Koyama A, Gordon BA, Benzinger TLS, Holtzman DM, Morris JC, Mattsson-Carlgrén N, Stomrud E, Ossenkoppele R, Schindler SE, Hansson O, Bateman RJ. CSF MTBR-tau243 is a specific biomarker of tau tangle pathology in Alzheimer's disease [J]. *Nat Med*, 2023, 29: 1954-1963.
- [83] Hofmann A, Häslér LM, Lambert M, Kaeser SA, Gräber-Sultan S, Obermüller U, Kuder - Buletta E, la Fougere C, Laske C, Vöglein J, Levin J, Fox NC, Ryan NS, Zetterberg H, Llibre-Guerra JJ, Perrin RJ, Ibanez L, Schofield PR, Brooks WS, Day GS, Farlow MR, Allegri RF, Chrem Mendez P, Ikeuchi T, Kasuga K, Lee JH, Roh JH, Mori H, Lopera F, Bateman RJ, McDade E, Gordon BA, Chhatwal JP, Jucker M, Schultz SA; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Comparative neurofilament light chain trajectories in CSF and plasma in autosomal dominant Alzheimer's disease [J]. *Nat Commun*, 2024, 15:9982.
- [84] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, Hölttä M, Rosén C, Olsson C, Strobel G, Wu E, Dakin K, Petzold M, Blennow K, Zetterberg H. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:673-684.
- [85] Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, Ashton NJ, Pascoal TA, Lussier F, Karikari TK, Hourregue C, Cognat E, Dumurgier J, Stevenson J, Rahmouni N, Pallen V, Poltronetti NM, Salvadó G, Shekari M, Operto G, Gispert JD, Minguillon C, Fauria K, Kollmorgen G, Suridjan I, Zimmer ER, Zetterberg H, Molinuevo JL, Paquet C, Rosa-Neto P, Blennow K, Suárez-Calvet M; Translational Biomarkers in Aging and Dementia (TRIAD) study, Alzheimer's and Families (ALFA) study, and BioCogBank Paris Lariboisière cohort. Differences between plasma and cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein levels across the Alzheimer disease continuum [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78:1471-1483.
- [86] Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, van der Flier WM, Mielke MM, Del Campo M. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21:66-77.
- [87] Cheng L, Li W, Chen Y, Lin Y, Wang B, Guo Q, Miao Y. Plasma A β as a biomarker for predicting A β -PET status in Alzheimer's disease: a systematic review with meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93:513-520.
- [88] West T, Kirmess KM, Meyer MR, Holubasch MS, Knapik SS, Hu Y, Contois JH, Jackson EN, Harpstrite SE, Bateman RJ, Holtzman DM, Verghese PB, Fogelman I, Braunstein JB, Yarasheski KE. A blood-based diagnostic test incorporating plasma A β 42/40 ratio, ApoE proteotype, and age accurately identifies brain amyloid status: findings from a multi cohort validity analysis [J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16:30.
- [89] Hu Y, Kirmess KM, Meyer MR, Rabinovici GD, Gatsonis C, Siegel BA, Whitmer RA, Apgar C, Hanna L, Kanekiyo M, Kaplow J, Koyama A, Verbel D, Holubasch MS, Knapik SS, Connor J, Contois JH, Jackson EN, Harpstrite SE, Bateman RJ, Holtzman DM, Verghese PB, Fogelman I, Braunstein JB, Yarasheski KE, West T. Assessment of a plasma amyloid probability score to estimate amyloid positron emission tomography findings among adults with cognitive impairment [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5:e228392.
- [90] Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, Holtzman DM, Morris JC, Benzinger TLS, Xiong C, Fagan AM, Bateman RJ. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis [J]. *Neurology*, 2019, 93:e1647-e1659.
- [91] Janelidze S, Teunissen CE, Zetterberg H, Allué JA, Sarasa L, Eichenlaub U, Bittner T, Ovod V, Verberk IMW, Toba K, Nakamura A, Bateman RJ, Blennow K, Hansson O. Head-to-head comparison of 8 plasma amyloid - β 42/40 assays in Alzheimer disease [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78:1375-1382.
- [92] Karikari TK, Ashton NJ, Brinkmalm G, Brum WS, Benedet AL, Montoliu-Gaya L, Lantero-Rodriguez J, Pascoal TA, Suárez-Calvet M, Rosa - Neto P, Blennow K, Zetterberg H. Blood phospho-tau in Alzheimer disease: analysis, interpretation, and clinical utility [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18:400-418.
- [93] Janelidze S, Bali D, Ashton NJ, Barthélemy NR, Vanbrabant J, Stoops E, Vanmechelen E, He Y, Dolado AO, Triana-Baltzer G, Pontecorvo MJ, Zetterberg H, Kolb H, Vandijck M, Blennow K, Bateman RJ, Hansson O. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2023, 146:1592-1601.
- [94] Thijssen EH, La Joie R, Strom A, Fonseca C, Iaccarino L, Wolf A, Spina S, Allen IE, Cobigo Y, Heuer H, VandeVrede L, Proctor NK, Lago AL, Baker S, Sivasankaran R, Kieloch A, Kinikar A, Yu L, Valentin MA, Jeromin A, Zetterberg H, Hansson O, Mattsson - Carlgrén N, Graham D, Blennow K, Kramer JH, Grinberg LT, Seeley WW, Rosen H, Boeve BF, Miller BL, Teunissen CE, Rabinovici GD, Rojas JC, Dage JL, Boxer AL; Advancing Research and Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration Investigators. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20:739-752.
- [95] Horie K, Salvadó G, Koppiseti RK, Janelidze S, Barthélemy NR, He Y, Sato C, Gordon BA, Jiang H, Benzinger TLS, Stomrud E, Holtzman DM, Mattsson - Carlgrén N, Morris JC, Palmqvist S, Ossenkoppele R, Schindler SE, Hansson O, Bateman RJ. Plasma MTBR - tau243 biomarker identifies tau tangle pathology in Alzheimer's disease [J]. *Nat Med*, 2025, 31: 2044-2053.

- [96] Therriault J, Vermeiren M, Servaes S, Tissot C, Ashton NJ, Benedet AL, Karikari TK, Lantero - Rodriguez J, Brum WS, Lussier FZ, Bezgin G, Stevenson J, Rahmouni N, Kunach P, Wang YT, Fernandez - Arias J, Soculaya KQ, Macedo AC, Ferrari-Souza JP, Ferreira PCL, Bellaver B, Leffa DT, Zimmer ER, Vitali P, Soucy JP, Triana - Baltzer G, Kolb HC, Pascoal TA, Saha-Chaudhuri P, Gauthier S, Zetterberg H, Blennow K, Rosa - Neto P. Association of phosphorylated tau biomarkers with amyloid positron emission tomography vs tau positron emission tomography[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80:188-199.
- [97] Pichet Binette A, Franzmeier N, Spoto N, Ewers M, Brendel M, Biel D; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Strandberg O, Janelidze S, Palmqvist S, Mattsson - Carlgren N, Smith R, Stomrud E, Ossenkoppele R, Hansson O. Amyloid-associated increases in soluble tau relate to tau aggregation rates and cognitive decline in early Alzheimer's disease [J]. *Nat Commun*, 2022, 13:6635.
- [98] Mattsson - Carlgren N, Janelidze S, Palmqvist S, Cullen N, Svenningsson AL, Strandberg O, Mengel D, Walsh DM, Stomrud E, Dage JL, Hansson O. Longitudinal plasma p - tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease [J]. *BrainJ*, 2020, 143:3234-3241.
- [99] Therriault J, Brum WS, Trudel L, Macedo AC, Bitencourt FV, Martins-Pfeifer CC, Nakouzi M, Pola I, Wong M, Kac PR, Real AP, Witherow C, Karikari TK, Moscoso A, Zimmer ER, Schöll M, Pascoal T, Benedet AL, Ashton NJ, Schindler SE, Zetterberg H, Blennow K, Rosa-Neto P. Blood phosphorylated tau for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24:740-752.
- [100] Warmenhoven N, Salvadó G, Janelidze S, Mattsson-Carlgrén N, Bali D, Orduña Dolado A, Kolb H, Triana - Baltzer G, Barthélemy NR, Schindler SE, Aschenbrenner AJ, Raji CA, Benzinger TLS, Morris JC, Ibanez L, Timsina J, Cruchaga C, Bateman RJ, Ashton N, Arslan B, Zetterberg H, Blennow K, Pichet Binette A, Hansson O. A comprehensive head-to-head comparison of key plasma phosphorylated tau 217 biomarker tests[J]. *Brain*, 2025, 148:416-431.
- [101] Groot C, Cicognola C, Bali D, Triana - Baltzer G, Dage JL, Pontecorvo MJ, Kolb HC, Ossenkoppele R, Janelidze S, Hansson O. Diagnostic and prognostic performance to detect Alzheimer's disease and clinical progression of a novel assay for plasma p-tau217[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14:67.
- [102] Janelidze S, Berron D, Smith R, Strandberg O, Proctor NK, Dage JL, Stomrud E, Palmqvist S, Mattsson - Carlgrén N, Hansson O. Associations of plasma phospho-tau217 levels with tau positron emission tomography in early Alzheimer disease [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78:149-156.
- [103] Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, He Y, Janelidze S, Collij LE, Saef B, Henson RL, Chen CD, Gordon BA, Li Y, La Joie R, Benzinger TLS, Morris JC, Mattsson - Carlgrén N, Palmqvist S, Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Stomrud E, Bateman RJ, Hansson O. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests[J]. *Nat Med*, 2024, 30:1085-1095.
- [104] Zhong X, Wang Q, Yang M, Lin G, Yao K, Wu Z, Xu D, Zhou H, Chen B, Shi H, Zhang M, Shi X, Zeng Y, Lao J, Liang S, Li J, Liu Q, Liu H, Chen Y, Lin Y, Ouyang C, Lv J, Liang X, Cheng Y, Ran P, Gong B, Zhang B, Guo J, Zhang H, Liu S, Zhang J, Liu H, Ning Y. Plasma p-tau217 and p-tau217/Aβ1-42 are effective biomarkers for identifying CSF - and PET imaging - diagnosed Alzheimer's disease: insights for research and clinical practice[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21:e14536.
- [105] Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, Chamoun M, Savard M, Kang MS, Therriault J, Schöll M, Massarweh G, Soucy JP, Höglund K, Brinkmalm G, Mattsson N, Palmqvist S, Gauthier S, Stomrud E, Zetterberg H, Hansson O, Rosa - Neto P, Blennow K. 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, 19:422-433.
- [106] Doecke JD, Bellomo G, Vermunt L, Alcolea D, Halbgebauer S, In 't Veld S, Mattsson - Carlgrén N, Veverova K, Fowler CJ, Boonkamp L, Houtkamp IM, Koel - Simmerlink M, Verberk IMW, Gaetani L, Toja A, Wojdała AL, Fortea J, Pijnenburg Y, Lemstra A, van der Flier W, Hort J, Otto M, Hansson O, Parnetti L, Masters CL, Lleó A, González - Escalante A, Contador J, Suárez - Calvet M, Fernández - Lebrero A, Puig - Pijoan A, Ortiz - Romero P, Jiménez - Moyano E, Minguión C, Del Campo M, Teunissen C. Diagnostic performance of plasma Aβ42/40 ratio, p-tau181, GFAP, and NFL along the continuum of Alzheimer's disease and non-AD dementias: an international multi-center study[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21:e14573.
- [107] Park MK, Ahn J, Lim JM, Han M, Lee JW, Lee JC, Hwang SJ, Kim KC. A transcriptomics - based machine learning model discriminating mild cognitive impairment and the prediction of conversion to Alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2024, 13:1920.
- [108] Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, Benedet AL, Lantero - Rodriguez J, Brinkmalm G, Snellman A, Schöll M, Troakes C, Hye A, Gauthier S, Vanmechelen E, Zetterberg H, Rosa-Neto P, Blennow K. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141:709-724.
- [109] Jiao B, Ouyang Z, Liu Y, Zhang C, Xu T, Yang Q, Zhang S, Zhu Y, Wan M, Xiao X, Liu X, Zhou Y, Liao X, Zhang W, Luo S, Tang B, Shen L. 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, 17:71.
- [110] Ferreira PCL, Therriault J, Tissot C, Ferrari-Souza JP, Benedet AL, Povala G, Bellaver B, Leffa DT, Brum WS, Lussier FZ, Bezgin G, Servaes S, Vermeiren M, Macedo AC, Cabrera A, Stevenson J, Triana - Baltzer G, Kolb H, Rahmouni N, Klunk WE, Lopez OL, Villemagne VL, Cohen A, Tudorascu DL, Zimmer ER, Karikari TK, Ashton NJ, Zetterberg H, Blennow K, Gauthier S, Rosa-Neto P, Pascoal TA. Plasma p-tau231 and p - tau217 inform on tau tangles aggregation in cognitively impaired individuals[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19:4463-4474.
- [111] Preische O, Schultz SA, Apel A, Kuhle J, Kaeser SA, Barro C, Gräber S, Kuder-Buletta E, LaFougere C, Laske C, Vöglein J, Levin J, Masters CL, Martins R, Schofield PR, Rossor MN, Graff-Radford NR, Salloway S, Ghetti B, Ringman JM, Noble JM, Chhatwal J, Goate AM, Benzinger TLS, Morris JC, Bateman RJ, Wang G, Fagan AM, McDade EM, Gordon BA, Jucker M; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2019, 25:277-283.
- [112] Fuloria NK, Sekar M, Porwal O, Ansari MT, Biswas A, Narain K, Biswas S, Bhatia S, Dhanalekshmi UM, Fuloria S. Neurofilament light chain in Alzheimer's disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2026, 578:120580.
- [113] Weston PSJ, Poole T, Ryan NS, Nair A, Liang Y, Macpherson K, Drueh R, Malone IB, Ahsan RL, Pemberton H, Klimova J, Mead S, Blennow K, Rossor MN, Schott JM, Zetterberg H, Fox NC. Serum neurofilament light in familial Alzheimer disease: a

- marker of early neurodegeneration [J]. *Neurology*, 2017, 89: 2167-2175.
- [114] Rohrer JD, Woollacott IO, Dick KM, Brotherhood E, Gordon E, Fellows A, Toombs J, Drueyeh R, Cardoso MJ, Ourselin S, Nicholas JM, Norgren N, Mead S, Andreasson U, Blennow K, Schott JM, Fox NC, Warren JD, Zetterberg H. Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia [J]. *Neurology*, 2016, 87: 1329-1336.
- [115] Rojas JC, Karydas A, Bang J, Tsai RM, Blennow K, Liman V, Kramer JH, Rosen H, Miller BL, Zetterberg H, Boxer AL. Plasma neurofilament light chain predicts progression in progressive supranuclear palsy [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3:216-225.
- [116] Guo Y, You J, Zhang Y, Liu WS, Huang YY, Zhang YR, Zhang W, Dong Q, Feng JF, Cheng W, Yu JT. Plasma proteomic profiles predict future dementia in healthy adults [J]. *Nat Aging*, 2024, 4:247-260.
- [117] Kim KY, Shin KY, Chang KA. GFAP as a potential biomarker for Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Cells*, 2023, 12:1309.
- [118] Palmqvist S, Whitson HE, Allen LA, Suarez-Calvet M, Galasko D, Karikari TK, Okrahvi HR, Paczynski M, Schindler SE, Teunissen CE, Zetterberg H, Carrillo MC, Edelmayer RM, Mahinrad S, McAtter MB, Kahale LA, Pahlke S, Tampi MP. Alzheimer's Association Clinical Practice Guideline on the use of blood - based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer's disease within specialized care settings [J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21:e70535.
- [119] Sepehry AA, Lang D, Hsiung GY, Rauscher A. Prevalence of brain microbleeds in Alzheimer disease: a systematic review and Meta-analysis on the influence of neuroimaging techniques [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37:215-222.
- [120] Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, Benzinger TS, Jack CR Jr, Poussaint TY, Raji CA, Ramanan VK, Whitlow CT. Amyloid-related imaging abnormalities with emerging Alzheimer disease therapeutics: detection and reporting recommendations for clinical practice [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2022, 43:E19-E35.
- [121] Sima DM, Phan TV, Franceschi AM, Gibbs WN, Barkhof F, Scheltens P, Salloway S, Cummings J, Van Hecke W, Smeets D. Monitoring of amyloid related imaging abnormalities: SWI vs T2*-GRE [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2025, 12:100220.
- [122] Expert Consensus Review Committee on Disease - Modifying Treatments for Early Alzheimer's Disease. Recommendations for the disease - modifying treatments of early Alzheimer's disease [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2025, 64:385-395. [《早期阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识》编审委员会. 早期阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2025, 64:385-395.]
- [123] Qin L, Guo Z, McClure MA, Mu Q. White matter changes from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta - analysis [J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121:1435-1447.
- [124] Promteangtrong C, Kolber M, Ramchandra P, Moghbel M, Houshmand S, Schöll M, Bai H, Werner TJ, Alavi A, Buchpiguel C. Multimodality imaging approach in Alzheimer disease. Part I : structural MRI, functional MRI, diffusion tensor imaging and magnetization transfer imaging [J]. *Dement Neuropsychol*, 2015, 9:318-329.
- [125] Bernetti C, D'Andrea V, Buoso A, Barbalace I, Greco F, Pilato F, Calandrelli R, Di Lazzaro V, Zobel BB, Mallio CA. Arterial spin labeling MRI in Alzheimer's disease: a systematic review of cerebral perfusion biomarkers [J]. *J Neuroimaging*, 2025, 35: e70035.
- [126] Morgan CA, Melzer TR, Roberts RP, Wiebels K, Mutsaerts HJMM, Spriggs MJ, Dalrymple - Alford JC, Anderson TJ, Cutfield NJ, Deib G, Pfeuffer J, Addis DR, Kirk IJ, Tippet LJ. Spatial variation of perfusion MRI reflects cognitive decline in mild cognitive impairment and early dementia [J]. *Sci Rep*, 2021, 11:23325.
- [127] Nedelska Z, Senjem ML, Przybelski SA, Lesnick TG, Lowe VJ, Boeve BF, Arani A, Vemuri P, Graff - Radford J, Ferman TJ, Jones DT, Savica R, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR, Kantarci K. Regional cortical perfusion on arterial spin labeling MRI in dementia with Lewy bodies: associations with clinical severity, glucose metabolism and tau PET [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 19:939-947.
- [128] Steketee RM, Bron EE, Meijboom R, Houston GC, Klein S, Mutsaerts HJ, Mendez Orellana CP, de Jong FJ, van Swieten JC, van der Lugt A, Smits M. Early - stage differentiation between presenile Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using arterial spin labeling MRI [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26:244-253.
- [129] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55:306-319.
- [130] Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J, Benzinger TLS, Donohoe KJ, Hansson O, Herscovitch P, Kuo PH, Lingler JH, Minoshima S, Murray ME, Price JC, Salloway SP, Weber CJ, Carrillo MC, Johnson KA. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: a report from the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup [J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21:e14338.
- [131] Collij LE, Bischof GN, Altomare D, Vázquez García D, Alves IL, Battle MR, Hegde M, Wolz R, Gismondi R, Stephens AW, Walker Z, Scheltens P, Nordberg AK, Gispert DJ, Farrar G, Drzezga A, Perissinotti A, Morbelli S, Buckley C, Garibotto V, Frisoni GB, Barkhof F; The AMYPAD Consortium. Quantification supports visual assessment of challenging amyloid - PET images [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(S17): e074620.
- [132] van der Kant R, Goldstein LSB, Ossenkoppele R. Amyloid- β -independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21:21-35.
- [133] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes [J]. *Acta Neuropathol*, 1991, 82:239-259.
- [134] Leuzy A, Raket LL, Villemagne VL, Klein G, Tonietto M, Olafson E, Baker S, Saad ZS, Bullich S, Lopresti B, Bohorquez SS, Boada M, Betthausen TJ, Charil A, Collins EC, Collins JA, Cullen N, Gunn RN, Higuchi M, Hostetler E, Hutchison RM, Iaccarino L, Insel PS, Irizarry MC, Jack CR Jr, Jagust WJ, Johnson KA, Johnson SC, Karten Y, Marquie M, Mathotaarachchi S, Mintun MA, Ossenkoppele R, Pappas I, Petersen RC, Rabinovici GD, Rosa-Neto P, Schwarz CG, Smith R, Stephens AW, Whittington A, Carrillo MC, Pontecorvo MJ, Haeberlein SB, Dunn B, Kolb HC, Sivakumaran S, Rowe CC, Hansson O, Doré V. Harmonizing tau positron emission tomography in Alzheimer's disease: the CenTauR scale and the joint propagation model [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20:5833-5848.
- [135] Babiloni C, Arakaki X, Azami H, Bennys K, Blinowska K, Bonanni L, Bujan A, Carrillo MC, Cichocki A, de Frutos-Lucas J, Del Percio C, Dubois B, Edelmayer R, Egan G, Epelbaum S, Escudero J, Evans A, Farina F, Fargo K, Fernández A, Ferri

- R, Frisoni G, Hampel H, Harrington MG, Jelic V, Jeong J, Jiang Y, Kaminski M, Kavec V, Kilborn K, Kumar S, Lam A, Lim L, Lizio R, Lopez D, Lopez S, Lucey B, Maestú F, McGeown WJ, McKeith I, Moretti DV, Nobili F, Noce G, Olichney J, Onofrj M, Osorio R, Parra-Rodriguez M, Rajji T, Ritter P, Soricelli A, Stocchi F, Tarnanas I, Taylor JP, Teipel S, Tucci F, Valdes-Sosa M, Valdes-Sosa P, Weiergräber M, Yener G, Guntekin B. Measures of resting state EEG rhythms for clinical trials in Alzheimer's disease: recommendations of an expert panel[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17:1528-1553.
- [136] Rossini PM, Di Iorio R, Vecchio F, Anfossi M, Babiloni C, Bozzali M, Bruni AC, Cappa SF, Escudero J, Fraga FJ, Giannakopoulos P, Guntekin B, Logroscino G, Marra C, Miraglia F, Panza F, Tecchio F, Pascual-Leone A, Dubois B. Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131: 1287-1310.
- [137] Babiloni C, Arakaki X, Baez S, Barry RJ, Benussi A, Blinowska K, Bonanni L, Borroni B, Bayard JB, Bruno G, Cacciotti A, Carducci F, Carino J, Carpi M, Conte A, Cruzat J, D'Antonio F, Della Penna S, Del Percio C, De Sanctis P, Escudero J, Fabbrini G, Farina FR, Fraga FJ, Fuhr P, Gschwandtner U, Güntekin B, Guo Y, Hajos M, Hallett M, Hampel H, Hanoglu L, Haraldsen I, Hassan M, Hatlestad-Hall C, Horváth AA, Ibanez A, Infarinato F, Jaramillo-Jimenez A, Jeong J, Jiang Y, Kamiński M, Koch G, Kumar S, Leodori G, Li G, Lizio R, Lopez S, Ferri R, Maestú F, Marra C, Marzetti L, McGeown W, Miraglia F, Moguiler S, Moretti DV, Mushtaq F, Noce G, Nucci L, Ochoa J, Onorati P, Padovani A, Pappalettera C, Parra MA, Pardini M, Pascual-Marqui R, Paulus W, Pizzella V, Prado P, Rauchs G, Ritter P, Salvatore M, Santamaria-García H, Schirner M, Soricelli A, Taylor JP, Tankisi H, Tecchio F, Teipel S, Kodamullil AT, Triggiani AI, Valdes-Sosa M, Valdes-Sosa P, Vecchio F, Vossel K, Yao D, Yener G, Ziemann U, Kamondi A. Alpha rhythm and Alzheimer's disease: Has Hans Berger's dream come true[J]? *Clin Neurophysiol*, 2025, 172:33-50.
- [138] Jovicich J, Babiloni C, Ferrari C, Marizzoni M, Moretti DV, Del Percio C, Lizio R, Lopez S, Galluzzi S, Albani D, Cavaliere L, Minati L, Didic M, Fiedler U, Forloni G, Hensch T, Molinuevo JL, Bartres-Faz D, Nobili F, Orlandi D, Parnetti L, Farotti L, Costa C, Payoux P, Rossini PM, Marra C, Schönknecht P, Soricelli A, Noce G, Salvatore M, Tsolaki M, Visser PJ, Richardson JC, Wiltfang J, Bordet R, Blin O, Frisoni GB; The PharmaCog Consortium. Two-year longitudinal monitoring of amnesic mild cognitive impairment patients with prodromal Alzheimer's disease using topographical biomarkers derived from functional magnetic resonance imaging and electroencephalographic activity[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69:15-35.
- [139] Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, Winblad B, Wahlund LO. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2000, 21:533-540.
- [140] Jelic V, Dierks T, Amberla K, Almkvist O, Winblad B, Nordberg A. Longitudinal changes in quantitative EEG during long-term tacrine treatment of patients with Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 1998, 254:85-88.
- [141] Liedorp M, van der Flier WM, Hoogervorst EL, Scheltens P, Stam CJ. Associations between patterns of EEG abnormalities and diagnosis in a large memory clinic cohort[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27:18-23.
- [142] Babiloni C, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Pascual-Marqui RD, Rodriguez G, Luca Romani G, Salinari S, Zanetti O, Rossini PM. Donepezil effects on sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease: responders vs. non-responders[J]. *Neuroimage*, 2006, 31:1650-1665.
- [143] Khan W, Khan MS, Qasem SN, Ghaban W, Saeed F, Hanif M, Ahmad J. An explainable and efficient deep learning framework for EEG-based diagnosis of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12: 1590201.
- [144] Chen R, Zhang J, Wu Y, Wang D, Feng G, Tang YP, Teng Z, Chen C. Monoacylglycerol lipase is a therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. *Cell Rep*, 2012, 2:1329-1339.
- [145] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20:68-80.
- [146] Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, Hendrix S, Selkoe D, Weiner M, Petersen RC, Salloway S. Lecanemab: appropriate use recommendations[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2023, 10:362-377.

(收稿日期:2025-12-16)

(本文编辑:彭一帆)

欢迎订阅 2026 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、技术与方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)、2020 年版(即第 9 版)和 2023 年版(即第 10 版)核心期刊以及国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2026 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 C 座二楼,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.ejcnn.org(英文)。