

阿尔茨海默病血浆生物标志物的研究进展

陈冷羽¹, 王建行¹, 陈肖杰¹, 赵泳莉¹, 李施雨¹, 赵维纳^{2,3*}

¹牡丹江医科大学研究生院, 黑龙江 牡丹江

²牡丹江医科大学附属红旗医院神经内科, 黑龙江 牡丹江

³牡丹江市北药资源开发与应用协同创新中心, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2025年9月11日; 录用日期: 2025年10月4日; 发布日期: 2025年10月11日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是世界上导致痴呆的最常见疾病。早期诊断阿尔茨海默病通过使用生物标志物可以促进早期治疗干预措施的建立和监测, 这些干预措施有可能显著改变患者的疾病进程, 识别神经系统疾病液体生物标志物的早期主要集中在脑脊液(CSF)上。而它们的广泛使用, 例如筛查测试, 受到腰椎穿刺手术侵入性的巨大限制, 和其高昂的成本。来自大脑和脑脊液的蛋白质最终进入血液, 然后在血液中被稀释。在过去的几年里, 各种研究表明, 一些生物标记物可以在血液检测到, 确定更容易获得和更便宜的生物标志物。本篇总结了AD主要的血清生物标志物研究进展进行综述。

关键词

阿尔茨海默病, 临床前期, 血清学标记物, 早期识别

Research Progress on Plasma Biomarkers of Alzheimer's Disease

Lingyu Chen¹, Jianxing Wang¹, Xiaojie Chen¹, Yongli Zhao¹, Shiyu Li¹, Weina Zhao^{2,3*}

¹Graduate School of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

²Department of Neurology, Hongqi Hospital, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

³Center for Mudanjiang North Medicine Resource Development and Application Collaborative Innovation, Mudanjiang Heilongjiang

Received: September 11, 2025; accepted: October 4, 2025; published: October 11, 2025

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common disease that causes dementia in the world. Early

*通讯作者。

文章引用: 陈冷羽, 王建行, 陈肖杰, 赵泳莉, 李施雨, 赵维纳. 阿尔茨海默病血浆生物标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1020-1026. DOI: 10.12677/acm.2025.15102850

diagnosis of Alzheimer's disease can facilitate the establishment and monitoring of early treatment interventions through the use of biomarkers, which have the potential to significantly alter the disease course in patients, and the early identification of liquid biomarkers of neurological diseases is mainly focused on cerebrospinal fluid (CSF). And their widespread use, such as screening tests, is greatly limited by the invasiveness of lumbar puncture surgery, and its high cost. Proteins from the brain and cerebrospinal fluid end up in the bloodstream, where they are then diluted. Over the past few years, various studies have shown that some biomarkers can be detected in the blood, identifying more accessible and less expensive biomarkers. This article summarizes the research progress of the main serum biomarkers of AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, Preclinical, Serological Markers, Early Identification

Copyright © 2025 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

随着人口老龄化现象愈发严重,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)已经成为老年人群中最常见的神经退行性疾病。中国作为全球老年人口最多的国家,其 AD 患者的数量亦居世界首位。现数据预测 2050 年 AD 患病数量将上升至 4250 万,AD 患者治疗的总费用到 2030 年将为 2487.1 亿美元,2050 年为 1.89 万亿美元,这么巨大的经济负担对当前社会来说是个严峻的挑战[1]。AD 早期不易被察觉,当疾病进展至晚期,脑部已经发生不可逆损伤。并且,在药物治疗方面,现有获批药物不仅数量有限,且仅能暂时缓解症状而无法阻断病程进展[2]。因此,早期对 AD 进行精确诊断具有重要的意义。本篇综述主要阐述 AD 中血浆标志物的研究进展,为 AD 的早期识别提供了重要路径。

2. 阿尔茨海默病临床前期血浆蛋白标记物

A β : 淀粉样蛋白 β 蛋白(A β)是一种短的 4.2 kDa 肽,由 40~42 个氨基酸组成,A β 作为 AD 病理机制的核心组分,被视为疾病发生的主要驱动因素[3]。越来越多的证据表明,低分子量 A β 低聚物(OA β)和原纤维会刺激幼稚 A β 蛋白的聚集,产生神经毒性,引起蛋白的异常折叠,并且还与认知能力下降有关,在一些研究中,已经描述了几种具有良好临床性能的检测方法和潜在的高通量。因为从未在临床常规实施的检测方法检测到脑脊液中的 OA β ,目前尚不清楚这些检测方法是否能优于单体 A β 肽的检测[4]。A β 40 和 A β 42 作为 AD 的核心生物标志物,具有高度敏感性和特异性。AD 患者脑脊液内 A β 42 水平及 A β 42/A β 40 比值均显著降低,且后者能更好地区分健康个体与 AD 患者,此外,也有研究发现 A β 38 也与 AD 的病理有关[5]。脑脊液中较高浓度 A β 38 与认知衰退速率减缓及 AD 发病风险降低存在关联,但在血浆中暂未发现此关系。华盛顿大学医学院的 Randall Bateman 发现,大脑中 30%~50%的 A β 会进入血液。因此血液检测显示 AD 组及轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)组的 A β 42/40 比值较正常组均显著下降[6][7]。这些发现支持 A β 42、A β 40 以及其比值在血液中作为诊断标准的可行性。

tau 蛋白: Tau 蛋白由 17 号染色体上的微管相关蛋白 tau (MAPT)基因编码,对微管形成和保持微管稳定性具有一定作用,通常存在于大脑的神经元细胞中而微蛋白的超磷酸化会影响微管的聚集,进而影响轴浆的运输,进一步形成神经元缠结,最终影响患者的认知功能[8]。P-tau-181 和 p-tau231 和 p-tau217 是 Tau 蛋白磷酸化过程中产生的中间产物,血浆 p-tau181 水平在 AD 临床前阶段开始增加,在痴呆期进

一步升高, AD 病人血浆中 p-tau181 浓度是额颞叶变性病人的 3.5 倍, 在预测脑淀粉样变性方面, p-tau181 具有较高的敏感性和特异性[9] [10]。并且 p-tau217 和 p-tau231 亚型已被证明与无症状和有症状阶段的淀粉样斑块的存在有关。还有报道称, 血浆 p-tau231 被证明可以识别 AD 的临床分期和神经病理学, 与 p-tau181 的疗效相似。并且血浆 p-tau231 水平比 p-tau181 早于淀粉样蛋白 β PET 阳性, 还能体现早期脑 Tau 沉积[11], p-tau181 已经被证明是血液特征的第二个标准, 它可以通过简单和微创的方法促进 AD 患者的早期诊断和随访。p-tau231 具备成为 AD 早期诊断候选标志物的潜力。另外根据研究淀粉样蛋白阳性组血浆 p-tau217 的增加大于 p-tau181, 表明前者在 AD 诊断方面比后者更准确[12]。所以, tau 蛋白磷酸化形式(尤其是 p-tau217 和 p-tau231)是 AD 早期检测的优良血清生物标志物。

神经丝轻链蛋白(neurofilaments, NfL): 是一种细胞骨架蛋白, 在神经元中特异性表达, 当神经元轴突受损时, NfL 会释放至脑脊液和血液中, 浓度的升高已作为诊断多种神经退行性疾病的生物标志物[13]。在 AD 患者血清中, NfL 高于血管性痴呆患者[14]。多项研究的结果提供了一致的结果, 表明 AD 患者的血浆 NfL 浓度升高, 血浆 NfL 可能对 AD 痴呆具有诊断意义。此外, 血浆 NfL 与基线和随访期间 AD 的认知缺陷和神经影像学特征有关。与年长(>65 岁)个体相比较, 年轻(<65 岁)的血浆 NfL 检测 AD 的能力更强。因此, 与淀粉样蛋白和 tau 蛋白生物标志物相比, NfL 虽然不具有 AD 特异性, 但可联合用于追踪 AD 进展[15]。

β 位点淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶-1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1, BACE1): BACE1 作为 $A\beta$ 生成的关键限速酶, 在 AD 病理进程中具有重要作用。有研究表明, AD 和 MCI 患者大脑中 BACE1 活性显著升高, 并且血浆水平能反映出中枢神经系统的酶活性变化。Nicsanu 等[16]评估了 31 名 AD、28 名 MCI 和 30 名对照组中血清 BACE1 活性和 $A\beta$ 1-40、 $A\beta$ 1-42 水平, 结果显示 BACE1 的诊断准确率高于 $A\beta$ 40/42 比率, 支持血清/血浆 BACE1 活性作为 AD 的早期生物标志物。此外, 一项针对 30 名额颞叶痴呆(FTD)患者和 30 名对照的研究[17]显示, FTD 患者血清 BACE1 活性未见变化, 但是在 AD 组出现显著升高。这些结果也说明了血清 BACE1 活性作为 AD 鉴别诊断的潜在生物标志物。

3. 阿尔茨海默病临床前期基因标记物

淀粉样前体蛋白基因(APP): 阿尔茨海默病的遗传学是复杂和异质的。已知有三个基因的突变导致了这种疾病的早期发病, 并且原因之一为 $A\beta$ 的大量沉积引起的, 其中 APP 和早老素 1、2(PSEN1、PSEN2)的突变会导致 $A\beta$ 的沉积。APP 被 α 、 β 、 γ 裂解酶裂解, 正常情况下生成 $A\beta$, 突变的 APP 基因有利于 β 、 γ 裂解酶对 APP 的水解加工, 使 $A\beta$ 生成与代谢失衡, 促进 $A\beta$ 的聚集。早老素 1、2 的突变导致 APP 中 γ -断裂的移位, 产生更多的淀粉样蛋白 $A\beta$ 42, 脑中 $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 的比例增高[18]。据报道由于体细胞突变引起的基因组嵌合存在于大脑中, 并且在散发阿尔茨海默病和无认知障碍中都可以观察到, 大脑嵌合体之一的 APP (APPgencDNA)由体细胞重组形成, 并整合到基因组 DNA 中。它的特点是没有内含子和存在外显子内结, 报告表明, APPgencDNA 及其转录本与其他 cfDNA 和 cfRNA 一样, 从受伤的神经元释放到血浆中。由于 APPgencDNA 是在体细胞中重组而非生殖细胞中形成的, 因此其丰度很小, 因此认为 APPgencDNA 在血浆中也非常小。然而, 与蛋白质不同的是, 核酸很容易扩增, 因此如果可以扩增, 即使在血浆中也可以检测到 APPgencDNA。与其他血液生物标志物相比, 受伤神经元释放的 APPgencDNA 可能更能反映大脑中受伤神经元的状态。这些考虑表明, 如果能够检测到响应神经元损伤而释放到血浆中的核酸中的 APPgencDNA, 则即使在痴呆发作之前, 早发性阿尔茨海默病的早期诊断也是可能的[19] [20]。

载脂蛋白 E (APOE)基因: 载脂蛋白 E 基因是 AD 临床前期关键的遗传风险标志物。其位于 19 号染色体的多态性位点包含 ϵ 2、 ϵ 3、 ϵ 4 三种主要等位基因, 其中 APOE ϵ 4 显著增加散发性及迟发型 AD 风

险,例如携带一个 $\epsilon 4$ 等位基因使 AD 风险升高 3~4 倍,而 $\epsilon 4$ 纯合子($\epsilon 4/\epsilon 4$)人群的 AD 风险高达 90%,甚至有研究证明 $\epsilon 4$ 纯合子可视为一种独立的遗传性 AD 亚型[21]。 $\epsilon 4$ 携带者早在 40 岁时就表现出脑淀粉样蛋白病变,APOE4 蛋白通过高亲和力结合 $A\beta$ 加速淀粉样斑块沉积[22]。与 APOE3 小鼠(对于 APOE-TR 和 EFAD 小鼠)相比,APOE4 中 APOE4 的 apoE 蛋白水平降低,与非携带者相比,APOE $\epsilon 4$ 等位基因携带者的个体降低[23]。脂质组学发现, $\epsilon 4$ 携带者血浆中花生四烯酸(AA)/二十二碳六烯酸(DHA)比率升高可预测临床前期向 MCI 或 AD 的转化,为早期干预提供新靶点[24]。尽管 $\epsilon 4$ 携带者脑脊液 $A\beta 42$ 水平较早异常,但血浆 APOE 浓度研究存在异质性,其血浆蛋白诊断价值有限,因此仍不推荐作为独立诊断工具,未来需结合其他生物标志物[25]。

非编码 RNA: RNA 是蛋白质合成前的重要分子,其含量可以一定程度地表明对应蛋白的表达情况。随着研究的进展,除了最为人熟知的转运 RNA (transfer RNA, tRNA)和核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA)以外,其他类型的非编码 RNA 也相继被科研人员发现,包括微小 RNA (micro RNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)。miRNA 是由 20~25 个核苷酸组成的单链非编码 RNA,它可通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区(UTR)结合,抑制靶基因翻译或促使其降解,从而起到转录后基因沉默的作用。Nie 等[26]通过测序技术发现 AD 患者血浆中外泌体 miRNA 有 22 个表达上调和 21 个表达下调。此外,Lugli 等[27]也检测到 AD 患者血浆外泌体 miRNA 有 20 个的表达发生变化。这两项研究数据中都显示外泌体 miR-34-3p 在 AD 患者血浆中表达下调,说明血浆外泌体 miR-342-3p 的表达与 AD 病理变化有关从正常人到 MCI 再到早期 AD,miRNA-195 的表达呈现下降的趋势。还有可将 AD 患者与健康人群区分开 miR-132 在 MCI 阶段,其表达水平比正常人更高这表明了可作为阿尔茨海默氏病的早期潜在外周生物标志物[28],miR-132 作为大脑最丰富的 miRNA 之一,在 AD 患者的大脑中持续下调。这种下调会影响各种生理过程,包括神经元分化、神经突生长、突触可塑性、神经元细胞凋亡和存活[29]。Wu 等[30]使用 smallRNA 测序对 71 名参与者进行了 miRNA 分析,结果显示与对照组相比,血液 miR-146b-5p 和 miR15b-5p 在 AD 中显示出一致的差异表达。以上研究结果表明了非编码 RNA 作为 AD 血清生物标记物的诊断。

4. 阿尔茨海默病临床前期其他血清标记物

4.1. 脂质

脂质在大脑功能中起到关键作用,例如血脑屏障(BBB)的完整性、髓鞘形成、囊泡运输、APP 治疗和神经炎症。最近,由于循环脂质的变化似乎反映了大脑中的脂质失调,血液已成为侵入性脑脊液取样的可行替代方案[31]。磷脂和鞘脂也被认为是 AD 的潜在生物标志物。已经引入了几种候选脂质,并显示出与金标准 AD 生物标志物(即 CSF P-tau/ $A\beta 42$ 比率)的强相关性。在 Kim 等[32]进行的一项研究中,循环神经酰胺和磷脂酰胆碱(PC)水平升高与认知能力下降有关。其他研究也报告了患者血清 PC 和磷脂酰乙醇胺(PE)浓度降低;特别是血清 PE 的降低和赖氨酸 PE 的增加预测了从 MCI 进展为 AD 的速度。Akyol 等[33]人发现 MCI $A\beta$ 阳性患者的血浆鞘磷脂浓度,尤其是 SM (d43:2)低于对照组,MCI $A\beta$ 阳性患者的血浆鞘磷脂浓度也低于 MCI $A\beta$ 阴性患者。此外,鞘磷脂(SM (d43:2))是唯一与 MCI $A\beta$ 阳性患者相关的脂质。因此,我们可以得出结论,血浆 SM 浓度的降低与 AD 有关,并有可能被用作 AD 的早期预测因子。

4.2. 炎症标记物

在 AD 中免疫反应(可能反映激活、失调或其他过程)现在也被认为是 AD 风险/发病机制的核心组成部分在血清中可以通过测量以下八种,包括碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 16(IL-16)、可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 (sFLT-1)、可溶性细胞间粘附分子 1 (sICAM1)、Tie-2 受体酪

氨酸激酶、血管内皮生长因子-C (VEGF-C)和血管内皮生长因子-D (VEGF-D)。另外三种, 白细胞介素-15 (IL-15), 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)和 sFLT-1, 在 AD 传统的标志物中, 添加这些神经炎症生物标志物, 经有些研究发现可将认知能力下降患者的诊断准确率分别提高 13.9%和 12.5% [34]。此外近些年研究发现与神经炎症有关的血浆中的髓系细胞上表达的可溶性触发受体 2 (sTREM2)在 AD 患者中较认知障碍者稍低, 另外, 和认知健康的患者相比, AD 和 MCI 患者外周血单核细胞的 TREM2 表达增加, 在进展为 AD 的 MCI 患者中, TREM2 表达水平中等[35], 因此有作为 AD 早期诊断标志物。

5. 总结与展望

我国 60 岁以上老年人 AD 患病率约为 3.94%, 患者数量庞大, 预计到 2050 年将达 4000 万, 经济负担沉重, 已成为重大卫生和社会问题。其早期诊断和干预成为了一种强烈的社会需求。目前针对治疗 AD 药物主要是延缓疾病发展, 如果能在 AD 早期确诊进行用药, 将会极大改善患者预后; 迄今为止, 还没有完美的标志物用于诊断 AD, 但相对于脑脊液与影像学检查, 外周血检测方便、价格廉价以及无创伤性等特点具有巨大的优势。AD 治疗药物价格昂贵对于家庭负担较大。目前国外在 AD 新药临床实验中使用 AD 相关的核心生物标记 A β 42、A β 40、p-tau 和 t-tau 作为实验招募受试者的标准, 有望在临床实验中取得一定进展。联合使用这些核心生物标记, 有望提高 AD 的诊断效能。总体而言, 在蛋白组学技术推动下, 血液标志物(如 A β 42/40、p-tau)在 AD 早期筛查中显示潜力, 具有非侵入性、成本低等优势; 然而, 其准确性和可靠性受标志物重叠、技术标准化不足等挑战限制, 需通过组合检测和标准化提升诊断效能, 目前尚未成为普及性工具。

基金项目

黑龙江省自然科学基金项目(SS2023H005), 黑龙江省省属高等学校基本科研费科研项目(2022-KYYWF-0662), 牡丹江医学院附属红旗医院博士基金项目(2024-HQBS-12), 黑龙江省自然科学基金联合基金重点项目(ZL2024H014)。

参考文献

- [1] Jia, J., Wei, C., Chen, S., Li, F., Tang, Y., Qin, W., 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>
- [2] Karlawish, J. and Grill, J.D. (2024) Alzheimer's Disease Biomarkers and the Tyranny of Treatment. *eBioMedicine*, **108**, Article 105291. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105291>
- [3] Ma, C., Hong, F. and Yang, S. (2022) Amyloidosis in Alzheimer's Disease: Pathogeny, Etiology, and Related Therapeutic Directions. *Molecules*, **27**, Article 1210. <https://doi.org/10.3390/molecules27041210>
- [4] Huang, Y. and Liu, R. (2020) The Toxicity and Polymorphism of β -Amyloid Oligomers. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4477. <https://doi.org/10.3390/ijms21124477>
- [5] Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A. and Nair, M. (2019) Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Diagnostics, and Therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 5541-5554. <https://doi.org/10.2147/ijn.s200490>
- [6] Li, C. and Götz, J. (2017) Tau-Based Therapies in Neurodegeneration: Opportunities and Challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 863-883. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.155>
- [7] Ovod, V., Ramsey, K.N., Mawuenyega, K.G., Bollinger, J.G., Hicks, T., Schneider, T., et al. (2017) Amyloid B Concentrations and Stable Isotope Labeling Kinetics of Human Plasma Specific to Central Nervous System Amyloidosis. *Alzheimer's & Dementia*, **13**, 841-849. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2266>
- [8] Zhang, D., Zhang, W., Ming, C., Gao, X., Yuan, H., Lin, X., et al. (2024) P-Tau217 Correlates with Neurodegeneration in Alzheimer's Disease, and Targeting P-Tau217 with Immunotherapy Ameliorates Murine Tauopathy. *Neuron*, **112**, 1676-1693.E12. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.02.017>
- [9] Doroszkiewicz, J., Groblewska, M. and Mroczko, B. (2022) Molecular Biomarkers and Their Implications for the Early Diagnosis of Selected Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 4610. <https://doi.org/10.3390/ijms23094610>

- [10] Gonzalez-Ortiz, F., Kac, P.R., Brum, W.S., Zetterberg, H., Blennow, K. and Karikari, T.K. (2023) Plasma Phospho-Tau in Alzheimer's Disease: Towards Diagnostic and Therapeutic Trial Applications. *Molecular Neurodegeneration*, **18**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00605-8>
- [11] Milà-Alomà, M., Ashton, N.J., Shekari, M., Salvadó, G., Ortiz-Romero, P., Montoliu-Gaya, L., *et al.* (2022) Plasma P-Tau231 and P-Tau217 as State Markers of Amyloid-B Pathology in Preclinical Alzheimer's Disease. *Nature Medicine*, **28**, 1797-1801. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01925-w>
- [12] Li, L., Che, P., Liu, D., Wang, Y., Li, J., He, D., *et al.* (2025) Diagnostic and Discriminative Accuracy of Plasma Phosphorylated Tau 217 for Symptomatic Alzheimer's Disease in a Chinese Cohort. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **12**, Article 100092. <https://doi.org/10.1016/j.tipad.2025.100092>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39948000/>
- [13] Gaetani, L., Blennow, K., Calabresi, P., Di Filippo, M., Parnetti, L. and Zetterberg, H. (2019) Neurofilament Light Chain as a Biomarker in Neurological Disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **90**, 870-881. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320106>
- [14] Palermo, G., Mazzocchi, S., Della Vecchia, A., Siciliano, G., Bonuccelli, U., Azuar, C., *et al.* (2020) Different Clinical Contexts of Use of Blood Neurofilament Light Chain Protein in the Spectrum of Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, **57**, 4667-4691. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02035-9>
- [15] Galligani, C., Carbone, C., Tondelli, M. and Zamboni, G. (2024) Neurofilaments Light Chain in Neurodegenerative Dementias: A Review of Imaging Correlates. *Brain Sciences*, **14**, Article 272. <https://doi.org/10.3390/brainsci14030272>
- [16] Nicsanu, R., Cervellati, C., Benussi, L., Squitti, R., Zanardini, R., Rosta, V., *et al.* (2022) Increased Serum Beta-Secretase 1 Activity Is an Early Marker of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **87**, 433-441. <https://doi.org/10.3233/jad-215542>
- [17] Saraceno, C., Cervellati, C., Trentini, A., Crescenti, D., Longobardi, A., Geviti, A., *et al.* (2024) Serum Beta-Secretase 1 Activity Is a Potential Marker for the Differential Diagnosis between Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: A Pilot Study. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 8354. <https://doi.org/10.3390/ijms25158354>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39125924/>
- [18] Pang, K., Jiang, R., Zhang, W., Yang, Z., Li, L., Shimozawa, M., *et al.* (2022) An App Knock-In Rat Model for Alzheimer's Disease Exhibiting A β and Tau Pathologies, Neuronal Death and Cognitive Impairments. *Cell Research*, **32**, 157-175. <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00582-x>
- [19] Triaca, V., Ruberti, F. and Canu, N. (2021) NGF and the Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease: From Molecular Players to Neuronal Circuits. In: Calzà, L., Aloe, L. and Giardino, L., Eds., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer International Publishing, 145-165. https://doi.org/10.1007/978-3-030-74046-7_10
- [20] Maurya, R., Bhattacharjee, G., Khambhati, K., *et al.* (2023) Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **196**, 261-270.
- [21] Fortea, J., Pegueroles, J., Alcolea, D., Belbin, O., Dols-Icardo, O., Vaque-Alcázar, L., *et al.* (2024) APOE4 Homozygosity Represents a Distinct Genetic Form of Alzheimer's Disease. *Nature Medicine*, **30**, 1284-1291. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02931-w>
<https://www.nature.com/articles/s41591-024-02931-w>
- [22] Ferrari-Souza, J.P., Bellaver, B., Ferreira, P.C.L., Benedet, A.L., Povala, G., Lussier, F.Z., *et al.* (2023) APOE ϵ 4 Potentiates Amyloid B Effects on Longitudinal Tau Pathology. *Nature Aging*, **3**, 1210-1218. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00490-2>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10592050/>
- [23] Scarabino, D., Broggio, E., Gambina, G., Maida, C., Gaudio, M.R. and Corbo, R.M. (2016) Apolipoprotein E Genotypes and Plasma Levels in Mild Cognitive Impairment Conversion to Alzheimer's Disease: A Follow-Up Study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **171**, 1131-1138. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32495>
- [24] Abdullah, L., Evans, J.E., Emmerich, T., Crynen, G., Shackleton, B., Keegan, A.P., *et al.* (2017) APOE ϵ 4 Specific Imbalance of Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid in Serum Phospholipids Identifies Individuals with Preclinical Mild Cognitive Impairment/Alzheimer's Disease. *Aging*, **9**, 964-985. <https://doi.org/10.18632/aging.101203>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5391242/>
- [25] Prins, S., de Kam, M.L., Teunissen, C.E., *et al.* (2022) Inflammatory Plasma Biomarkers in Subjects with Preclinical Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, **14**, Article 106.
- [26] Nie, C., Sun, Y., Zhen, H., Guo, M., Ye, J., Liu, Z., *et al.* (2020) Differential Expression of Plasma Exo-Mirna in Neurodegenerative Diseases by Next-Generation Sequencing. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article 438. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00438>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227778/>
- [27] Lugli, G., Cohen, A.M., Bennett, D.A., Shah, R.C., Fields, C.J., Hernandez, A.G., *et al.* (2015) Plasma Exosomal Mirnas

- in Persons with and without Alzheimer Disease: Altered Expression and Prospects for Biomarkers. *PLOS ONE*, **10**, e0139233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139233>
- [28] Li, W. and Zheng, Y. (2023) MicroRNAs in Extracellular Vesicles of Alzheimer's Disease. *Cells*, **12**, Article 1378. <https://doi.org/10.3390/cells12101378>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10216432/>
- [29] Salta, E. and De Strooper, B. (2017) MicroRNA-132: A Key Noncoding RNA Operating in the Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *The FASEB Journal*, **31**, 424-433. <https://doi.org/10.1096/fj.201601308>
- [30] Wu, H.Z.Y., Thalamuthu, A., Cheng, L., Fowler, C., Masters, C.L., Sachdev, P., *et al.* (2020) Differential Blood Mirna Expression in Brain Amyloid Imaging-Defined Alzheimer's Disease and Controls. *Alzheimer's Research & Therapy*, **12**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00627-0>
- [31] Varesi, A., Carrara, A., Pires, V.G., Floris, V., Pierella, E., Savioli, G., *et al.* (2022) Blood-Based Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis and Progression: An Overview. *Cells*, **11**, Article 1367. <https://doi.org/10.3390/cells11081367>
- [32] Kim, M., Nevado-Holgado, A., Whiley, L., Snowden, S.G., Soininen, H., Kloszewska, I., *et al.* (2017) Association between Plasma Ceramides and Phosphatidylcholines and Hippocampal Brain Volume in Late Onset Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **60**, 809-817. <https://doi.org/10.3233/jad-160645>
- [33] Akyol, S., Ugur, Z., Yilmaz, A., Ustun, I., Gorti, S.K.K., Oh, K., *et al.* (2021) Lipid Profiling of Alzheimer's Disease Brain Highlights Enrichment in Glycerol(Phospho)Lipid, and Sphingolipid Metabolism. *Cells*, **10**, Article 2591. <https://doi.org/10.3390/cells10102591>
- [34] Lista, S., Imbimbo, B.P., Grasso, M., Fidilio, A., Emanuele, E., Minoretti, P., *et al.* (2024) Tracking Neuroinflammatory Biomarkers in Alzheimer's Disease: A Strategy for Individualized Therapeutic Approaches? *Journal of Neuroinflammation*, **21**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03163-y>
- [35] Delaby, C., Hirtz, C. and Lehmann, S. (2023) Overview of the Blood Biomarkers in Alzheimer's Disease: Promises and Challenges. *Revue Neurologique*, **179**, 161-172. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.09.003>