

# 阿尔茨海默病血液的生物标志物研究与展望

蓝萍<sup>1\*</sup>, 车土玲<sup>1</sup>, 陈学权<sup>1</sup>, 何雅红<sup>1</sup>, 肖静颖<sup>1</sup>, 苏裕盛<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>宁德师范学院医学院, 福建 宁德

<sup>2</sup>宁德师范学院毒物与药物毒理学重点实验室, 福建 宁德

收稿日期: 2022年11月16日; 录用日期: 2023年1月4日; 发布日期: 2023年1月16日

## 摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种不可逆的神经退行性疾病,影响多种高级认知皮质功能,包括记忆、思维能力、定向力、理解、学习能力、语言和判断能力等。近年来AD的诊断和治疗仍存在许多挑战,对于临床前AD或轻度认知障碍(mild cognition impairment, MCI)的AD患者,药物治疗的效果并不显著,目前也没有很好的解决方案。AD最具特征性的生物体液标志物是脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF),由于血液比脑脊液更容易获得,因此在临床诊断或筛查以及临床试验中重复取样时,血液取样比脑脊液取样更可取,AD的生物标志物的开发正在从CSF转移到血液中。血液中AD核心发病机制的要素,包括A $\beta$ 42沉积、tau蛋白、血浆(plasma)蛋白或脂质(lipids)已显示出它们在AD诊断中的作用和能力,用于AD诊断和预测的血液标记物也得到了广泛的研究。研究证明, MCI和AD患者的血浆A $\beta$ 42/40比值显著降低;血浆p-tau231与血浆p-tau181,在AD的失智阶段具有较高的诊断准确性,能将A $\beta$ 阳性的AD和MCI病例与A $\beta$ 阴性的AD病例较准确地区分。因此,为了在健康人群中筛查AD的风险,血液生物标记物在AD早期诊断和治疗的新靶点,也许是今后AD研究的方向。

## 关键词

阿尔茨海默病, 血浆生物标志物, A $\beta$ , p-tau

# Research and Prospect of Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease

Ping Lan<sup>1\*</sup>, Tuling Che<sup>1</sup>, Xuequan Chen<sup>1</sup>, Yahong He<sup>1</sup>, Jingying Xiao<sup>1</sup>, Yusheng Su<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde Fujian

<sup>2</sup>Key Laboratory of Toxicology and Drug Toxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

Received: Nov. 16<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 4<sup>th</sup>, 2023; published: Jan. 16<sup>th</sup>, 2023

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 蓝萍, 车土玲, 陈学权, 何雅红, 肖静颖, 苏裕盛. 阿尔茨海默病血液的生物标志物研究与展望[J]. 生物医学, 2023, 13(1): 11-19. DOI: 10.12677/hjbm.2023.131002

## Abstract

Alzheimer's disease (AD) is an irreversible neurodegenerative disease that affects a variety of high-level cognitive cortical functions, including memory, thinking ability, orientation, understanding, learning ability, language and judgment. In recent years, there are still many challenges in the diagnosis and treatment of AD. For AD patients with preclinical AD or mild cognition impairment (MCI), the effect of drug therapy is not significant, and there is no good solution at present. The most characteristic biofluid marker for AD is cerebrospinal fluid (CSF). Since blood is more readily available than CSF, blood sampling is preferable to CSF sampling for clinical diagnosis or screening and for repeated sampling in clinical trials. Development of biomarkers for AD is moving from CSF to blood. The core pathogenesis of AD in the blood, including  $A\beta$ 42 deposition, tau protein, plasma proteins or lipids, has shown their role and ability in the diagnosis of AD. Blood markers for the diagnosis and prediction of AD have also been extensively studied. The ratio of plasma  $A\beta$ 42/40 in patients with MCI and AD was significantly decreased. Plasma p-tau231 and plasma p-tau181 have high diagnostic accuracy in the dementia stage of Alzheimer's disease, and can distinguish  $A\beta$ -positive AD and MCI cases from  $A\beta$ -negative AD cases with high accuracy. Therefore, in order to screen the risk of AD in healthy people, blood biomarkers in the early diagnosis and treatment of AD may be the direction of future AD research.

## Keywords

Alzheimer's Disease, Plasma Biomarkers,  $A\beta$ , p-tau

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)是一种致命的神经退行性疾病,是晚年最常见的失智症,估计占病例的60%至80% [1]。大多数AD病例是散发的,只有少于5%的一小部分是可遗传的[2]。大多数散发性AD患者年龄超过65岁,在此时间点之后,AD发展的风险每五年翻一番,到85岁时达到30%以上[3]。目前,AD的诊断依赖于失智的临床症状,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)确定脑体积,正电子发射断层成像(Positron Emission Tomography, PET)检测大脑淀粉样蛋白或tau沉积。AD最具特征性的生物体液标志物是脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中 $\beta$ 淀粉样蛋白-42 ( $A\beta$ 42)水平降低,磷酸化tau (p-tau)和总tau (t-tau)水平升高。然而,侵入性较小且易于检测的诊断AD的生物标志物,特别是在早期阶段,仍在开发中。CSF生物标志物反映了AD的三个特征,即 $A\beta$ 沉积、神经原纤维缠结和神经变性。基于对无症状的AD患者开始治疗的需要,以及在大量年轻、健康的个体中筛查AD风险的需要[4],AD的生物标志物的开发正在从CSF转移到血液中。血液中AD核心发病机制的要素,包括 $A\beta$ 42、tau蛋白、血浆(plasma)蛋白或脂质(lipids)已显示出它们在AD诊断中的作用和能力。

自从第一例关于AD的病例报告以来,斑块和缠结是AD的神经病理学特征,已知由“淀粉样蛋白”组成[5],1985年的一篇文章发表了从AD脑组织斑块中纯化的40个氨基酸(4 kDa)蛋白质的完整序列,淀粉样蛋白斑由40个氨基酸肽组成(就是现在的淀粉样蛋白 $\beta$ 或 $A\beta$ )。斑块中普遍存在 $A\beta$ 同种型由42个氨基酸残基组成,称为 $A\beta$ 42。该肽是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的短片段,被称

为 $\beta$ -和 $\gamma$ -分泌酶的特异性蛋白酶切割掉。APP是具有单个跨膜结构的跨膜蛋白，在人体中以几种多肽为代表——APP695、APP751和APP770 [6]。APP蛋白中42~43个氨基酸的 $A\beta$ 结构域被预测部分嵌入质膜[7]，APP异构体的多样性源于APP基因的可变剪接和随后的翻译后修饰[8]。APP751和APP770存在于所有组织中，而APP695是最丰富的神经元形式。因此，APP被两种假定的酶切割，被称为 $\beta$ -分泌酶(BACE1)和 $\gamma$ -分泌酶(早老素复合物)的酶，是产生 $A\beta$ 所必需的[9]。 $\beta$ -分泌酶( $\beta$ -位点APP切割酶1-BACE1)是一种可切割APP胞质结构域的单体蛋白。 $\gamma$ -分泌酶是四种蛋白质(早老素、necastrin、早老素增强子2-PEN2和前咽缺陷1-APH1)的多聚体复合物，其切割位点嵌入膜中[10]。 $\gamma$ -分泌酶可以在多个位点切割APP并产生各种 $A\beta$ 同工型： $A\beta$ 38、 $A\beta$ 39、 $A\beta$ 40和 $A\beta$ 42。与 $\gamma$ -分泌酶不同，APP可以在 $A\beta$ 序列中间被 $\alpha$ -分泌酶切割，从而从淀粉样蛋白生成途径中退出。

对于包括AD在内的脑部疾病，液体生物标记物的开发是以脑脊液为基质开始的，与血液相比，脑脊液具有接近脑实质的优势，脑蛋白从脑细胞外空间分泌到脑脊液，脑脊液可以进入脑脊液腰椎穿刺收集[8]。由于血液比脑脊液更容易获得，因此在临床诊断或筛查以及临床试验中重复取样时，血液取样比脑脊液取样更可取。此外，血液是比脑脊液更具挑战性的脑生物标志物基质，原因有几个。首先，必须在含有非常高浓度的血浆蛋白(如白蛋白和IgG)的基质中测量进入血液的微量脑蛋白，这给分析方法带来很高的干扰风险[11]。其次，除了稀释，释放到血液中的脑蛋白可能会被蛋白酶降解，在肝脏代谢或被肾脏清除，这将引入一种与大脑变化无关的变异，并且难以控制。这也限制了寻找AD血液生物标志物的可能性[12]。然而，超灵敏免疫分析和质谱领域的技术发展带来了新的希望[13]。

## 2. 血浆中的 $A\beta$

至今，CSF的 $A\beta$ 浓度、 $A\beta$ 42和 $A\beta$ 40是早期诊断症状性AD的应用最广泛的血液标志物。与 $A\beta$ 42浓度相比， $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40浓度比与患者的PET阳性状态有更好的对应关系。因此，CSF中 $A\beta$ 42与 $A\beta$ 40的浓度比被推荐为改善临床前AD诊断的价值[14]。在识别AD患者时， $A\beta$ 42与 $A\beta$ 40的浓度比( $A\beta$ 42/40比)被认为优于单独的 $A\beta$ 42浓度，主要是其AD诊断的准确性，重要的是能够区分AD和其他类型的失智(非AD) [14]。

尽管大量关于脑脊液 $A\beta$ 42的论文一致发现与斑块负荷的淀粉样PET测量结果高度一致[15]，并且AD显著减少，但关于血浆 $A\beta$ 42作为反映脑淀粉样病变(以及AD)的生物标记物的研究令人失望，结果相互矛盾，患者和对照组之间 $A\beta$ 42和 $A\beta$ 40水平无变化或轻微变化，且存在较大重叠[16]。这种与疾病病理学的缺乏联系可能是由于外周组织对血浆抗体的贡献，血浆和脑脊液抗体浓度之间缺乏相关性也证明了这一点[17]。疾病相关性差也可能与使用ELISA方法或其他标准免疫分析的分析缺陷有关，例如疏水性 $A\beta$ 肽结合血浆蛋白掩盖表位[18]，或通过分析改进可能减轻的其他干扰。

2011年，一种基于单分子阵列(Simoa)技术的测量血浆中 $A\beta$ 42的新方法[19]。这项技术基于在磁珠上的蛋白质生物标记物的免疫捕获，磁珠被捕获在femtolitre容积孔中，然后添加酶标记的检测抗体和数字量化，允许精确量化 $A\beta$ 42至每毫升亚像素水平。高分析灵敏度允许对样品进行预分解，从而减少基体干扰。在大型瑞典BioFINDER研究队列中评估该分析时，发现血浆 $A\beta$ 42和 $A\beta$ 42/40比值与相应的脑脊液测量值以及皮质 $^{18}\text{F}$ 氟美他莫PET滞留之间存在微弱但显著的相关性[20]。与对照组相比，MCI和AD患者的血浆 $A\beta$ 42/40比值显著降低。

AD患者血浆中 $A\beta$ 42和 $A\beta$ 40水平的研究结果并不一致，有时甚至是相互矛盾的。Mayeux等[21]在随访研究中发现，基线时的AD患者和3年内发展为AD的患者血浆 $A\beta$ 42水平升高，但血浆 $A\beta$ 40水平没有升高。与血浆 $A\beta$ 42水平低的个体相比，血浆 $A\beta$ 42水平高的个体AD发病的风险增加了2倍以上。之后，一项前瞻性病例队列研究发现， $A\beta$ 40的高血浆浓度，尤其是与低浓度的 $A\beta$ 42相结合时，表明患

失智症的风险增加, 该研究认为血浆  $A\beta_{40}$  浓度高与失智症风险增加相关[22], 而 Yaffe 等研究发现血浆  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  比值较低与 9 年以上非失智症老年人的认知功能下降程度较大相关[23]。这种差异可能来自于检查的临床阶段或其他类型失智症的混合。

使用海马体积测量的 MRI 和淀粉样 PET 技术, AD 患者和罹患 AD 的 MCI 患者可以与其他类型的失智症患者和 MCI 患者区分开来, 这些患者在过去十年中没有发展为 AD。Zou 等提示 AD 患者血清中  $A\beta_{42}/A\beta_{43}$  比值较低,  $A\beta_{43}$  浓度较高, 可作为诊断 AD 的血液标志物[24]。

Nakamura 等人研究还显示, 与认知正常的人相比, 脑淀粉样阳性 AD 或轻度认知障碍患者的血浆  $A\beta_{42}$  水平显著降低。他们还发现, 降低的  $A\beta_{42}/A\beta_{669-711}$  和  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  比率的组合在预测个体水平的大脑淀粉样蛋白负荷方面表现出最高和最稳定的性能[25]。最近, 其他独立研究一致证实了较低的血浆  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  比值与淀粉样蛋白负荷之间的相关性。Perez-Grijalba 等人。结果显示, 仅血浆  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  比值降低就能准确预测阳性, 并能发现 AD 的早期[26]。

与 AD 患者脑脊液  $A\beta_{42}$  水平降低的研究结果一致, 最近的研究强烈表明, AD 患者或淀粉样蛋白阳性的 MCI 患者血浆  $A\beta_{42}$  水平也降低。因此, 联合使用  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}/A\beta_{43}$ 、 $A\beta_{42}/A\beta_{669-711}$ 、 $A\beta_{42}/t\text{-tau}$  或  $A\beta_{42}/p\text{-tau}181$  可以准确地诊断或预测 AD。但 Gao 等随访 2 年未发现血浆  $A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  与认知能力下降之间存在相关性。该研究认为血浆  $A\beta_{40}$  与认知能力下降之间关系是非线性的[27]。Li 等认为血浆  $A\beta_{40}$  水平较低的人群在 2 年内认知功能下降较低[28]。

### 3. 血液中的 p-tau

由于检测脑脊液 tau 的侵袭性和高昂的费用, 血浆 tau 也成为诊断 AD 的候选血液标志物, 许多研究都集中在 AD、MCI 和正常人群中 tau 的定量。AD 相关的神经原纤维缠结由过度磷酸化的 tau 蛋白组成[29], 使其成为 AD 生物标志物的有用候选者。通常, tau 是一种位于神经元轴突中的微管相关蛋白。由于可变剪接, 在细胞中发现了六种不同的 tau 异构体, 长度从 352 到 441 个氨基酸残基不等, 分子量从 50 到 65 kDa 不等。建议过度磷酸化破坏 tau 结合和稳定神经元中微管的能力, 导致微管分解、轴浆流缺陷和神经元连接丧失。

脑脊液 p-tau 蛋白对 AD 的高特异性已被证实[16] [30] [31] [32]。这一结论现在在血液中的结果越来越多[33] [34] [35] [36], 使血浆 p-tau 测量成为 AD 特异性血液生物标志物的主要候选者。尽管 p-tau231 被广泛报道为脑脊液的生物标志物[37]-[46], 但迄今为止, 尚未见血浆中 p-tau231 的报道。血浆 p-tau231 与血浆 p-tau181 一样, 在阿尔茨海默病的失智阶段具有较高的诊断准确性, 包括神经病理证实的 AD 和非 AD 神经退行性疾病。血浆 p-tau231 也能将  $A\beta$  阳性的 CU 和 MCI 病例与  $A\beta$  阴性的 CU 病例区分为较高的准确率, 并与  $A\beta$  和 tau PET 密切相关[47]。

由于血浆中的 tau 水平远低于脑脊液中的 tau 水平, Zetterberg 等人开发了一种超灵敏的检测方法。他们发现, 与对照组或 MCI 患者相比, AD 患者血浆中 t-tau 水平升高, 而发生 AD 的 MCI 患者和稳定的 MCI 患者之间没有发现差异[13]。Mattsson 等人研究了两个大的队列, 报告血浆 t-tau 可能部分反映了 AD 的病理, 但是在 AD 患者和年龄匹配的对照组之间发现重叠, 这表明在个体中使用血浆 t-tau 作为 AD 生物标志物是困难的[34]。Karikari 等人进一步证实了发展为 AD 的 AD 患者和 MCI 患者血浆 p-tau181 水平升高, 并表明血浆 p-tau181 不仅可以将 AD 失智与正常的年轻人和老年人区分开来, 还可以区分 FTD、VAD、进行性核上性瘫痪、皮质基综合征、帕金森病和多系统萎缩[34]。

### 4. 血液中的其他生物标记物

一项关于 ADNI 队列的研究显示, AD 患者血浆神经纤维丝轻链(Neurofilament light chain, NFL)显著

增加(对照水平的 149%), 受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)值为 0.87, 与核心 AD-CSF 生物标记物相当[48]。虽然 MCI 组的变化不太明显, 但在淀粉样 PET 扫描阳性的 MCI 病例中, 血浆 NFL 是最高的, 并预测认知恶化更快, 未来大脑萎缩(通过 MRI 测量)和 FDG-PET 测量的低代谢率更高[48]。在一项对 48 名家族性 AD (FAD) 突变携带者和非携带者的研究中, 有症状的 FAD 患者的血 NFL 水平增加, 但症状前突变携带者的血 NFL 水平也增加, 其水平与预计的症状发病年份以及疾病阶段的认知和 MRI 测量值相关[49]。这些结果表明, 血液 NFL 也可以在 AD 的临床前阶段检测到神经退行性变。

一个重要的知识是, 高血浆(或 CSF) NFL 并不是 AD 特有的特征。相反, 在许多神经退行性疾病中, 如额颞叶失智、进行性核上麻痹和皮质基底动脉综合征[50] [51]的水平升高。因此, 血浆 NFL 未来的一个可能应用是作为对认知障碍患者的第一次临床评估的筛查测试, 例如在初级保健病房。在这里, 血浆 NFL 可以作为简单、无创、廉价的筛查工具, 主要用于排除神经退行性变。

因为神经元或突触生物标记物表明在许多神经退行性疾病中普遍存在神经元损伤, 所以这些蛋白的血液水平可能不是 AD 的特异性标记物。Benussi 等人评价血清 NF-L 和 p-tau181 的诊断和预后价值。他们发现血清 NF-L 水平在 FTD 和 AD 中都升高, 并且不能区分 AD 和 FTD, 而血清 p-tau181 水平在 AD 患者中特别升高[52]。因此, 这些神经元和突触生物标志物目前被认为是神经退行性变的代表, 可能是评估 AD 和其他类型失智进展或程度的参数, 但对 AD 的准确诊断没有帮助。除了与 AD 核心发病机制和神经退变相关的分子外, 还对 AD 患者的其他血浆蛋白、脂质和代谢产物进行了广泛的研究。

Ray 等人采用酶联免疫吸附试验(ELISA)鉴定血浆中 18 个信号蛋白。这些蛋白质模式的变化可以将进展为 AD 的 AD 和 MCI 与对照组区分开来, 准确率接近 90%。使用多重分析, Doecke 等人发现了另一组血浆蛋白, 它们以高度的敏感性和特异性将阿尔茨海默病患者与健康对照区分开来[53] [54]。这些血浆蛋白的变化似乎是 AD 中神经变性或其他全身性疾病的结果。由于这些血浆蛋白的数量很多, 而且检查所有这些蛋白的费用都很高, 所以这些蛋白在 AD 中的变化模式仍然没有得到其他独立研究的证实。应用定量、靶向代谢组学和质谱技术, 对 AD 患者血液脂质代谢的全身性异常进行了研究。Mapstone 等人从健康的老年人中识别出 10 种磷脂, 这些磷脂预测在 2~3 年内转化为 MCI 或 AD, 准确率超过 90%, 这表明它们用于检测临床前 AD 的早期神经变性[54]。

血液中这些磷脂和鞘脂水平的变化可能反映了中枢神经系统脂代谢紊乱和/或神经元变性, 在很早期就没有认知症状。然而, 它们是否将 AD 与其他类型的失智症和神经退行性疾病区分开来, 还需要进一步的研究。考虑到量化一组血浆蛋白或脂质的成本很高, 单一的血液标志物可能更容易用于在大量人群中筛查阿尔茨海默病。

## 5. 血液生物标记物的优劣

CSF 对 AD 的生物标志物的研究已有多年的历史, 已发现了许多对 AD 的诊断、预后或预测未来预后的强有力的标志物。然而, 由于获取 CSF 是侵入性的, 可能会导致预后症状, 因此在大量无症状人群中使用 CSF 样本进行体检以筛查 AD 的风险是不切实际的。虽然收集 CSF 以测量 A $\beta$  种类是 AD 诊断的金标准, 但存在风险。因此, 建立具有高 AD 敏感性和特异性的低风险血液 A $\beta$  测试是值得期待的。研究表明血浆 A $\beta$ 42 水平在诊断和 AD 病理学纵向研究中的潜在用途。传统的 ELISA 用于测量血浆中的 A $\beta$ 42 水平不够灵敏, 无法定量低水平。尽管已经开发出诸如单分子阵列或免疫沉淀质谱等超灵敏测定来定量血浆 A $\beta$ 42 水平, 但仪器和试剂的高成本限制了它们的使用[55], Mehta 等开发一种灵敏且具有成本效益的化学发光(chemiluminescence, CL)免疫测定法来检测人血浆中的低 A $\beta$ 42 水平[55]。

### CSF 和血液分析的比较

血液检测指标, 如胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇, 已被广泛用

于预测健康和无症状人群患动脉硬化和心脑血管疾病的风险。然而，一种用于 AD 诊断或预测 AD 风险的安全、侵入性较小、容易获得的血液标志物仍未进入临床使用阶段。在每年的体检中，从中年到老年，对大量健康的人群进行常规的血液样本采集。例如，最近来自不同小组的研究表明，血 A $\beta$ 42 降低和血 p-tau181 升高可能分别反映了 AD 早期脑淀粉样蛋白沉积和神经原纤维缠结。AD 患者血样中某些血浆蛋白、血脂、A $\beta$ 43 和 Flotillin 的变化还需要不同组别的证实。然而，在不久的将来，使用血液生物标志物来明确 AD 的诊断或预后将是可行的。

血液在可及性、采样技术、潜在诊断工具对常规无创检测的适用性以及反复采样的纵向临床评估等方面优于脑脊液[30]。然而，在血液中检测 AD 生物标志物与多种并发症相关。由于 CSF 离脑实质最近，从脑细胞外间隙分泌的蛋白质可通过腰椎穿刺直接到达。相反，脑蛋白必须通过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)才能进入血液。BBB 起着选择性过滤器的作用，因此只有一小部分脑蛋白质进入血液。这些脑蛋白可能在通过 BBB 之前或之后被切割、修饰或降解。最后，血浆含有多种背景蛋白，其中一些含量很高，而在这种复杂的混合物中只能检测到相对少量的脑蛋白。这就是为什么当血液样本采用 CSF 检测方法时，需要对样品制备和测量程序进行额外的验证和调整。例如，与 CSF 相比，血浆中的 A $\beta$  浓度约低 50 倍[56]，而血浆中的背景蛋白水平约高 100 倍[57]。1999 年至 2014 年期间通过 ELISA 测定进行的 22 项研究的广义结果未能检测出 AD 患者和对照组之间 A $\beta$  水平的任何显著差异[16]。这表明，无论是修改现有的分析方法，以提高其敏感性，还是发展新的分析技术，都是识别血液中 AD 生物标志物的必要条件。

## 6. 结论

血液样本的数量和规模将比 CSF 样本在开发 AD 血液生物标志物方面具有更大的优势。在过去的 15 年中，已经进行了许多用于 AD 诊断、预后和预测的血液标志物的研究，一些生物标志物已经成为 AD 侵袭性较小的血液标志物的候选者。除了 CSF 生物标志物外，用于 AD 诊断和预测的血液标志物也得到了广泛的研究。尽管一些关于 AD 患者血液中 A $\beta$ 42 水平的报道相互矛盾，但最近的研究表明，淀粉样蛋白阳性的 AD 患者和 MCI 患者的血液 A $\beta$ 42 水平降低。此外，AD 和 MCI 患者血浆中少量但可检测到的 p-tau 和 t-tau 增加。然而，在 AD 患者和年龄匹配的对照组之间，血浆 A $\beta$ 42、t-tau 和 p-tau 水平存在相当大的重叠。进一步鉴定其他潜在分子，并利用这些分子与 A $\beta$ 42 或 tau 蛋白的比值，可以显著提高筛查和鉴别前驱或临床前 AD 与正常人群的准确性和敏感度。某些血浆蛋白和血脂在 AD 诊断中也可能有潜力，但需要更特异的生物标志物，检查费用也需要降低。由于仍然没有有效的药物来阻止 AD 的进展，因此需要在临床前阶段开始预防性治疗和疾病修正治疗。寻找 AD 早期诊断和治疗的新靶点仍是今后 AD 研究的方向。为了在健康人群中筛查 AD 的风险，AD 生物标志物的开发已经转向使用侵入性较小的血液或非侵入性唾液或尿液样本。鉴于血液生物标志物的广泛研究和令人信服的证据，很可能成为 AD 诊断和筛查的下一代生物标志物。

## 基金项目

本文获宁德师范学院引进人才项目基金(2019Y20)、2021 年福建省社科基金西部扶持项目(FJ2021X023)及 2022 年宁德师范学院引进人才项目基金(2022Y24)支持。

## 参考文献

- [1] (2020) 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, **16**, 391-460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
- [2] Bekris, L.M., Yu, C.E., Bird, T.D., et al. (2010) Genetics of Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and*

- Neurology*, **23**, 213-227. <https://doi.org/10.1177/0891988710383571>
- [3] Reitz, C., Rogaeve, E. and Beecham, G.W. (2020) Late-Onset vs Nonmendelian Early-Onset Alzheimer Disease: A Distinction without a Difference? *Neurology Genetics*, **6**, e512. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000512>
- [4] Zou, K., Abdullah, M. and Michikawa, M. (2020) Current Biomarkers for Alzheimer's Disease: From CSF to Blood. *Journal of Personalized Medicine*, **10**, Article 85. <https://doi.org/10.3390/jpm10030085>
- [5] Merz, P.A., Wisniewski, H.M., Somerville, R.A., et al. (1983) Ultrastructural Morphology of Amyloid Fibrils from Neuritic and Amyloid Plaques. *Acta Neuropathologica*, **60**, 113-124. <https://doi.org/10.1007/BF00685355>
- [6] Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A., et al. (1985) Amyloid Plaque Core Protein in Alzheimer Disease and Down Syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **82**, 4245-4249. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.12.4245>
- [7] Kang, J., Lemaire, H.G., Unterbeck, A., et al. (1987) The Precursor of Alzheimer's Disease Amyloid A4 Protein Resembles a Cell-Surface Receptor. *Nature*, **325**, 733-736. <https://doi.org/10.1038/325733a0>
- [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] Masters, C.L., Bateman, R., Blennow, K., et al. (2015) Alzheimer's Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, Article No. 15056. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
- [10] Blennow, K. and Hampel, H. (2003) CSF Markers for Incipient Alzheimer's Disease. *The Lancet Neurology*, **2**, 605-613. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00530-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00530-1)
- [11] Blennow, K. and Zetterberg, H. (2015) Understanding Biomarkers of Neurodegeneration: Ultrasensitive Detection Techniques Pave the Way for Mechanistic Understanding. *Nature Medicine*, **21**, 217-219. <https://doi.org/10.1038/nm.3810>
- [12] O'Bryant, S.E., Gupta, V., Henriksen, K., et al. (2015) Guidelines for the Standardization of Preanalytic Variables for Blood-Based Biomarker Studies in Alzheimer's Disease Research. *Alzheimer's & Dementia*, **11**, 549-560. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.08.099>
- [13] Andreasson, U., Blennow, K. and Zetterberg, H. (2016) Update on Ultrasensitive Technologies to Facilitate Research on Blood Biomarkers for Central Nervous System Disorders. *Alzheimer's & Dementia* (Amst), **3**, 98-102. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.05.005>
- [14] Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., et al. (2019) Advantages and Disadvantages of the Use of the CSF Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) 42/40 Ratio in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, **11**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0>
- [15] Blennow, K., Mattsson, N., Schöll, M., Hansson, O. and Zetterberg, H. (2015) Amyloid Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, **36**, 297-309. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.002>
- [16] 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)
- [17] Hansson, O., Zetterberg, H., Vanmechelen, E., et al. (2010) Evaluation of Plasma A $\beta_{40}$  and A $\beta_{42}$  as Predictors of Conversion to Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Neurobiology of Aging*, **31**, 357-367. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.027>
- [18] Kuo, Y.M., Emmerling, M.R., Lampert, H.C., et al. (1999) High Levels of Circulating A $\beta_{42}$  Are Sequestered by Plasma Proteins in Alzheimer's Disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **257**, 787-791. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0552>
- [19] Zetterberg, H., Mortberg, E., Song, L., et al. (2011) Hypoxia Due to Cardiac Arrest Induces a Time-Dependent Increase in Serum Amyloid Beta Levels in Humans. *PLOS ONE*, **6**, e28263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028263>
- [20] Janelidze, S., Stomrud, E., Palmqvist, S., et al. (2016) Plasma Beta-Amyloid in Alzheimer's Disease and Vascular Disease. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 26801. <https://doi.org/10.1038/srep26801>
- [21] Mayeux, R., Honig, L.S., Tang, M.X., et al. (2003) Plasma A $\beta_{40}$  and A $\beta_{42}$  and Alzheimer's Disease: Relation to Age, Mortality, and Risk. *Neurology*, **61**, 1185-1190. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000091890.32140.8F>
- [22] van Oijen, M., Hofman, A., Soares, H.D., et al. (2006) Plasma A $\beta_{1-40}$  and A $\beta_{1-42}$  and the Risk of Dementia: A Prospective Case-Cohort Study. *The Lancet Neurology*, **5**, 655-660. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70501-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70501-4)
- [23] Yaffe, K., Weston, A., Graff-Radford, N.R., et al. (2011) Association of Plasma Beta-Amyloid Level and Cognitive Reserve with Subsequent Cognitive Decline. *JAMA*, **305**, 261-266. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1995>
- [24] Zou, K., Liu, J., Watanabe, A., et al. (2013) A $\beta_{43}$  Is the Earliest-Depositing A $\beta$  Species in APP Transgenic Mouse Brain and Is Converted to A $\beta_{41}$  by Two Active Domains of ACE. *American Journal of Pathology*, **182**, 2322-2331.

- <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.053>
- [25] Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V.L., *et al.* (2018) High Performance Plasma Amyloid-Beta Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Nature*, **554**, 249-254. <https://doi.org/10.1038/nature25456>
- [26] Perez-Grijalba, V., Romero, J., Pesini, P., *et al.* (2019) Plasma A $\beta$ 42/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease and Correlates with CSF and Neuroimaging Biomarkers in the AB255 Study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **6**, 34-41. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.41>
- [27] Gao, F., Shang, S., Chen, C., *et al.* (2020) Non-Linear Relationship between Plasma Amyloid-Beta 40 Level and Cognitive Decline in a Cognitively Normal Population. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article ID: 557005. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.557005>
- [28] Li, J.Y., Gao, L., Wei, S., *et al.* (2019) The Plasma Level of Amyloid-Beta Is Associated with Cognitive Decline: A Two Years Follow-Up Study in Xi'an Rural Areas. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **58**, 656-661. (In Chinese)
- [29] Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y.C., *et al.* (1986) Abnormal Phosphorylation of the Microtubule-Associated Protein Tau (Tau) in Alzheimer Cytoskeletal Pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **83**, 4913-4917. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.13.4913>
- [30] Blennow, K. and Zetterberg, H. (2018) Biomarkers for Alzheimer's Disease: Current Status and Prospects for the Future. *Journal of Internal Medicine*, **284**, 643-663. <https://doi.org/10.1111/joim.12816>
- [31] Hanes, J., Kovac, A., Kvartsberg, H., *et al.* (2020) Evaluation of a Novel Immunoassay to Detect p-Tau Thr217 in the CSF to Distinguish Alzheimer Disease from Other Dementias. *Neurology*, **95**, e3026-e3035. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010814>
- [32] Janelidze, S., Stomrud, E., Smith, R., *et al.* (2020) Cerebrospinal Fluid p-tau217 Performs Better than p-tau181 as a Biomarker of Alzheimer's Disease. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1683. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15436-0>
- [33] Benussi, A., Karikari, T.K., Ashton, N., *et al.* (2020) Diagnostic and Prognostic Value of Serum NfL and p-Tau<sub>181</sub> in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **91**, 960-967. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323487>
- [34] Karikari, T.K., Pascoal, T.A., Ashton, N.J., *et al.* (2020) Blood Phosphorylated Tau 181 as a Biomarker for Alzheimer's Disease: A Diagnostic Performance and Prediction Modelling Study Using Data from Four Prospective Cohorts. *The Lancet Neurology*, **19**, 422-433. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30071-5)
- [35] Lantero, R.J., Karikari, T.K., Suarez-Calvet, M., *et al.* (2020) Plasma p-tau181 Accurately Predicts Alzheimer's Disease Pathology at Least 8 Years Prior to Post-Mortem and Improves the Clinical Characterisation of Cognitive Decline. *Acta Neuropathologica*, **140**, 267-278. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02195-x>
- [36] Palmqvist, S., Janelidze, S., Quiroz, Y.T., *et al.* (2020) Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*, **324**, 772-781. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12134>
- [37] Arai, H., Ishiguro, K., Ohno, H., *et al.* (2000) CSF Phosphorylated Tau Protein and Mild Cognitive Impairment: A Prospective Study. *Experimental Neurology*, **166**, 201-203. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7501>
- [38] Blennow, K., Vanmechelen, E. and Hampel, H. (2001) CSF Total Tau, A $\beta$ 42 and Phosphorylated Tau Protein as Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, **24**, 87-97. <https://doi.org/10.1385/MN:24:1-3:087>
- [39] Brys, M., Pirraglia, E., Rich, K., *et al.* (2009) Prediction and Longitudinal Study of CSF Biomarkers in Mild Cognitive Impairment. *Neurobiology of Aging*, **30**, 682-690. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.010>
- [40] Buerger, K., Teipel, S.J., Zinkowski, R., *et al.* (2002) CSF Tau Protein Phosphorylated at Threonine 231 Correlates with Cognitive Decline in MCI Subjects. *Neurology*, **59**, 627-629. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.4.627>
- [41] de Leon, M.J., Segal, S., Tarshish, C.Y., *et al.* (2002) Longitudinal Cerebrospinal Fluid Tau Load Increases in Mild Cognitive Impairment. *Neuroscience Letters*, **333**, 183-186. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)01038-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)01038-8)
- [42] Hampel, H., Burger, K., Pruessner, J.C., *et al.* (2005) Correlation of Cerebrospinal Fluid Levels of Tau Protein Phosphorylated at Threonine 231 with Rates of Hippocampal Atrophy in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, **62**, 770-773. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.5.770>
- [43] Kidemet-Piskac, S., Babic, L.M., Blazekovic, A., *et al.* (2018) Evaluation of Cerebrospinal Fluid Phosphorylated Tau<sub>231</sub> as a Biomarker in the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **24**, 734-740. <https://doi.org/10.1111/cns.12814>
- [44] Kohnken, R., Buerger, K., Zinkowski, R., *et al.* (2000) Detection of Tau Phosphorylated at Threonine 231 in Cerebrospinal Fluid of Alzheimer's Disease Patients. *Neuroscience Letters*, **287**, 187-190. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01178-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01178-2)
- [45] Santos, J., Bauer, C., Schuchhardt, J., *et al.* (2019) Validation of a Prototype Tau Thr231 Phosphorylation CSF ELISA as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **126**, 339-348.



- <https://doi.org/10.1007/s00702-019-01982-5>
- [46] Suarez-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 $\beta$  Pathology Are Detected. *EMBO Molecular Medicine*, **12**, e12921. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012921>
- [47] Ashton, N.J., Pascoal, T.A., Karikari, T.K., *et al.* (2021) Plasma p-tau231: A New Biomarker for Incipient Alzheimer's Disease Pathology. *Acta Neuropathologica*, **141**, 709-724. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02275-6>
- [48] Mattsson, N., Andreasson, U., Zetterberg, H., *et al.* (2017) Association of Plasma Neurofilament Light with Neurodegeneration in Patients with Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, **74**, 557-566. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.6117>
- [49] Weston, P., Poole, T., Ryan, N.S., *et al.* (2017) Serum Neurofilament Light in Familial Alzheimer Disease: A Marker of Early Neurodegeneration. *Neurology*, **89**, 2167-2175. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004667>
- [50] Rohrer, J.D., Woollacott, I.O., Dick, K.M., *et al.* (2016) Serum Neurofilament Light Chain Protein Is a Measure of Disease Intensity in Frontotemporal Dementia. *Neurology*, **87**, 1329-1336. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003154>
- [51] Rojas, J.C., Karydas, A., Bang, J., *et al.* (2016) Plasma Neurofilament Light Chain Predicts Progression in Progressive Supranuclear Palsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **3**, 216-225. <https://doi.org/10.1002/acn3.290>
- [52] Pilotto, A., Parigi, M., Bonzi, G., *et al.* (2022) Differences between Plasma and Cerebrospinal Fluid p-Tau181 and p-Tau231 in Early Alzheimer's Disease. *The Journal of Alzheimer's Disease*, **87**, 991-997. <https://doi.org/10.3233/JAD-215646>
- [53] Rembach, A., Watt, A.D., Wilson, W.J., *et al.* (2014) Plasma Amyloid-Beta Levels Are Significantly Associated with a Transition toward Alzheimer's Disease as Measured by Cognitive Decline and Change in Neocortical Amyloid Burden. *The Journal of Alzheimer's Disease*, **40**, 95-104. <https://doi.org/10.3233/JAD-131802>
- [54] Mapstone, M., Cheema, A.K., Fiandaca, M.S., *et al.* (2014) Plasma Phospholipids Identify Antecedent Memory Impairment in Older Adults. *Nature Medicine*, **20**, 415-418. <https://doi.org/10.1038/nm.3466>
- [55] Mehta, P.D., Patrick, B.A., Miller, D.L., *et al.* (2020) A Sensitive and Cost-Effective Chemiluminescence ELISA for Measurement of Amyloid-Beta 1-42 Peptide in Human Plasma. *The Journal of Alzheimer's Disease*, **78**, 1237-1244. <https://doi.org/10.3233/JAD-200861>
- [56] Hu, S., Loo, J.A. and Wong, D.T. (2006) Human Body Fluid Proteome Analysis. *Proteomics*, **6**, 6326-6353. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600284>
- [57] Huang, Y., Potter, R., Sigurdson, W., *et al.* (2012) Beta-Amyloid Dynamics in Human Plasma. *Archives of Neurology*, **69**, 1591-1597. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.18107>