

# 阿尔茨海默病早期诊断的潜在生物标记物

李建霞, 张永辉, 李海宁\*

宁夏医科大学总医院神经内科, 宁夏 银川

收稿日期: 2025年1月18日; 录用日期: 2025年2月13日; 发布日期: 2025年2月21日

## 摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是老年人群中最常见的痴呆类型, 其特点是认知功能下降、记忆力下降、严重者出现语言障碍, 最终丧失独立生活能力, 给患者和社会带来了沉重的负担。其潜在病理改变在症状出现前的几十年就已经存在, 因此AD的早诊断、早干预对于高风险人群具有重要意义, 能够大幅度提高患者预后并有效改善生活质量。本文将回顾当前AD在生物标记物方面的相关前沿文章, 通过综述其研究进展寻找潜在标记物, 为AD的早期诊断提供帮助。

## 关键词

阿尔茨海默病, 早期诊断, 生物标记物

# Potential Biomarkers for the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease

Jianxia Li, Yonghui Zhang, Haining Li\*

Department of Neurology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: Jan. 18<sup>th</sup>, 2025; accepted: Feb. 13<sup>th</sup>, 2025; published: Feb. 21<sup>st</sup>, 2025

## Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is the most common type of dementia among the elderly, characterized by cognitive decline, memory impairment, and, in severe cases, language disorders, ultimately leading to the loss of independent living abilities. This condition imposes a substantial burden on both patients and society. The underlying pathological changes of AD may exist for decades before the onset of clinical symptoms. Therefore, early diagnosis and intervention are of significant importance for high-risk populations, as they can substantially improve patient prognosis and quality of life. This paper will review the current cutting-edge articles related to AD in terms of biomarkers, search for potential

\*通讯作者。

文章引用: 李建霞, 张永辉, 李海宁. 阿尔茨海默病早期诊断的潜在生物标记物[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2025, 13(1): 98-102. DOI: 10.12677/acrem.2025.131015

markers for early diagnosis of AD by summarizing their research progress, and provide insights into the early diagnosis of Alzheimer's disease.

## Keywords

Alzheimer's Disease, Early Diagnosis, Biomarkers

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

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是导致痴呆的主要原因,已成为本世纪最昂贵、最致命和负担最重的疾病之一[1]。中国是世界上老龄人口最多的国家,也是 AD 病患人数最多的国家,预测到 2050 年,AD 患病人数将上升至 4250 万[2]。AD 的整个病程分为前驱期、临床前期和痴呆期,主观认知功能下降(Subjective Cognitive Decline, SCD)进展到轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)发生在 AD 不可逆转的痴呆阶段之前,这是干预和治疗的黄金窗口。AD 早期不易被察觉,使得该病的防治成为医学界的一个重大难题;可靠的早期诊断技术被认为是确定 AD 最佳干预时间窗口的关键[3]。因此,新型生物标记物的发现和具有成本效益的早期非侵入性诊断方法对于管理日益增长的 AD 患者及其治疗是极其必要的。有效生物标记物的来源包括体液(如脑脊液、血液和尿液)、影像以及数字生物标记物,各种基于体液的生物标记物与神经影像学技术相结合,可提高 AD 诊断的准确性。本文针对 AD 在生物标记物方面的相关前沿文章进行综述,为识别高风险人群和 AD 早期诊断提供帮助。

## 2. 脑脊液生物标记物

血管内皮钙粘蛋白(Vascular-Endothelial Cadherin, VEC)被认为是一种特殊的脑脊液生物标记物,能可靠地检测 AD 中的内皮损伤,以期在症状出现之前早期诊断 AD。Tarawneh 等[4]发现,内皮损伤在 AD 病程的早期阶段发挥了重要作用,并且与记忆、认知功能和突触可塑性直接相关。Li 等[5]还发现,具有 AD 生物标记物证据的认知正常者的 VEC 水平在记忆丧失之前就已经显著升高。当与已建立的 AD 生物标记物(如淀粉样蛋白和 tau 蛋白)相结合时,VEC 的脑脊液水平提高了这些标记物检测早期 AD 病理的能力[6]。且在早期临床前阶段,VEC 水平与认知结果的相关程度与淀粉样蛋白和 tau 蛋白的相关程度相似;其中,内皮细胞影响记忆和学习的几种通路独立于淀粉样蛋白和 tau 蛋白,这都表明内皮细胞与认知障碍有直接关系[7]。长期以来,内皮损伤被认为继发于毒性淀粉样蛋白和 tau 蛋白[8];然而,最近有研究表明,淀粉样蛋白的毒性水平和 tau 蛋白的异常积累会导致内皮损伤,反之亦然:淀粉样蛋白和 tau 蛋白水平的增加可能是由于内皮损伤[9]。即一旦内皮细胞受损,就会导致淀粉样蛋白和 tau 蛋白聚集,然后有毒的淀粉样蛋白和 tau 蛋白会进一步导致内皮损伤,形成恶性循环。VEC 作为临床前 AD 内皮损伤的脑脊液生物标记物的价值巨大,目前仍有待于进一步的研究阐明内皮细胞是如何参与 AD 的进程。

## 3. 血液生物标记物

### 3.1. 胶质纤维酸性蛋白 GFAP

近年来,血浆  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )和磷酸化 tau 蛋白(p-tau)等生物标记物是 AD 领域的研究热点。除了

A $\beta$  和 p-tau 之外, 血浆中的胶质纤维酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)也具有极大的临床应用价值[10]。Benedet 等发现[11], 在 AD 临床前期和痴呆期, 活化的星形胶质细胞可释放 GFAP 进入血液, 使得血液中的 GFAP 水平升高。GFAP 作为星形胶质细胞的骨架蛋白之一, 有助于细胞结构的维持, 并在活化的星形胶质细胞中上调表达。Oeckl 等[12]比较了无症状常染色体显性 AD 突变携带者和非携带者的血浆 GFAP 浓度, 发现在预期症状出现前 10 年, 突变携带者的血浆 GFAP 水平显著高于非携带者; 且血浆 GFAP 可鉴别突变携带者的 A $\beta$  状态, 其水平随着 A $\beta$  病理的出现和疾病的进展而升高, 这表明血浆 GFAP 水平与神经变性和认知功能障碍程度相关。这一发现证明血浆 GFAP 或有望成为 AD 筛查、早期诊断和进展预测的理想生物标记物。

### 3.2. 血液小分子标记物

AD 的血液标记物包含蛋白和小分子标记物, 其中蛋白相关标记物包括 p-tau231、p-tau217、A $\beta$ 42、A $\beta$ 40、A $\beta$ 42/40 等, 而小分子标记物包括氨基酸、脂类等, 其特异性和灵敏度仍不明确。随着核磁共振技术和高效液相/气相色谱质谱技术的发展, 使得同时对数千种代谢物进行动态评估成为可能, 可以反映基因组、转录组和蛋白质组下游功能网络的变化。此外, 血脂评估也成为寻找基于血液的 AD 生物标记物的一个新的潜在领域。然而, AD 血液小分子标记物的发现仍需要更多的研究来发现和证实。

## 4. 肠道微生物群标记物

肠道微生物群和大脑之间的相互作用被称为微生物-肠-脑轴, 其对人类认知调节有着深远的影响, 已被认定为是影响 AD 进展的关键因素。肠道菌群失调在介导神经炎症、中枢和外周免疫调节、脑内异常蛋白质聚集、肠和脑屏障通透性受损方面发挥重要作用[13]。此外, 衰老和生活方式因素例如饮食、运动、睡眠和生活压力等, 也可以通过肠道菌群失调影响 AD 发病。综上表明, AD 和肠道菌群之间存在着复杂的双向关系, 并凸显了肠道调节策略在 AD 进程中的重要作用。

## 5. 数字生物标记物

数字化技术已被广泛应用于多种神经系统疾病相关认知障碍的筛查和防治, 数字化技术为 AD 筛查、辅助诊断提供了基于循证医学证据的补充, 并提供了基于智能算法的辅助干预, 可多维度地对极具复杂性的大数据进行综合处理, 通过构建计算机分类预测模型, 快速筛查疾病、提高诊疗效率, 推动健康老龄化的实现。

### 5.1. 眼动追踪技术

研究发现, 脑区的病变、脑内的神经递质水平和眼部的运动和状态有着高度关联[14]。Wilcockson 等[15]发现, AD 患者眼球运动异常与大脑功能区的病理性结构改变有关, 可反映认知功能的衰退。A $\beta$  淀粉样蛋白在大脑的病理性沉积是 AD 特征性的病理改变之一, AD 特征性眼动变化与其病理改变相符合, 可以辅助 AD 早期诊断和临床鉴别诊断。应用眼动追踪技术, 受试者不需要完成复杂答题和操作, 只需通过眼动的反应, 就可以鉴别早期 AD 类型并评估其严重程度。基于眼动追踪技术构建的诊断模型对于 AD 的预测具有良好的效果。

### 5.2. 运动功能

在运动功能方面, 可利用固定或者可移动设备测量步态, 以此来预警 AD [16]。Buracchio 等[17]发现, 步态分析对于 AD 的早期识别和鉴别诊断同样具有良好的临床价值; 且步行速度下降与痴呆发生风险高度相关。此外, 在手机、平板等移动终端的使用中也可以提取一些运动指标, 如键盘敲击速率和停

顿频率等, 都可用于预警认知功能退化[18]。

### 5.3. 睡眠问题

由于睡眠问题在 AD 患者中较为普遍, 因此睡眠问题的数字标记物可用于推测认知功能的损害程度[19]。目前可穿戴式的睡眠监测传感器设备正在高速发展中, 其可通过监测运动数据来推断睡眠状态, 例如腕动计等[20]。睡眠监测工具可在家庭中使用, 结合先进的人工智能技术有望成为 AD 早期预警和辅助诊断的有力工具。

## 6. 结论与未来展望

目前, 神经影像学 and 脑脊液生物标记物是较为成熟的诊断 AD 的方法, 具有较高的准确性。然而, 目前还没有一种决定性的技术能够准确地检测出不同阶段的 AD, AD 患者的准确诊断仍然具有挑战性。近年来, 由于敏感、精确的检测方法的发展, AD 生物标记物领域的发展迅速。本文综述了各种可用于早期诊断 AD 的生物标记物, 以期在早期阶段简单、准确地诊断出 AD 和其他神经疾病, 使更多患者从中受益。

## 参考文献

- [1] Georges, J., Miller, O. and Bintener, C. (2020) Estimating the Prevalence of Dementia in Europe. *Alzheimer Europe*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.16880.81923>
- [2] Fariás, G., Pérez, P., Slachevsky, A. and Maccioni, R.B. (2012) Platelet Tau Pattern Correlates with Cognitive Status in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **31**, 65-69. <https://doi.org/10.3233/jad-2012-120304>
- [3] Golde, T.E., DeKosky, S.T. and Galasko, D. (2018) Alzheimer's Disease: The Right Drug, the Right Time. *Science*, **362**, 1250-1251. <https://doi.org/10.1126/science.aau0437>
- [4] Tarawneh, R., Kasper, R.S., Sanford, J., Phuah, C., Hassenstab, J. and Cruchaga, C. (2022) Vascular Endothelial-Cadherin as a Marker of Endothelial Injury in Preclinical Alzheimer Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **9**, 1926-1940. <https://doi.org/10.1002/acn3.51685>
- [5] Li, W., Chen, Z., Chin, I., Chen, Z. and Dai, H. (2018) The Role of Ve-Cadherin in Blood-Brain Barrier Integrity under Central Nervous System Pathological Conditions. *Current Neuropharmacology*, **16**, 1375-1384. <https://doi.org/10.2174/1570159x16666180222164809>
- [6] Bennett, R.E., Robbins, A.B., Hu, M., Cao, X., Betensky, R.A., Clark, T., *et al.* (2018) Tau Induces Blood Vessel Abnormalities and Angiogenesis-Related Gene Expression in P301L Transgenic Mice and Human Alzheimer's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **115**, E1289-E1298. <https://doi.org/10.1073/pnas.1710329115>
- [7] Grammas, P. (2011) Neurovascular Dysfunction, Inflammation and Endothelial Activation: Implications for the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **8**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-26>
- [8] Yamazaki, Y., Shinohara, M., Shinohara, M., Yamazaki, A., Murray, M.E., Liesinger, A.M., *et al.* (2019) Selective Loss of Cortical Endothelial Tight Junction Proteins during Alzheimer's Disease Progression. *Brain*, **142**, 1077-1092. <https://doi.org/10.1093/brain/awz011>
- [9] Ottoy, J., Ozzoude, M., Zukotynski, K., Adamo, S.M., Scott, C.J.M., Gaudet, V., *et al.* (2021) Amyloid-Independent Vascular Contributions to Cortical Atrophy and Cognition in a Multi-Center Mixed Cohort with Low to Severe Small Vessel Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **17**, e056326. <https://doi.org/10.1002/alz.056326>
- [10] Teunissen, C.E., Verberk, I.M.W., Thijssen, E.H., Vermunt, L., Hansson, O., Zetterberg, H., *et al.* (2022) Blood-Based Biomarkers for Alzheimer's Disease: Towards Clinical Implementation. *The Lancet Neurology*, **21**, 66-77. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00361-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00361-6)
- [11] Benedet, A.L., Milà-Alomà, M., Vrillon, A., Ashton, N.J., Pascoal, T.A., Lussier, F., *et al.* (2021) Differences between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels across the Alzheimer Disease Continuum. *JAMA Neurology*, **78**, 1471-1483. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3671>
- [12] Oeckl, P., Halbigbauer, S., Anderl-Straub, S., Steinacker, P., Huss, A.M., Neugebauer, H., *et al.* (2018) Glial Fibrillary Acidic Protein in Serum Is Increased in Alzheimer's Disease and Correlates with Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, **67**, 481-488. <https://doi.org/10.3233/jad-180325>
- [13] 于震维. 肠道菌群与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. 科技视界, 2023(19): 42-43.

- [14] Chang, L.Y.L., Lowe, J., Ardiles, A., Lim, J., Grey, A.C., Robertson, K., *et al.* (2013) Alzheimer's Disease in the Human Eye. Clinical Tests That Identify Ocular and Visual Information Processing Deficit as Biomarkers. *Alzheimer's & Dementia*, **10**, 251-261. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.06.004>
- [15] Wilcockson, T.D.W., Mardanbegi, D., Xia, B., Taylor, S., Sawyer, P., Gellersen, H.W., *et al.* (2019) Abnormalities of Saccadic Eye Movements in Dementia Due to Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Aging*, **11**, 5389-5398. <https://doi.org/10.18632/aging.102118>
- [16] Lyons, B.E., Austin, D., Seelye, A., Petersen, J., Yeagers, J., Riley, T., *et al.* (2015) Pervasive Computing Technologies to Continuously Assess Alzheimer's Disease Progression and Intervention Efficacy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **7**, Article 102.
- [17] Buracchio, T., Dodge, H.H., Howieson, D., Wasserman, D. and Kaye, J. (2010) The Trajectory of Gait Speed Preceding Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, **67**, 980-986. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.159>
- [18] Case, M.A., Burwick, H.A., Volpp, K.G. and Patel, M.S. (2015) Accuracy of Smartphone Applications and Wearable Devices for Tracking Physical Activity Data. *JAMA*, **313**, 625-626. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17841>
- [19] Lim, A.S.P., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A.S. and Bennett, D.A. (2013) Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*, **36**, 1027-1032. <https://doi.org/10.5665/sleep.2802>
- [20] Lujan, M.R., Perez-Pozuelo, I. and Grandner, M.A. (2021) Past, Present, and Future of Multisensory Wearable Technology to Monitor Sleep and Circadian Rhythms. *Frontiers in Digital Health*, **3**, Article 721919. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2021.721919>