

近五年阿尔兹海默病相关生物标志物的研究

——基于WOSCC数据库的CiteSpace文献计量分析

蒋静^{1,2*}, 张咏芝^{1,2*}, 蔡玲^{1,2}, 陈宇菲^{1,2}, 吕美红^{1,2#}, 木本荣^{1,2#}

¹成都中医药大学医学技术学院, 四川 成都

²川渝共建感染性疾病中西医结合诊治重庆市重点实验室, 四川 成都

收稿日期: 2023年11月10日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

目的: 阿尔兹海默病(Alzheimer's Disease, AD)给患者、社会带来了巨大的负担, 生物标志物可以在AD的早期诊断中发挥作用, 帮助预防和治疗AD, 并具有显著缓解疾病进展的潜力。本文采用文献计量分析的方法, 分析AD生物标志物的研究现状、热点和趋势。方法: 以Web of Science Core Collection (WOSCC)为数据来源, 检索2018年10月27日~2023年10月27日出版的阿尔兹海默症生物标志物研究的相关论文, 应用CiteSpace 6.2.R4软件对关键词、国家、作者、机构等进行可视化分析。结果: 共获得5346篇文献, 年度发文量总体呈现上升趋势, 共有97个发文国家/地区和296个发文机构, 其中以美国(1972篇)和伦敦大学(518篇)发文量最多, 共有285位发文作者, 292本被引期刊, 获得297个关键词, 25个突现词, 9个聚类, 其聚类标签包括tau蛋白水平、认知力下降、脑脊液生物标志物等。结论: 目前, 国际上对AD生物标志物的研究仍在不断增加, 脑脊液、血液标志物仍是研究重点, 未来如何建立合适的标志物组合将会成为AD的研究热点, 可为AD的诊断和治疗提供更加有效的手段。

关键词

阿尔兹海默病, 生物标志物, WOSCC, CiteSpace, 文献计量分析

Research on Alzheimer's Disease-Related Biomarkers in the Past Five Years

—CiteSpace Bibliometric Analysis Based on WOSCC Database

Jing Jiang^{1,2*}, Yongzhi Zhang^{1,2*}, Ling Cai^{1,2}, Yufei Chen^{1,2}, Meihong Lyu^{1,2#}, Benrong Mu^{1,2#}

¹School of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Chongqing Key Laboratory of Sichuan-Chongqing Co-Construction for Diagnosis and Treatment of Infectious

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 蒋静, 张咏芝, 蔡玲, 陈宇菲, 吕美红, 木本荣. 近五年阿尔兹海默病相关生物标志物的研究[J]. 统计学与应用, 2023, 12(6): 1707-1717. DOI: 10.12677/sa.2023.126174

Abstract

Objective: Alzheimer's Disease (AD) imposes a huge burden on patients and society, and biomarkers can play the role of early diagnosis in AD diagnosis, help to prevent and treat AD, and have the potential to significantly alleviate disease progression. In this paper, bibliometric analysis was used to analyze the research status, hotspots and trends of AD biomarkers. **Methods:** The Web of Science Core Collection (WOSCC) was used as the data source to retrieve relevant papers on Alzheimer's disease biomarker research published from October 27, 2018 to October 27, 2023, and CiteSpace 6.2.R4 software was used to visually analyze keywords, countries, authors, institutions, etc. **Results:** A total of 5346 articles were obtained, and the annual number of papers showed an overall upward trend, with a total of 97 countries/regions and 296 institutions, among which, the United States (1972 articles) and the University of London (518 articles) had the largest number of papers, with a total of 285 authors, 292 cited journals, 297 keywords, 25 emergent words, and 9 clusters, and their cluster tags included tau protein level, cognitive decline, cerebrospinal fluid biomarkers, etc. **Conclusion:** At present, the international research on AD biomarkers is still increasing, cerebrospinal fluid and blood markers are still the focus of research, and how to establish appropriate marker combinations in the future will become a research hotspot for AD, which can provide more effective means for the diagnosis and treatment of AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, Biomarkers, WOSCC, CiteSpace, Bibliometric Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种进行性神经退行性疾病[1], 目前还无法完全治愈, 通常表现为记忆缺陷和认知能力下降。AD 作为当前严重的全球健康问题之一, 其确切病因尚不清楚。并且临床治疗 AD 的药物只能改善其症状, 不能治愈[2]。AD 生物标志物领域的研究吸引了全球研究人员的广泛关注, 目前研究的大量生物标志物在筛查、诊断、治疗上提供了一定的思路[3]。有研究表明, 血液、脑脊液或神经影像学生物标志物的使用对于证明疾病改善治疗对大脑的效果至关重要, 生物标志物的研究轨迹可反映 AD 相关分子机制和神经病理学进展[4]。近年来, 随着 AD 生物标志物领域的研究不断增加, 对其进行文献分析对比将更有助于相关研究人员掌握 AD 生物标志物领域最新研究热点和动向。进入大数据信息化时代后, CiteSpace [5]可以将科学计量学和知识计量学可视化, 通过分析可识别核心的研究人员及机构、国家/地区, 并且高频被引文献、关键词、期刊能反映该领域的研究前沿及热点。本研究通过 CiteSpace 6.2.R4 对近五年 Web of Science Core Collection (WOSCC)中关于 AD 生物标志物的相关文献进行可视化分析, 以获悉近五年内 AD 生物标志物领域的研究热点和前沿趋势。

2. 材料与方法

2.1. 文献来源及检索策略

选择 Web of Science Core Collection (WOSCC)为数据来源, 引文索引为 Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)。为了探索近五年阿尔兹海默症相关生物标志物的研究, 本研究使用 WOSCC 检索了 2018 年 10 月 27 日~2023 年 10 月 27 日出版的论文, 会议摘要、章节书籍等不纳入检索范围, 检索式为 $TS = (\text{Alzheimer disease}) \text{ AND } TS = (\text{biomarkers}) \text{ AND } DT = (\text{Article}) \text{ AND } DOP = (2018-10-27/2023-10-27)$ 。以纯文本的格式导出检索结果的全部记录与引用的参考文献, 将导出的结果以“download_***.txt”的格式命名并放入建好的“input”文件夹内, 在 CiteSpace 中对导出的文献数据进行去重处理, 最终得到 5346 篇文献。

2.2. 分析软件

本研究数据分析使用的软件为 Microsoft 365 (office)、CiteSpace 6.2.R4。其中, Microsoft 365 (office) 用于发文量趋势统计, 数据整理, 制作相关表格。CiteSpace 6.2.R4 软件可以根据文献的原始数据(如作者、机构、关键词、国家等)生成相关的合作网络图或时间线图谱。

2.3. 分析参数设置

研究者根据软件的默认设置和建议参数进行了图谱的制作, 并对制作出来的图谱进行了必要的调整, 以方便读者观看。具体参数设置为: 1) 时间跨度(time slicing)设置为 2018 年 10 月~2023 年 10 月, 时间切片(years per slice)设置为“每个切片 1 年”; 2) 节点类型包括作者、机构、国家、关键词、被引期刊等; 3) 每个切片“前 N%”的选择标准是从每个切片中选择引用最多或发生的前 50%的文献; 4) 使用 LLR (Log-Likelihood Ratio)算法提取关键词聚类标签。视觉图谱主要通过节点和连线进行, 每个节点代表一个因素; 连线代表两个节点间的关系, 代表该连线两端的节点发生一次合作, 即在同一篇文章中同时出现; 这些线显示不同颜色, 可用于分析共生的时间或重要性[6]。网络密度为全部节点间实际发生的关系数与理论可发生的最大关系数之比, 通常用于合作网络图中定量描述联系的紧密程度[6]。

3. 结果

3.1. 年度发文量及变化趋势



Figure 1. Line chart of the number of papers published in the year
图 1. 年度发文量折线图

研究者根据在 WOSCC 得到的在 2018 年 10 月 27 日~2023 年 10 月 27 日的有关 AD 生物标志物 5346 篇论文进行统计, 绘制了折线图(见图 1)。该图描述了该领域的年度发文量的变化情况及趋势。可以看出, 从 2018 年 10 月 27 日到 2023 年 10 月 27 日, 有关 AD 生物标志物的年度发文量总体呈现上升趋势, 在 2022 年发文量达到了峰值。

3.2. 发文国家/地区分析

研究者将文章数据输入 CiteSpace 软件, 并使用它生成所有相关国家/地区的协作网络图(见图 2)。可以看出, 有关 AD 生物标志物的发文国家/地区为 97 个, 合作线 631 条, 密度为 0.1355, 说明国家/地区之间合作联系紧密。出现频次(Frequency)前五的分别为美国(F = 1972)、中国(F = 1263)、英格兰(F = 795)、瑞典(F = 580)、德国(F = 501); 中心度数(Degree)排名前五为德国(D = 38)、英格兰(D = 37)、瑞典(D = 35)、意大利(D = 35)、丹麦(D = 34); 中心性(Centrality)排名前五为法国(C = 0.15)、苏格兰(C = 0.14)、德国(C = 0.12)、意大利(C = 0.11)、瑞典(C = 0.1)。



Figure 2. Network diagram of issuing countries/regions related to AD biomarkers
图 2. 有关 AD 生物标志物的发文国家/地区网络图

3.3. 发文机构分析

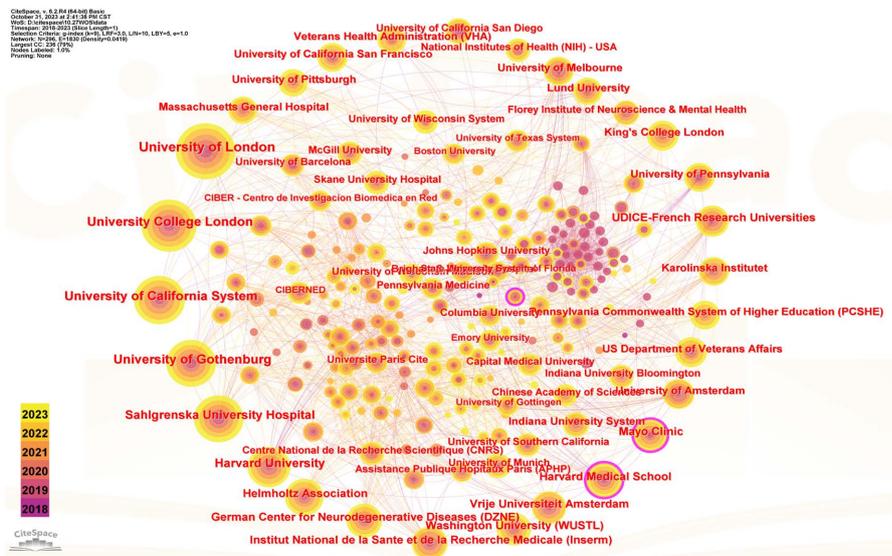


Figure 3. Network diagram of issuing institutions related to AD biomarkers
图 3. 有关 AD 生物标志物的发文机构网络图

研究者将文章数据输入 CiteSpace 软件, 并使用它生成所有相关机构的合作网络图(见图 3)。可以看出, 共有 296 个机构, 合作线为 1830, 密度为 0.0419。出现频次排名前五的分别为伦敦大学(F = 518)、伦敦大学学院(F = 450)、加利福尼亚大学(F = 382)、哥德堡大学(F = 371)、瑞典萨尔格林斯卡医院(F = 340); 中心度数排名前五为俄亥俄州立大学(D = 22)、霍华德大学(D = 22)、达特茅斯学院(D = 22)、梅奥医学中心(D = 13)、杜克大学(D = 13); 中心性排名前五为哈佛医学院(C = 0.22)、杜克大学(C = 0.2)、梅奥医学中心(C = 0.16)、匹兹堡大学(C = 0.11)、俄亥俄州立大学(C = 0.1)。

3.4. 发文作者分析

通过数据得出在 AD 生物标志物相关研究领域的发文作者合作图(见图 4), 可以看出, 有 285 位作者发表了与 AD 生物标志物相关的文献, 合作线为 725, 密度为 0.0179, 说明作者之间联系一般, 但也有部分作者之间联系较为频繁, 该领域还需加强作者之间的科研合作。其中出现频次前五的作者见表 1, 借此可以反映该作者在此领域的发文量; 中心度数排名前五的作者为 Zetterberg, Henrik (D = 36)、Blennow, Kaj (D = 33)、Beckett, Laurel (D = 33)、Leo, Alberto (D = 29)、Brosch, Jared R (D = 29); 中心性排名前五的作者为 Saykin, Andrew J (C = 0.44)、Beckett, Laurel (C = 0.28)、Stomrud, Erik (C = 0.28)、Shaw, Leslie M (C = 0.23)、Trojanowski, John Q (C = 0.23)。

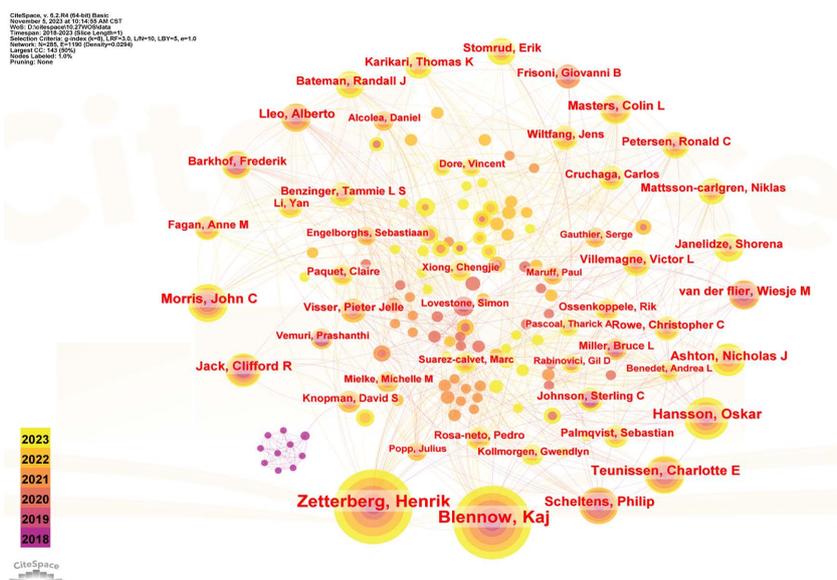


Figure 4. Network diagram of issuing authors related to AD biomarkers
图 4. 有关 AD 生物标志物的发文作者网络图

Table 1. Information on the top five authors with the highest occurrence frequency
表 1. 出现频次前五的作者信息

出现频次	作者	作者单位
325	Zetterberg, Henrik	University of Gothenburg
300	Blennow, Kaj	University of Gothenburg
109	Hansson, Oskar	Lund University
87	Morris, John C	Washington University
85	Teunissen, Charlotte E	Vrije Universiteit Amsterdam

#2 neuralnetwork、#3 cerebrospinalfluidbiomarker、#4 amyloidpetpositivity、#5 protectiveeffect、#6 cognitive decline、#7 taulevel 和#8 functionalconnectivity。从关键词时间线图可以看出，有关 AD 生物标志物的关键词大多出现在 2018 年，此后随着研究，关键词数量不断减少，但也伴随了一些新关键词的涌现。从关键词突现图可以看出，一共有 25 个突现的关键词，2019 年~2021 年突现词强度前五为 tauproteins (S = 6.58)、allele (S = 6.58)、impact (S = 6.25)、structuralmri (S = 6.25)、discovery (S = 5.92)，2021 年~2023 年突现词强度前五为 loci (S = 5.82)、sex (S = 5.82)、reliability (S = 5.57)、regression (S = 5.31)、pathogenesis (S = 5.06) (注：S 表示该突现词的强度)。

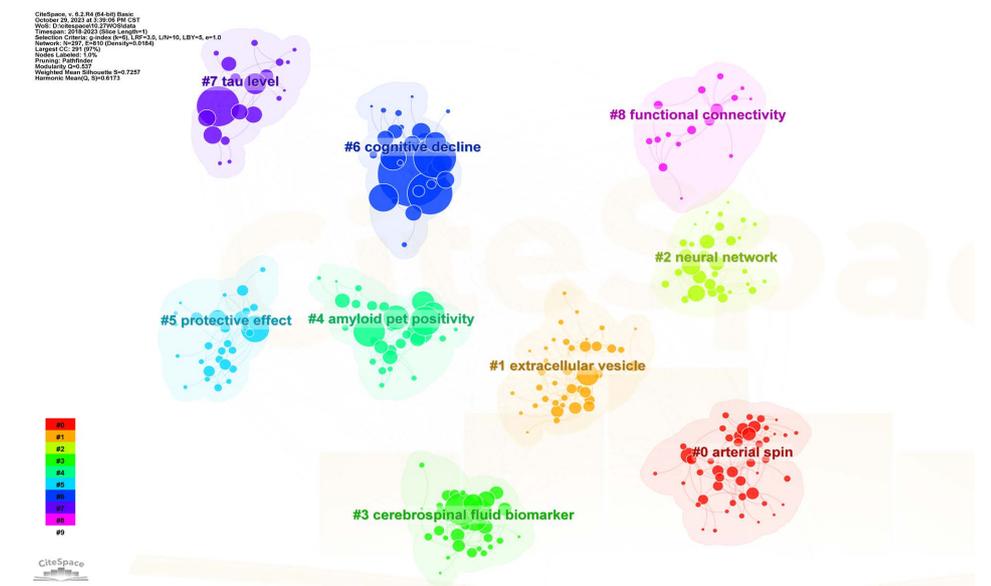


Figure 6. Keyword clustering diagram of AD biomarkers
图 6. 有关 AD 生物标志物的关键词聚类图

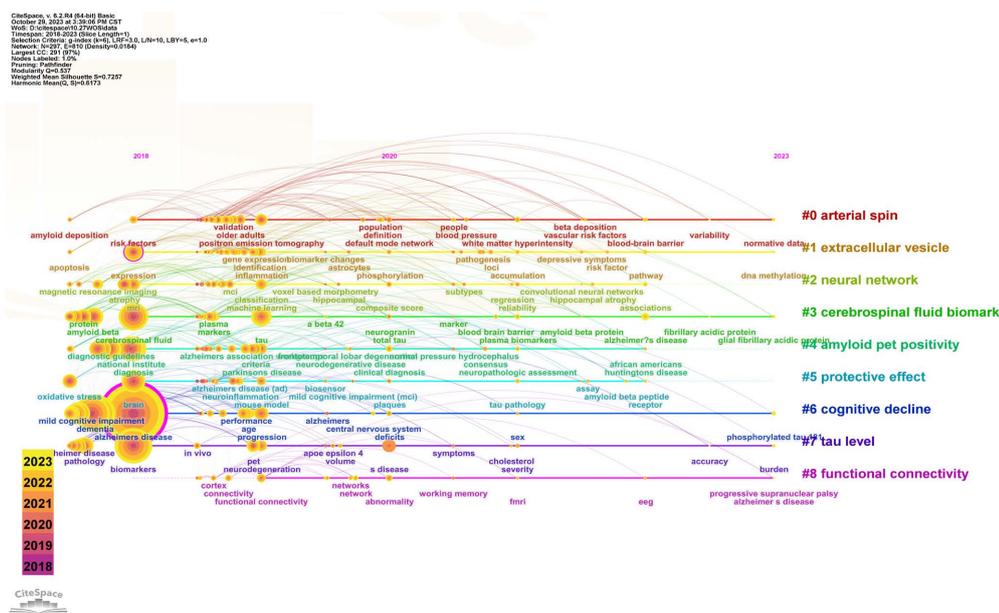


Figure 7. Timeline diagram of keywords related to AD biomarkers
图 7. 有关 AD 生物标志物的关键词时间线图

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Burst

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2018-2023
tau proteins	2019	6.58	2019	2020	
allele	2019	6.58	2019	2020	
impact	2019	6.25	2019	2020	
structural mri	2019	6.25	2019	2020	
discovery	2019	5.92	2019	2020	
blood based biomarkers	2019	5.92	2019	2020	
quantification	2019	5.82	2019	2020	
dementia with lewy bodies	2019	4.52	2019	2021	
management	2019	4.12	2019	2021	
precuesor protein	2019	3.99	2019	2021	
segmentation	2019	3.01	2019	2020	
astrocytes	2020	5.5	2020	2021	
hippocampal	2020	5.2	2020	2021	
default mode network	2020	4.15	2020	2021	
apoe epsilon 4	2020	3.01	2020	2021	
loci	2021	5.82	2021	2023	
sex	2021	5.82	2021	2023	
reliability	2021	5.57	2021	2023	
regression	2021	5.31	2021	2023	
pathogenesis	2021	5.06	2021	2023	
blood pressure	2021	5.06	2021	2023	
schizophrenis	2021	4.81	2021	2023	
consensus	2021	4.81	2021	2023	
severity	2021	4.81	2021	2023	
cholesterol	2021	4.55	2021	2023	

Figure 8. Keyword emergence diagram of AD biomarkers

图 8. 有关 AD 生物标志物的关键词突现图

4. 讨论

本研究应用 CiteSpace 6.2.R4 软件可视化分析可知, 2018 年 10 月~2023 年 10 月过去五年 WOSCC 中共检出 AD 生物标志物的相关文献 5346 篇, 2018~2022 年度发文量总体呈上升趋势, 2023 年截止 10 月发文量已达 1018 篇, 预测 2023 年发文量仍会上升。2018 年以后各年度发文量均在 800 篇以上, 2022 年是发文量高峰期, 达到 1298 篇。这反映了研究人员对该领域的高度关注, AD 生物标志物研究热点持续增加, 相关文献产出量增多。

发文国家和发文机构分析显示, 共有 97 个国家/地区发表了相关文献, 其中美国的发文量(1972 篇)断层式位居第一, 英格兰的发文量(795 篇)及中心度数($D = 37$)均位列前三, 说明该地区在 AD 生物标志物领域的学术研究处于领先地位; 共有 296 个机构关于 AD 生物标志物研究发表了相关论文, 其中前十名机构中, 位于英国的 University of London (伦敦大学)、University College London (伦敦大学学院)分别以发文量 518 篇和 450 篇位居前两名, 进一步表明英国在对 AD 生物标志物相关的研究处于领先地位。

从发文作者可见,瑞典哥德堡大学的 Zetterberg, Henrik 是五年期间发文量最多的作者。Zetterberg, Henrik 实验室团队曾利用血液中不同来源 tau 蛋白的结构特点建立了测量脑源性 tau (BD-tau)的免疫分析方法,并在 5 个独立的临床队列(共计 609 名受试者)中验证了 BD-tau 可作为有效评估 AD 相关神经退行性病理改变的生物标志物[7]。发文量第二的 Blennow, Kaj 与 Zetterberg, Henrik 同处一所大学,也进行了相关的研究。Blennow, Kaj 曾研究脑脊液中 A β 42、T-tau 和 P-tau 对预测轻度认知障碍患者早期 AD 的诊断准确性,最终发现脑脊液中 A β 42、T-tau 和 P-tau 可以很准确地识别早期 AD [8]。

被引期刊分析显示,被引中心度数最大的期刊是《ALZHEIMERS DEMENT》,它是一本由 WILEY 出版的医学-临床神经学学术刊物,该刊是国际一流期刊,主要刊载医学-临床神经学相关领域研究成果与实践,2022 年发布的影响因子为 14。中心性排名第一的期刊是《NEUROLOGY》,它是美国神经病学学会(AAN)的官方出版物,其创刊定位为临床神经病学领域顶级同行评议杂志,是神经病学领域极具权威性的老牌杂志,主要涵盖神经疾病相关实践的临床和基础研究。

由 AD 生物标志物的关键词共现图分析可知该领域的相关研究关键词,并且可以看出,认知缺陷、脑脊液、脑等关键词出现频率较高。关键词聚类图发现 tau 蛋白水平、认知力下降、脑脊液生物标志物等形成 9 个聚类群。由于与中枢神经系统直接接触,脑脊液已被证明是检测和测量大脑内生化异常的理想信息源[9]。在脑脊液中,A β 42 首先改变,其次是 A β 42/A β 40、磷酸化 tau (P-tau)和总 tau (T-tau),A β PET 阳性后,CSF 神经颗粒素、YKL-40 和神经丝光增加,只有在 A β PET 异常后,神经炎症、突触功能障碍和神经退行性变的生物标志物才发生改变[10]。

由关键词时间线图与关键词突现图分析显示,2019~2021 年“tau 蛋白”成为 AD 生物标志物的研究重点,tau 蛋白是大脑中最常见的微管相关蛋白,一般在中枢神经系统的神经元的轴突上高度表达[11]。能够促进微管的组装、维持神经元骨架系统结构的稳定性,并参与轴突的正常运转[12]。Tau 蛋白包括磷酸化、泛素化、甲基化等翻译后修饰[13]。正常人的成熟的脑中会含有 2~3 个磷酸基在 Tau 蛋白分子中,而 AD 患者脑中的 Tau 蛋白会异常过度磷酸化,从而使其从微管上脱落,脱落的 Tau 蛋白聚集形成不易被蛋白水解酶降解的神经纤维缠结(Neurofibrillary Tangles, NFTs)堆积在神经元内,降低微管的结合能力,破坏神经元轴突正常运转,干扰神经元突触间的信息传导,造成神经细胞结构和功能异常[14]。研究表明,脑脊液(Cerebrospinal Fluid, CSF)中总 tau 蛋白(Total-tau, t-tau)和 p-tau 蛋白升高是 AD 的明确标志[15]。2021~2023 年“基因”成为较强的凸显词,反映该领域已经深入到遗传学标志物的研究,如载脂蛋白 E ϵ 4 (APOE ϵ 4)是晚发性 AD 明确的风险基因,它可能会增加发病年龄提前并加快认知减退的发展,目前 APOE ϵ 4 已被认定为 AD 的一类遗传标志物[16]。ApoE 是一种多态性蛋白,参与脂蛋白的转化与代谢过程[17],影响各种正常细胞过程,包括神经元生长、膜的修复和重塑、突触发生、淀粉样蛋白 β (A β) 的清除和降解以及神经炎症[18]。ApoE 蛋白具有 3 种亚型: ApoE2、ApoE3 和 ApoE4,分别由 3 个常见的等位基因(ϵ 2、 ϵ 3、 ϵ 4)编码[19]。其中, ApoE ϵ 4 可显著增加患 AD 的风险,携带 APOE ϵ 4 基因的 AD 患者不仅发病年龄更早,并且倾向于有更明显的神经纤维缠结和淀粉样斑块聚集[20] [21] [22]。《中国痴呆与认知障碍诊治指南(2015 年版)》指南中指出: ApoE ϵ 4 是晚发型 AD 和散发型 AD 的风险因子,而且与年龄相关的认知能力下降有很大关联。ApoE ϵ 4 基因型还是 MCI (轻度认知功能障碍)或 CIND (非痴呆性认知功能损害)演变为 AD 的风险因子。诊断推荐认为应测定 ApoE 基因型,可通过 APOE ϵ 4 基因分型测定来划分 MCI 患者的危险等级,评估其演变为 AD 的风险[23]。

除 tau 蛋白、 β -淀粉样蛋白和载脂蛋白外,目前已发现的 AD 生物标志物还包括神经丝轻质多肽(NFL)、血浆胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、神经颗粒蛋白(Ng)等。神经丝轻质多肽表达广泛,并且是神经丝蛋白(NF)中唯一可自我组装为功能性纤维的亚单位,大多数引起轴索损伤的病理过程都会将 NF 释放到细胞外液、脑脊液和血液中。脑脊液和血浆中 NFL 水平的增加与包括炎症性、神经退行性、创伤性和脑血管疾病在

内的几种神经疾病中轴突损伤的程度成一定比例[24]。血浆胶质纤维酸性蛋白(GFAP)是成熟星形胶质细胞中主要的中间丝蛋白,也是星形胶质细胞发育过程中细胞骨架的重要组成部分[25]。有相关研究已经表明,GFAP在健康人群中低水平表达,但在AD患者的大脑中显著升高[26]。神经颗粒素(Ng)是一种小蛋白,通常在海马和皮质的锥体细胞中以颗粒样结构表达。目前,Ng被证明参与了由钙和钙调素信号通路介导的突触可塑性、突触再生等[27]。有学者提及过,在AD中,神经颗粒素以及所有其他突触蛋白的表达减少,在额叶皮质和海马中,早发性AD的减少比晚发性AD更明显[28]。

随着AD生物标志物研究的逐渐深入,研究者们普遍认为,单一的标志物不能满足AD的早筛、早诊要求,建立AD的标志物组来进行联合诊断的方式才能有效追踪AD的发生发展过程,进一步探索AD的病理生理机制。未来如何建立合适的标志物组合将会成为AD早期筛查的研究热点,这一技术壁垒的突破将为AD的诊断和治疗提供更加有效的手段[23]。

5. 结论与展望

本研究基于文献计量学和可视化分析,评估和量化了2018年10月~2023年10月WOSCC数据中的5346篇相关文献。根据对发文量和发文机构分析,过去五年中AD生物标志物研究领域文献数量持续增加,英国在该领域的贡献最大,其次是美国和瑞典。此外,根据关键词可视化分析显示,发现该领域已深入到遗传标志物的相关研究。希望AD的生物标志物研究在未来会取得更多的突破,为AD的诊断和治疗提供更加有效的手段。同时,本研究也存在一定局限性,因文献分析只选择了WOSCC数据库和特定的年份,这可能会导致部分文献数据缺失,在一定程度上影响分析结果。

基金项目

成都中医药大学2022年度本科生科研项目(20161321)。

参考文献

- [1] Zetterberg, H. (2017) Applying Fluid Biomarkers to Alzheimer's Disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **313**, C3-C10. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00007.2017>
- [2] 翟雅莉, 贾新, 王小明. 阿尔茨海默病的药物治疗进展[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(5): 605-608.
- [3] 李珊珊, 张晓玲. 基于 CiteSpace 可视化分析阿尔茨海默病生物标记物研究进展[J]. 中国预防医学杂志, 2021, 22(4): 288-296.
- [4] DeTure, M.A. and Dickson, D.W. (2019) The Neuropathological Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, **14**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- [5] Chen, C.M., et al. (2012) Emerging Trends in Regenerative Medicine: A Scientometric Analysis in *CiteSpace*. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **12**, 593-608. <https://doi.org/10.1517/14712598.2012.674507>
- [6] 杜瑞琥, 王飒, 张晓峰. 近十年小胶质细胞与阿尔茨海默病相关性研究进展——基于 CiteSpace 文献计量分析[J]. 毒理学杂志, 2021, 35(6): 496-500.
- [7] Gonzalez-Ortiz, F., Turton, M., Kac, P.R., Smirnov, D., Premi, E., Ghidoni, R., et al. (2023) Brain-Derived Tau: A Novel Blood-Based Biomarker for Alzheimer's Disease-Type Neurodegeneration. *Brain*, **146**, 1152-1165. <https://doi.org/10.1093/brain/awac407>
- [8] Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., et al. (2009) CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment. *The Journal of the American Medical Association*, **302**, 385-393.
- [9] Hampel, H., Lista, S. and Khachaturian, Z.S. (2012) Development of Biomarkers to Chart All Alzheimer's Disease Stages: The Royal Road to Cutting the Therapeutic Gordian Knot. *Alzheimer's & Dementia*, **8**, 312-336. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.05.2116>
- [10] Palmqvist, S., Insel, P.S., Stomrud, E., et al. (2019) Cerebrospinal Fluid and Plasma Biomarker Trajectories with Increasing Amyloid Deposition in Alzheimer's Disease. *EMBO Molecular Medicine*, **11**, e11170. <https://doi.org/10.15252/emmm.201911170>

- [11] 宋博雅. 阿尔兹海默症发病机制的研究进展[J]. 西安文理学院学报(自然科学版), 2020, 23(4): 77-79+92.
- [12] Hoe, H.S., Freeman, J. and Rebeck, G.W. (2006) Apolipoprotein E Decreases Tau Kinases and Phospho-Tau Levels in Primary Neurons. *Molecular Neurodegeneration*, **1**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-1-18>
- [13] Guo, T.T., Zhang, D.H., Zeng, Y.Z., Huang, T.Y., Xiu, H.X. and Zhao, Y.J. (2020) Molecular and Cellular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, **15**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00391-7>
- [14] Nam, E., Lee, Y.B., Moon, C. and Chang, K.A. (2020) Serum Tau Proteins as Potential Biomarkers for the Assessment of Alzheimer's Disease Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 5007-5026. <https://doi.org/10.3390/ijms21145007>
- [15] Park, J.C., Han, S.H., Yi, D., Byun, M.S., Lee, J.H., Jang, S., Ko, K., Jeon, S.Y., Lee, Y.S., Kim, Y.K., Lee, D.Y. and Jung, I.M. (2019) Plasma Tau/Amyloid- β_{1-42} Ratio Predicts Brain Tau Deposition and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Brain*, **142**, 771-786. <https://doi.org/10.1093/brain/awy347>
- [16] Verghese, P.B., Castellano, J.M., Garai, K., Wang, Y., Jiang, H., Shah, A., Bu, G., Frieden, C. and Holtzman, D.M. (2013) ApoE Influences Amyloid- β (A β) Clearance despite Minimal apoE/A β Association in Physiological Conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, E1807-E1816. <https://doi.org/10.1073/pnas.1220484110>
- [17] 李亮, 薛星莉, 李亚芹, 李欢, 潘宝龙, 牛侨. 亚慢性铝染毒对转人载脂蛋白E4基因小鼠 β -淀粉样蛋白含量及低密度脂蛋白家族的影响[J]. 环境与职业医学, 2020, 37(2): 103-110.
- [18] Lanfranco, M.F., Ng, C.A. and Rebeck, G.W. (2020) ApoE Lipidation as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6336. <https://doi.org/10.3390/ijms21176336>
- [19] 杜红坚. 阿尔茨海默病载脂蛋白 E 基因多态性及神经电生理研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2002.
- [20] Wernette-Hammond, M.E., Lauer, S.J., Corsini, A., Walker, D., Taylor, J.M. and Rall, S.C. (1989) Glycosylation of Human Apolipoprotein E. The Carbohydrate Attachment Site Is Threonine 194. *Journal of Biological Chemistry*, **264**, 9094-9101. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)81907-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)81907-X)
- [21] Nikolac Perkovic, M. and Pivac, N. (2019) Genetic Markers of Alzheimer's Disease. In: Kim, Y.K., Ed., *Frontiers in Psychiatry. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1192, Springer, Singapore, 27-52. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9721-0_3
- [22] Minta, K., Brinkmalm, G., Janelidze, S., Sjödin, S., Portelius, E., Stomrud, E., Zetterberg, H., Blennow, K., Hansson, O. and Andreasson, U. (2020) Quantification of Total Apolipoprotein E and Its Isoforms in Cerebrospinal Fluid from Patients with Neurodegenerative Diseases. *Alzheimer's Research & Therapy*, **12**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00585-7>
- [23] 白茹, 何婷, 谢能. 阿尔兹海默病诊断标志物的研究进展[J]. 河北医药, 2023, 45(9): 1391-1395.
- [24] Ashton, N., Janelidze, S., Al Khleifat, A., et al. (2020) Diagnostic Value of Plasma Neurofilament Light: A Multicentre Validation Study. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-63386/v1>
- [25] Middeldorp, J. and Hol, E.M. (2011) GFAP in Health and Disease. *Progress in Neurobiology*, **93**, 421-443. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.005>
- [26] Kim, K.Y., Shin, K.Y. and Chang, K.A. (2023) GFAP as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells*, **12**, Article 1309. <https://doi.org/10.3390/cells12091309>
- [27] Xiang, Y., Xin, J., Le, W. and Yang, Y. (2020) Neurogranin: A Potential Biomarker of Neurological and Mental Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article ID: 584743. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.584743>
- [28] Lista, S. and Hampel, H. (2017) Synaptic Degeneration and Neurogranin in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **17**, 47-57. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1204234>