

用于阿尔茨海默病诊断的生物标记物研究进展

张悦¹, 王涛^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年7月22日; 录用日期: 2022年8月17日; 发布日期: 2022年8月24日

摘要

阿尔茨海默病(AD)是一种进行性发展的致死性神经退行性病变,是临床最常见的老年期痴呆类型。随着社会人口老龄化进程加快,此类患者人数逐步上升,且治疗成本较高。因此建立在早期诊断基础上的临床干预可以延缓阿尔茨海默病进展,改善患者预后。本文汇总并分析了近年来各种AD生物标志物的代表性文献,分类总结了各类生物标志物对AD诊断及鉴别诊断的作用。

关键词

阿尔茨海默病, 生物标志物, 神经炎症, 神经成像

Research Progress of Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease

Yue Zhang¹, Tao Wang^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 22nd, 2022; accepted: Aug. 17th, 2022; published: Aug. 24th, 2022

Abstract

Alzheimer's disease, the most common type of senile dementia in the clinic, is a progressive and developing fatal neurodegenerative lesion. As population ageing progresses, the number of such patients increases and the cost of treatment is high. Thus, clinical interventions based on early diagnosis can delay Alzheimer's disease progression and improve patient outcomes. This paper summarizes and analyzes the recent literature of various biomarkers of AD, and classifies and summarizes the role of various biomarkers in the diagnosis and differential diagnosis of AD.

*通讯作者。

Keywords

Alzheimer's Disease, Biomarkers, Neuroinflammation, Neuroimaging

Copyright © 2022 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)是一种以脑实质的 β -淀粉样变性和神经纤维缠结、认知功能障碍和记忆障碍的退行性疾病,是老年期痴呆症的主要原因[1]。脑内小胶质细胞和星形胶质细胞驱动的神经炎症反应及自噬、凋亡、脂质代谢、突触可塑性等一系列细胞活动与AD[2]的发病机制相关。据2020年统计数据显示,我国60岁以上痴呆患者人数达到了1507万人,其中AD患者约983万[3],随着全球老龄化进程加快,这一数据将持续增长。与认知功能正常的人相比,痴呆患者经济负担和生活质量更差。2015年全球痴呆症成本估计为9575.6亿美元,2030年将为2.54万亿美元,2050年将增加至9.12万亿美元[4],可见AD已经成为影响全球公共健康和社会可持续发展的重大问题。早期发现并干预AD疾病病程,将会节省治疗成本,延缓病情进展。因此使用强有力的、信息丰富的生物标志物可在疾病的早期提供准确的诊断是至关重要的。本文就AD生物标志物研究进展综述如下。

2. 液体生物标志物

2.1. AD病理特异性CSF生物标志物

2.1.1. CSF中 $A\beta$ 肽

$A\beta$ 肽由淀粉样前体蛋白(APP)经 β -分泌酶和 γ -分泌酶裂解而产生,在AD的发生发展中起着重要的作用。其中 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 直接作用于斑块的形成和诱导的神经毒性, $A\beta_{42}$ 含量较少,但其神经毒性更重,是斑块形成的主要部分[5]。OLSSON等[6]发现与认知功能正常的老年人相比,AD患者乃至轻度认知障碍前期(pre-mild cognitive impairment, pre-MCI)阶段患者CSF $A\beta_{42}$ 水平显著下降。

2.1.2. CSF中Tau蛋白

Tau蛋白是一种微管相关蛋白,主要分布于神经元的轴突上。CSF中总tau浓度的增加是神经元变性程度的反映,神经元中轴突蛋白tau的过度磷酸化形式的聚集,形成神经纤维缠结,是AD的关键病理特征。Suarez-Calvet等人[7]最近一项来自ALFA+队列的研究证实了,当 $A\beta$ 病理发生细微变化时,CSF中P-tau181、P-tau217和P-tau231在AD临床前阶段早期显著增加,并能准确区分 $A\beta$ 阳性和 $A\beta$ 阴性的认知正常个体。

2.2. AD病理特异性血浆生物标志物

2.2.1. 血浆中的 $A\beta$

大量研究证明,CSF中 $A\beta_{42}$ 含量显著降低对于AD具有诊断价值,但血浆 $A\beta$ 研究结果却呈现出多样性。一项2016年的荟萃分析结果显示,与对照组相比,AD患者血清中 $A\beta_{40}$ 及 β_{42} 水平没有或轻微差别[6]。考虑产生此类结果的原因是 $A\beta$ 肽具有疏水特性,不可避免地会与循环血浆蛋白结合,进而干扰分析过程[8]。然而,随着高灵敏度分析方法和技术的发展,最近的研究结果使血浆 $A\beta$ 成为生物标志物

更有希望。Wang [9]等人研究发现, 血浆 $A\beta$ 42 与 AD 患者早期认知能力下降之间存在显著相关性。同时也有研究证实血浆 $A\beta$ 42 含量降低, 具有较高的诊断性[10]。现有研究也表明了, 低血浆 $A\beta$ 42/40 或错误折叠的 $A\beta$ 42 与认知功能未受损、主观认知功能减退或轻度认知障碍患者的认知能力下降和进展为阿尔茨海默病的风险有关[11]。

2.2.2. 血浆中的 Tau

目前已知高度磷酸化 tau 蛋白缠结是阿尔茨海默病的另一个主要病理标志。在提出的 AD 外周生物标志物中, OLSSON 等[6]分析中提出, 血浆 tau 蛋白是唯一与 AD 相关的标志物, 但研究结果存在显著的差异。有研究发现血浆 T-tau 浓度与梅奥诊所老年研究中 458 名参与者认知能力下降有关, 并发现高浓度血浆 T-tau 与临床疾病进展更快有关[12]。血浆 p-tau181 在健康对照组和 MCI 患者中也有显著差异, 且血浆 p-tau181 水平与 AD 严重程度的相关性大于血浆 T-tau 水平[13], 提示了血浆 tau 在 AD 诊断中同样具有临床价值。

2.3. AD 病理非特异性 CSF 和血浆生物标志物

2.3.1. 神经炎症生物标志物

神经炎症被证实参与了包括 AD 在内的多种神经退行性疾病的发病过程。炎症反应产生的炎性介质和神经毒性化合物加剧了 AD 的病理过程[14]。

白介素-1 (IL-1)是炎症免疫反应初始调控因子, 可以诱发炎症反应及机体防御反应, IL-1 家族的细胞因子和受体对其激活和调节炎症反应的能力尤为重要。ITALIANI [15]等通过检测 AD 患者、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)、主观记忆障碍(subjective memory complaints, SMC)和正常健康受试者(normal healthy subjects, NHS)血清中 IL-1 家族的细胞因子和受体的水平, 结果发现 AD 患者组 IL-1 家族细胞因子较对照组明显增高, 尤其是 IL-1 α 、IL-1 β 。

脑脊液神经胶质活化蛋白(YKL-40)是一种潜在的炎症生物标志物, 其在大脑中通过小胶质细胞和星形胶质细胞大量表达, 两者都与 AD 的 β -淀粉样变性密切相关。一项关于前驱期 AD 患者 YKL-40 的 CSF 水平的研究表明, AD 组 CSF 中 YKL-40 浓度明显高于正常对照组, 尤其是在 APOE4 等位基因存在的情况下, 这意味着该炎症标志物可以预测 AD 中 MCI 的转化[16]。但也有研究发现 YKL-40 的血浆水平在克雅氏病(Creutzfeldt-jakob disease, CJD)、血管性痴呆、额颞叶痴呆(Frontotemporal dementia, FTD)及路易体痴呆(dementia with lewy bodies, DLB)也是升高的, 表明这个生物标志物可能不是 AD 特异性的[17]。

髓样细胞触发受体 2 (TREM2)是一种跨膜糖蛋白免疫受体, 在大脑中由小胶质细胞表达, 可调节小胶质细胞对凋亡神经元的吞噬清除和炎症反应, 其基因突变可增加 AD 的风险。可溶性 TREM2 (sTREM2)是 TREM2 的一个外域被裂解后产生的。Heslegrave 等人[18]的研究结果显示, 与正常对照组相比, AD 患者 CSF 中 sTREM2 水平升高(主要是在早期), 且与 T-tau 和 P-tau 等神经退行性变标志物均有显著相关性。

单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)主要由小胶质细胞和巨噬细胞表达, 这两种细胞都参与了 $A\beta$ 的清除、髓鞘的降解和神经元的丢失。一项随访 2 年的研究发现 AD 患者血浆 MCP-1 水平高于 MCI 患者和对照组, 此外在随访中发现, 更高的血浆 MCP-1 水平与 AD 和 MCI 患者更快的认知能力下降有关, 提示了血浆 MCP-1 水平与 AD 的风险和病程有关, 并可作为 AD 和 MCI 患者认知功能下降的生物标志物[19]。但由于其与呼吸系统或缺血性心脏病发病等条件下的不良结果也有关, 故缺乏一定的特异性。

此外, 近期一篇荟萃分析显示, AD 组、MCI 组和对照组外周血 sTNFR1、sTNFR2、 α 1-ACT、sCD40L 和 hsCRP 水平以及 α 1-ACT、NGF 和 vipp-1 的 CSF 浓度均发生了显著变化, 这些发现为证明 AD 和 MCI 伴有全身和中枢神经系统来源的炎症过程提供了证据, 但仍需要在更大的多中心队列研究中得到验证[20]。

2.3.2. 血脑屏障改变的生物标记物

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的完整性对于维持中枢神经系统生化稳态至关重要, 研究表明 BBB 功能障碍被认为是认知功能障碍的早期标志, 包括早期 AD。APOE4 作为迟发性 AD 易感基因, 被发现可加速 BBB 的破坏。近期 Montagne 等人发现 CSF 中 PDGFR β (血脑屏障周细胞损伤标志物)的高基线水平预测了 APOE4 携带者未来的认知能力下降, 而非携带者则没有[21]。脑脊液白蛋白/人血白蛋白比值(cerebrospinal fluid/serum albumin ratio, c/sAR)是目前评估 BBB 完整性的常用生物学标志物之一, 在一项大样本、多中心、几乎涵盖所有痴呆亚型的横断面研究中发现晚发型 AD 患者 c/sAR 增高与神经丝轻链(NFL)成正相关($\beta = 0.24, p < 0.001, R^2 = 0.17$), 同时也发现了血管性痴呆($\beta = 0.24, p < 0.001, R^2 = 0.15$)、混合型痴呆($\beta = 0.21, p < 0.001, R^2 = 0.17$)及其他痴呆组($\beta = 0.35, p = 0.41, R^2 = 0.13$)的 c/sAR 增高与神经丝轻链(NFL)的正相关关系, 提示 BBB 功能障碍不是 AD 固有的, 但可能是伴随的脑血管病理[22]。

2.3.3. 神经变性或轴索损伤的生物标记物

神经丝轻链(neurofilament light chain, NFL)是异质聚合物蛋白的一种成分, 主要存在于神经元轴突中, 有助于维持神经元的形状, 保持神经元结构稳定, 当中枢神经系统轴突损伤时, NFL 大量释放于 CSF 和血液中[23]。研究发现与认知健康对照组相比, AD 患者 CSF 和血浆中的 NFL 水平更高, 且 NFL 浓度的增加与大脑萎缩、新陈代谢减少和认知功能下降很好地匹配。当与 AD 的核心生物标志物结合时, 其诊断率提高[24]。

神经类视锥蛋白 1 (visinin-like protein-1, VLP-1)是另一种新出现的替代生物标志物, 反映与神经元损伤相关的退行性改变。它是一种钙结合蛋白, 通过调节离子通道、细胞生长、存活和神经元可塑性, 在神经元信号级联中发挥重要作用。而 AD 发病机制与 Ca²⁺信号通路异常密切相关。另外有纵向研究表明, 与正常对照组相比, AD 患者的 CSF 中 VLP-1 水平显著升高。因此考虑 VLP-1 不仅能够早期发现患者, 而且为预测疾病进展提供了强有力的线索[25]。

2.3.4. 突触功能障碍的生物标记物

海马神经颗粒素(neurogranin, NG)是一种突触后蛋白, 在长期记忆增强和巩固中具有重要意义。PORTELIUS 等[26]研究发现在 AD 的早期临床阶段, CSF 中 NG 已经增加, 并预示了随着时间的推移, 认知功能恶化以及代谢和结构生物标志物的疾病相关变化, 同时发现 NG 的增加与 A β 和 tau 病变、认知功能减退、低代谢和脑结构萎缩显著相关。综上, 考虑 NG 可能可以作为 AD 早期检测、诊断及预测疾病进展的一个潜在的生物标志物。

突触体相关蛋白 25 (SNAP-25)、突触 totagmin-1 (SYT-1)和生长相关蛋白 43 (GAP-43)作为突触前蛋白, 其 CSF 浓度被分析后发现它在 AD 的所有临床阶段都在逐步升级。相反它们在脑组织中的表达被高度抑制, 这可以解释神经元突触中存在的功能障碍[27]。由于突触变性和丧失是 AD 的中心事件, 故考虑上述数据可为 AD 诊断提供了一个新的思路。

2.4. 代谢组学生物标志物

ZARROUK 等[28]以脂质代谢为背景, 引用并分析了 148 篇关于 AD 脂质生物标志物的文献, 表明磷脂可能作为检测 AD 前驱期的关键生物标志物。同时也有研究发现神经鞘脂与 AD 相关的几个生物学途径有关, 包括 tau 蛋白磷酸化、A β 代谢、钙稳态、乙酰胆碱生物合成和细胞凋亡, 且神经鞘脂代谢紊乱与 AD 临床前和前驱期的内表型一致相关, 也与其尸检病理相关, 再次说明了神经鞘脂可能是 AD 早期发现的相关生物标志物[29]。

此外, 在 AD 的病理过程发生的同时, 出现了大脑外器官——肝脏的代谢紊乱。在一个为确定肝功

能与 AD 之间关系的队列研究($n = 1581$)中, 发现谷草转氨酶(AST)/谷丙转氨酶(ALT)比值升高和 ALT 水平降低与认知能力差相关。此外, 还发现 ALT 水平降低与 CSF 的 $A\beta_{42}$ 水平的降低、 $A\beta$ 沉积增加、更高的 CSF 总 tau 水平、更高的 CSF 磷酸化 tau181、脑葡萄糖代谢降低及脑萎缩相关[30]。由此可见以血清为基础的肝功能标志物与 AD 的认知功能和 AD 常见致病生物标志物的一致关联。

2.5. 血清中微 rna

微 rna (miRNA)是一种小的非编码 rna, 可以调节突触可塑性、炎症过程或脂质代谢, 大脑 miRNAs 的失调会加速认知能力下降和增加神经功能障碍。一项临床研究通过对比 AD 患者及正常对照组患者血清样本, 发现与对照组相比, AD 患者血清中 4 个 miRNAs (miR-31、miR-93、miR-143 和 miR-146a)显著降低, 考虑这四种 miRNAs 可作为 AD 的潜在生物标志物[31]。

3. 成像技术生物标志物

3.1. 正电子发射断层扫描(PET)

PET 是一种神经成像工具, 可在活体水平上观察大脑的结构、功能变化及不同区域的脑代谢水平。目前临床 PET 脑显像主要有 18 标记的氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层显像(18 Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography, ^{18}F -FDG PET)、淀粉样蛋白正电子发射断层显像(betaamyloid positron emission tomography, $A\beta$ PET)、tau 蛋白显像、和转位蛋白成像(TSPO PET) [32]。

^{18}F -FDG PET 可以评估各脑区的代谢情况, 反映脑内神经元功能的衰退及数目的缺失情况。该成像能够比临床诊断方法更早检出 AD, 具有较高的敏感性和特异性, 而且可以预测轻度认知障碍患者是否转化为 AD [33]。用这种方法检测到不同阶段 AD 患者脑代谢减低的区域及对称性不同[34], 可见 ^{18}F -FDG PET 能够反映不同阶段 AD 的病理生理, 评价 AD 的严重程度。

$A\beta$ PET 是一种旨在识别 $A\beta$ 斑块沉积的成像技术, 该方法可在 AD 早期、MCI 阶段探测到脑内的老年斑。有研究对 AD 及 MCI 患者行 PET 检查, 并进行了 3~5 a 的随访后发现在 AD 早期、MCI 甚至更早期, $A\beta$ 即出现明显的沉积, 并在疾病早期阶段已达到饱和状态, 其沉淀量并不随着病情的进展而增加。因此认为其可作为 AD 诊断的辅助生物标志物, 但其与病情严重程度的相关性较差[35]。与 $A\beta$ PET 一致, PET 也可以揭示出 tau 蛋白在个体上的总体累积和空间分布。但目前由于其示踪剂的安全性尚在研究阶段, 可用于临床试验的患者[32]。

TSPO 是 PET 成像中研究最广泛的神经炎症靶点, TSPO PET 主要是检测激活的小胶质细胞分泌 TSPO 的神经炎症。近期一项研究发现, 与对照组相比, AD 患者的 TSPO 密度更高, 该技术还强调了小胶质细胞的激活发生在 AD 发病早期[36]。此外, 正常小胶质细胞 TSPO 的表达也需要考虑。因此, 联合 $A\beta$ 、tau 进行体内 PET 成像, 可提高 TSPO PET 显像在 AD 诊断中的意义。

3.2. 磁共振成像(MRI)

大脑 MRI 可用来直视大脑结构及评估其功能, 从而提供 AD 风险、发展等重要信息。MRI 技术有不同的方法, 其中最常见的结构 MRI 可通过检测脑灰质、白质、脑脊液等不同区域在磁场和射频波刺激下释放不同能量的能力来显示大脑结构。这种结构 MRI 不仅可以检测区域大脑(如海马、内嗅皮质、顶叶、后扣带回等)的萎缩, 并且可以区分 AD、健康对照组及其他痴呆症的类型[37]。VEMURI 等[38]对符合 AD、DLB 和 FTD 诊断的单一痴呆病理类型患者, 在临床诊断时行 MRI 检测, 后行尸检检查, 发现在诊断 AD、DLB 和 FTD 时, 结构 MRI 的准确率分别为 87%、95%和 90%, 因此可以考虑基于 MRI 来识别每种疾病特有的萎缩形式, 并建立一个基于 MRI 的鉴别诊断系统, 然而上述方法是一个过于简化的方法。

另一种抛开直观的解剖分析及容量分析的研究方法是功能性 MRI (functional MRI, fMRI), 由于静息态 fMRI 检测不需要病人的配合, 可能更容易在晚期 AD 患者中进行, 因此其在 AD 的研究中越来越受欢迎。Montagne 等[39]提到, 几项基于 fMRI 研究一致报道 MCI 和 AD 受试者的海马活动均减少, 且与记忆功能受损一致, 同时也有报道提到了, 在 MRI 个体早期阶段, 可见到海马功能的过度活跃, 随后在晚期阶段失去激活, 相关的纵向研究进一步表明了这种基线的过度活跃可预测认知能力的快速下降, 可见 fMRI 检查对于 AD 的临床诊断及疾病进展有一定的预测价值。

扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种通过测量水分子的随机平移运动, 获得神经纤维结构的信息的技术, 它的主要度量指标包括分数各向异性(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)和表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)。近期的荟萃分析显示, MCI 与 AD 患者的左额叶、胼胝体、穹窿、海马、扣带回的 FA 值显著降低, 提示这些脑区可能是揭示 AD 进展的有效生物标志物[40]。Avinash Chandra 等人[39]也表明了 FA 的减少及 MD 的增加在 AD、MCI 及其他类型痴呆患者大脑中的分布区域不同, 体现了该技术在 AD 诊断及鉴别诊断中的作用。

3.3. 视网膜成像

视网膜是位于眼睛后部的一种神经感觉层状组织, 与大脑类似, 视网膜也拥有不同类型的支持胶质细胞: Müller 细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞[41]。视网膜成像是一项新兴技术, 它可能产生低成本和无创的早期疾病负担和进展标记物。最近的研究进展强调了 AD 患者的视网膜病变, 提示了其在 AD 病理中的意义。有研究发现, 临床前 AD 患者视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)的变化与大脑淀粉样蛋白的积累相对应[42]。Mirzaei 等人[41]也报道了可以在视网膜中找到有 A β 斑块、tau 蛋白过度磷酸化、神经元变性、视网膜变薄、血管异常和胶质细胞增生的病理变化, 进一步增强了数据丰富的视网膜成像作为一种有前途的工具和 AD 生物标志物来源的潜力。

4. 尿液、唾液中生物标志物

据报道, 在 AD 及 MCI 组患者尿液检查中发现阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)均高于健康组, 且由于尿液样本易收集、无创伤性、检测方法简单, 使得尿 AD7c-NTP 有望成为诊断 AD 的潜在生物标志物[43]。对另一种易获取的标本唾液的研究发现 AD 患者唾液中 A β 42 水平显著高于对照组, 同时唾液中的 A β 42、磷酸化 tau 蛋白的增加和乳铁蛋白的减少可能与临床 AD 相关, 而唾液中的 A β 40 和 T-tau 蛋白与临床 AD 疾病无关[44], 基于这些结果, 考虑唾液检测似乎是一种很有前途的方法来检测 AD 的关键早期阶段。

5. 展望

近年来随着 AD 诊断标准的不断更新, 逐渐强调了生物标志物在其诊断中的价值, 加之对早期 AD 诊断的生物标志物的寻找, 导致了許多生物标志物被研究和发现, 但目前为止关于该病的诊断, 仍有許多不确定因素。本文所叙述的各种生物标志物, 为未来 AD 早期诊断及治疗带来了希望, 但仅有少数的生物标志物通过尸检病理分析得到证实, 大多数潜在的生物标志物处于个别研究, 其研究结果表现差异很大, 缺少综合的分析评估其诊断性能。而在实际临床工作中, 影像学检查的花费昂贵及 CSF 样本采集的创伤性和高风险, 迫切需要研究者能找到新型的潜在生物标志物, 明确 AD 进展的潜在机制, 可简单易行的用于 AD 的临床诊断。

基金项目

陕西省自然科学基金面上项目(2022JM-587)。

参考文献

- [1] Uchida, K. (2022) Waste Clearance in the Brain and Neuroinflammation: A Novel Perspective on Biomarker and Drug Target Discovery in Alzheimer's Disease. *Cells*, **11**, Article No. 919. <https://doi.org/10.3390/cells11050919>
- [2] Soria Lopez, J.A., González, H.M. and Léger, G.C. (2019) Alzheimer's Disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 167, Elsevier, Amsterdam, 231-255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
- [3] Jia, L., Du, Y., Chu, L., et al. (2020) Prevalence, Risk Factors, and Management of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Adults Aged 60 Years or Older in China: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Public Health*, **5**, e661-e671. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30185-7)
- [4] Jia, J., Wei, C., Chen, S., et al. (2018) The Cost of Alzheimer's Disease in China and Re-Estimation of Costs Worldwide. *Alzheimer's & Dementia*, **14**, 483-491. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.006>
- [5] Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., et al. (2019) Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Diagnostics, and Therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 5541-5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- [6] Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., et al. (2016) CSF and Blood Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Neurology*, **15**, 673-684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
- [7] Suárez-Calvet, M., Karikari, T.K., Ashton, N.J., et al. (2020) Novel Tau Biomarkers Phosphorylated at T181, T217 or T231 Rise in the Initial Stages of the Preclinical Alzheimer's Continuum When Only Subtle Changes in A β Pathology Are Detected. *EMBO Molecular Medicine*, **12**, e12921.
- [8] Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., et al. (2010) Cerebrospinal Fluid and Plasma Biomarkers in Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neurology*, **6**, 131-144. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.4>
- [9] Wang, J., Qiao, F., Shang, S., et al. (2018) Elevation of Plasma Amyloid- β Level Is More Significant in Early Stage of Cognitive Impairment: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **64**, 61-69. <https://doi.org/10.3233/JAD-180140>
- [10] Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V.L., et al. (2018) High Performance Plasma Amyloid- β Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Nature*, **554**, 249-254. <https://doi.org/10.1038/nature25456>
- [11] Verberk, I.M.W., Slot, R.E., Verfaillie, S.C.J., et al. (2018) Plasma Amyloid as Prescreener for the Earliest Alzheimer Pathological Changes. *Annals of Neurology*, **84**, 648-658. <https://doi.org/10.1002/ana.25334>
- [12] Mielke, M.M., Hagen, C.E., Wennberg, A.M.V., et al. (2017) Association of Plasma Total Tau Level with Cognitive Decline and Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia in the Mayo Clinic Study on Aging. *JAMA Neurology*, **74**, 1073-1080. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1359>
- [13] Yang, C.C., Chiu, M.J., Chen, T.F., et al. (2018) Assay of Plasma Phosphorylated Tau Protein (Threonine 181) and Total Tau Protein in Early-Stage Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **61**, 1323-1332. <https://doi.org/10.3233/JAD-170810>
- [14] Calsolaro, V. and Edison, P. (2016) Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Directions. *Alzheimer's & Dementia*, **12**, 719-732. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
- [15] Italiani, P., Puxeddu, I., Napoletano, S., et al. (2018) Circulating Levels of IL-1 Family Cytokines and Receptors in Alzheimer's Disease: New Markers of Disease Progression? *Journal of Neuroinflammation*, **15**, 342. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1376-1>
- [16] Wang, L., Gao, T., Cai, T., et al. (2020) Cerebrospinal Fluid Levels of YKL-40 in Prodromal Alzheimer's Disease. *Neuroscience Letters*, **715**, Article ID: 134658. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134658>
- [17] Villar-Piqué, A., Schmitz, M., Hermann, P., et al. (2019) Plasma YKL-40 in the Spectrum of Neurodegenerative Dementia. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1531-3>
- [18] Heslegrave, A., Heywood, W., Paterson, R., et al. (2016) Increased Cerebrospinal Fluid Soluble TREM2 Concentration in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, **11**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0071-x>
- [19] Lee, W.J., Liao, Y.C., Wang, Y.F., et al. (2018) Plasma MCP-1 and Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Two-Year Follow-Up Study. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 1280. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19807-y>
- [20] Shen, X.N., Niu, L.D., Wang, Y.J., et al. (2019) Inflammatory Markers in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis and Systematic Review of 170 Studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **90**, 590-598. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319148>
- [21] Montagne, A., Nation, D.A., Sagare, A.P., et al. (2020) APOE4 Leads to Blood-Brain Barrier Dysfunction Predicting Cognitive Decline. *Nature*, **581**, 71-76. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2247-3>

- [22] Skillbäck, T., Delsing, L., Synnergren, J., *et al.* (2017) CSF/Serum Albumin Ratio in Dementias: A Cross-Sectional Study on 1861 Patients. *Neurobiology of Aging*, **59**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.028>
- [23] 杨红旗, 陈生弟. 神经丝蛋白轻链在阿尔茨海默病诊断中的价值[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2020, 3(3): 177-181.
- [24] Mattsson, N., Insel, P.S., Palmqvist, S., *et al.* (2016) Cerebrospinal Fluid Tau, Neurogranin, and Neurofilament Light in Alzheimer's Disease. *EMBO Molecular Medicine*, **8**, 1184-1196. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606540>
- [25] Hu, X., Yang, Y. and Gong, D. (2017) A Meta-Analysis of Cerebrospinal Fluid Visinin-Like Protein-1 in Alzheimer's Disease Patients Relative to Healthy Controls and Mild Cognitive Impairment Patients. *Neurosciences (Riyadh)*, **22**, 94-101. <https://doi.org/10.17712/nsj.2017.2.20160557>
- [26] Portelius, E., Zetterberg, H., Skillbäck, T., *et al.* (2015) Cerebrospinal Fluid Neurogranin: Relation to Cognition and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Brain*, **138**, 3373-3385. <https://doi.org/10.1093/brain/awv267>
- [27] Jia, L., Zhu, M., Kong, C., *et al.* (2021) Blood Neuro-Exosomal Synaptic Proteins Predict Alzheimer's Disease at the Asymptomatic Stage. *Alzheimer's & Dementia*, **17**, 49-60. <https://doi.org/10.1002/alz.12166>
- [28] Zarrouk, A., Debbabi, M., Bezine, M., *et al.* (2018) Lipid Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, **15**, 303-312. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170505101426>
- [29] Varma, V.R., Oommen, A.M., Varma, S., *et al.* (2018) Brain and Blood Metabolite Signatures of Pathology and Progression in Alzheimer Disease: A Targeted Metabolomics Study. *PLOS Medicine*, **15**, e1002482. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002482>
- [30] Nho, K., Kueider-Paisley, A., Ahmad, S., *et al.* (2019) Association of Altered Liver Enzymes with Alzheimer Disease Diagnosis, Cognition, Neuroimaging Measures, and Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *JAMA Network Open*, **2**, e197978. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.7978>
- [31] Dong, H., Li, J., Huang, L., *et al.* (2015) Serum MicroRNA Profiles Serve as Novel Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Disease Markers*, **2015**, Article ID: 625659. <https://doi.org/10.1155/2015/625659>
- [32] Mahalingam, S. and Chen, M.K. (2019) Neuroimaging in Dementias. *Seminars in Neurology*, **39**, 188-199. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678580>
- [33] De Carli, F., Nobili, F., Pagani, M., *et al.* (2019) Accuracy and Generalization Capability of an Automatic Method for the Detection of Typical Brain Hypometabolism in Prodromal Alzheimer Disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **46**, 334-347. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4197-7>
- [34] 陈超, 招建华, 卓文燕, 等. 阿尔茨海默病的 18F-FDG PET 脑显像特征及意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(17): 1484-1489.
- [35] Kadir, A., Almkvist, O., Forsberg, A., *et al.* (2012) Dynamic Changes in PET Amyloid and FDG Imaging at Different Stages of Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **33**, 198.e1-14. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.015>
- [36] Dupont, A.C., Largeau, B., Santiago Ribeiro, M.J., *et al.* (2017) Translocator Protein-18 kDa (TSPO) Positron Emission Tomography (PET) Imaging and Its Clinical Impact in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, 785. <https://doi.org/10.3390/ijms18040785>
- [37] Harper, L., Bouwman, F., Burton, E.J., *et al.* (2017) Patterns of Atrophy in Pathologically Confirmed Dementias: A Voxelwise Analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **88**, 908-916. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314978>
- [38] Vemuri, P., Simon, G., Kantarci, K., *et al.* (2011) Antemortem Differential Diagnosis of Dementia Pathology Using Structural MRI: Differential-STAND. *Neuroimage*, **55**, 522-531. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.073>
- [39] Chandra, A., Dervenoulas, G. and Politis, M. (2019) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Magnetic Resonance Imaging in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Neurology*, **266**, 1293-1302. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9016-3>
- [40] Qin, L., Guo, Z., McClure, M.A., *et al.* (2021) White Matter Changes from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Acta Neurologica Belgica*, **121**, 1435-1447. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01322-5>
- [41] Mirzaei, N., Shi, H., Oviatt, M., *et al.* (2020) Alzheimer's Retinopathy: Seeing Disease in the Eyes. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article No. 921. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00921>
- [42] Asanad, S., Fantini, M., Sultan, W., *et al.* (2020) Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Predicts CSF Amyloid/Tau Before Cognitive Decline. *PLOS ONE*, **15**, e0232785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232785>
- [43] Ma, L., Chen, J., Wang, R., *et al.* (2015) The Level of Alzheimer-Associated Neuronal Thread Protein in Urine May Be an Important Biomarker of Mild Cognitive Impairment. *Journal of Clinical Neuroscience*, **22**, 649-652.

<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.10.011>

- [44] Ashton, N.J., Ide, M., Zetterberg, H., *et al.* (2019) Salivary Biomarkers for Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Neurology and Therapy*, **8**, 83-94. <https://doi.org/10.1007/s40120-019-00168-1>