

阿尔茨海默病相关的数字生物标志物应用与研究进展

黄乐鑫^{1*}, 邱霞¹, 叶桢¹, 苏裕盛^{1,2#}

¹宁德师范学院医学院, 福建 宁德

²宁德师范学院毒物与药物毒理学重点研究室, 福建 宁德

收稿日期: 2026年7月16日; 录用日期: 2026年8月21日; 发布日期: 2026年9月1日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)作为一种进行性神经退行性疾病, 其早期诊断和疾病监测面临巨大挑战。传统诊断方法依赖临床症状和脑脊液、影像学等侵入性或高成本手段, 难以实现大规模早期筛查。近年来, 数字生物标志物(Digital Biomarkers, DBs)作为新兴的非侵入性评估工具, 借助可穿戴设备、智能手机和人工智能技术, 实现了对认知行为、语言能力、运动功能及生理信号等多维数据的连续采集与分析, 为AD的早期识别与病程追踪提供了新途径。本文系统综述了DBs在AD筛查、诊断及进展评估中的研究进展, 详细阐述了其类型、采集方法及其与经典生物标志物的关联性, 并分析了当前面临的隐私安全、数据标准化及临床验证等挑战, 展望了未来发展方向, 旨在为AD的数字化精准诊疗提供理论依据。

关键词

阿尔茨海默病, 数字生物标志物, 可穿戴设备, 认知评估, 人工智能, 早期诊断

Application and Research Progress of Digital Biomarkers Related to Alzheimer's Disease

Lexin Huang^{1*}, Xia Qiu¹, Zhen Ye¹, Yusheng Su^{1,2#}

¹School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde Fujian

²Key Laboratory of Toxicology and Drug Toxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

Received: July 16, 2026; accepted: August 21, 2026; published: September 1, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 黄乐鑫, 邱霞, 叶桢, 苏裕盛. 阿尔茨海默病相关的数字生物标志物应用与研究进展[J]. 自然科学, 2026, 14(5): 535-544. DOI: 10.12677/ojns.2026.145058

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease. Its early diagnosis and disease-monitoring face great challenges. Traditional diagnostic methods rely on clinical symptoms, cerebrospinal fluid tests, imaging examinations and other invasive or high-cost techniques, which cannot achieve large-scale early-stage screening. In recent years, as an emerging non-invasive evaluation tool, Digital Biomarkers (DBs) adopt wearable devices, smartphones and artificial-intelligence technologies to continuously collect and analyze multidimensional data including cognitive behaviors, language competence, motor functions and physiological signals, providing a new approach for early identification and disease-progression tracking of AD. This paper systematically reviews the research progress of DBs in AD screening, diagnosis and progression assessment. It elaborates on the types and acquisition methods of DBs, as well as their correlations with classic biomarkers. This article also analyzes current challenges including privacy security, data standardization and clinical validation, and prospects future development directions, aiming to supply theoretical foundations for digital-based precise diagnosis and treatment of AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, Digital Biomarkers, Wearable Devices, Cognitive Assessment, Artificial Intelligence, Early-Stage Diagnosis

Copyright © 2026 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)是全球最常见的痴呆类型,其病理改变早于临床症状数十年,但传统诊断手段(如脑脊液(Cerebrospinal Fluid, CSF)、PET 成像)成本高且有创,限制了大规模筛查。AD 涉及 β -淀粉样蛋白沉积(Beta-Amyloid Protein, A β)、tau 蛋白过度磷酸化以及神经炎症等复杂通路。然而,目前临床确诊多依靠症状出现后的认知评估和昂贵的影像学或 CSF 检查,这导致多数患者在疾病中晚期才被诊断,错失了早期干预的黄金窗口。尽管血浆磷酸化-tau217 等生物标志物诊断价值极高,如区分 AD 失智与健康对照的受试者操作特征曲线下面积可达 0.96 [1],但其检测仍需侵入性采血和实验室分析。基于体素的形态学分析虽能揭示 AD 患者脑体积与认知功能的相关性,但磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)检查的高昂成本和设备依赖性使其难以普及[2]。因此,开发低成本、无创且可大规模部署的筛查工具迫在眉睫。

数字生物标志物(Digital Biomarkers, DBs)通过智能设备持续采集生理和行为数据,具有高频、低负担和生态效度优势,弥补了传统单点“快照”式标志物的不足,可在日常环境中实现连续实时监测[3]。这种技术范式转变使得远程患者评估、个性化护理和大规模生物医学研究成为可能。例如,一项范围综述纳入了 109 项研究,发现可穿戴或便携式数字健康技术获取的 DBs 在轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)或轻度失智中应用广泛,其中静息/活动(39%)、言语(17%)和步态(14%)是最常被研究的领域[4]。这些 DBs 既能捕捉日常功能波动,又可作为传统标志物的补充,筛选需深入检查者并提供临床情境化数据[3]。

近年来,智能手机应用、智能手环和语音分析系统在 AD 研究中的应用激增,提供了从记忆、执行

功能到步态、睡眠等多维度数据在睡眠领域,非穿戴设备可客观量化 AD 患者夜间睡眠,综述表明碎片化、效率降低、REM 减少等参数预测认知衰退[5]。此外,床垫压力传感器长期监测发现 AD 患者卧床时间更长、离床更频繁,据此开发了“痴呆研究所睡眠指数”DBS[6]。在步态分析方面,双任务下转弯速度可识别 MCI/失智,且与记忆及海马萎缩相关[7]。同样,基于人工智能的智能手机步态分析应用,如“Toruto”,能够通过 5 米步行时间的截断值(5.85 秒)以 96.7%的敏感性和 96.5%的特异性有效区分 AD 患者[8]。言语分析也取得了显著进展,自动化的言语生物标志物(Speech-Based-Classifier, SB-C)能够远程采集数据,并成功区分认知状态且与 CSF 淀粉样蛋白和 tau181 相关[9]。

本文围绕 AD 与 DBs 的交叉领域,系统阐述其类型、技术基础、临床验证及理论框架,旨在为精准神经科学提供新视角。可穿戴设备结合深度学习已能预测 MCI 患者的情绪及神经精神症状[10]。然而,该领域仍面临诸多挑战,包括方法学异质性、缺乏标准化验证以及伦理问题,如算法偏见、数据隐私和知情同意等[11][12]。未来,通过整合多模态 DBs (如言语、步态、眼动追踪等)构建“数字神经指纹”,有望推动从反应性向预防性医疗转变,助力 AD 早期检测、监测与个性化治疗。

2. DBs 的定义与分类体系

2.1. 基于认知功能的 DBs

基于认知功能的 DBs 主要通过移动端认知测试和语言分析技术来捕捉 AD 早期的细微认知变化。移动端认知测试,如数字符号匹配和情景记忆任务,能够采集反应时间和正确率等参数,其敏感性优于传统纸笔测试,可有效反映 AD 早期的认知下降趋势[13]。语言分析技术则利用自然语言处理和语音特征提取,通过分析词汇多样性、停顿模式、语义流畅度等指标,能够识别 MCI 患者语言功能的细微异常[14]。此外,自然语言处理已被广泛应用于 AD 的诊断、监测和社会负担评估中,通过分析语音和电子健康记录数据,为 AD 的早期识别提供了非侵入性的新途径[15]。这些数字化的认知评估工具能够提供客观、连续且高精度的数据,弥补了传统评估方法的不足,为 AD 的早期筛查和疾病进展监测提供了有力支持[16]。

2.2. 基于行为与运动功能的 DBs

基于行为与运动功能的 DBs 主要利用可穿戴设备监测步态参数和睡眠模式,为 AD 的早期识别提供客观指标。可穿戴加速度计能够精确测量步速、步长变异性、双支撑时间等步态参数,研究发现 AD 患者的步态变异性显著增加,且与海马萎缩呈负相关[17]。借助可穿戴传感设备和人工智能算法,步态参数初步具备了早期、精准、动态识别异常步态的优势[17]。例如,有研究利用数据增强深度学习模型,仅通过胫骨和骨盆处的少量惯性传感器即可估算神经退行性疾病患者的步宽,平均绝对误差控制在 3.3 cm 以内,低于临床最小重要差值 6.0 cm [18]。睡眠监测方面,腕表式设备可记录睡眠效率、碎片化指数及快速眼动(Rapid-Eye-Movement, REM)潜伏期等指标,AD 患者的睡眠结构紊乱与淀粉样蛋白沉积密切相关[19]。研究显示,睡眠脑电图中的慢波- θ 爆发耦合和慢波-睡眠纺锤波耦合的精确度降低与淀粉样蛋白阳性状态及认知障碍相关,提示睡眠依赖性记忆处理完整性的破坏可作为 AD 的早期生物标志物[19]。

3. DBs 在 AD 早期筛查中的应用

3.1. 数字认知评估平台的建立与验证

数字认知评估平台的建立与验证是推动 AD 早期筛查技术革新的关键环节。传统的认知评估依赖于在临床环境中进行的纸笔测试,难以捕捉个体在日常生活中的认知波动。生态瞬时评估(Ecological Momentary Assessment, EMA)作为一种通过智能手机等移动设备在自然环境中实时收集数据的方法,为构建数字认知评估平台提供了新的范式。研究表明,基于智能手机的 EMA 方案在 MCI 老年人群中具有高度

的可行性和可接受性,一项为期 7 天的 EMA 研究显示,参与者的依从率高达 86.8%,每次调查平均耗时仅 2.21 分钟,且未出现明显的调查疲劳现象[20]。这种高依从性为长期、动态地监测认知功能提供了基础。更重要的是,EMA 评估的主观认知关注(Subjective Cognitive Complaints, SCC)与血液 AD 生物标志物(如 p-tau181)之间存在显著关联($\beta=0.21, p=0.001$),而传统的回顾性 SCC 评估则未能显示出这种关联,这凸显了 EMA 在捕捉早期 AD 风险方面的动态性和敏感性[21]。此外,通过智能手表进行的 n-back 任务测试也显示出良好的信效度,其总正确数与标准化执行注意评估表现相关,且具有优秀的重测信度,结合临床指标可提高分类准确性[22]。这些研究共同表明,基于智能手机和智能手表的数字认知评估平台能够提供可靠、有效且生态效度高的认知数据,为 AD 的早期筛查和风险预测提供了强有力的工具。

将 DBs 应用于大规模 AD 筛查具有显著的可行性,但也面临着一系列挑战。在可行性方面,远程数字测试极大地降低了患者的交通成本和时间负担,提高了参与率。一项针对不同种族老年人的研究发现,在为期 4 周的研究中,参与者对智能手表佩戴和每日 EMA 调查的依从率分别高达平均 21 小时/天和 94%,且超过 90%的参与者对智能手机应用同步感到满意[23]。这表明,即使在认知功能可能受损的老年人群中,数字筛查方案也具有高度的可接受性和依从性。此外,自然驾驶行为等 DBs 提供了一种非侵入性、可扩展的认知筛查方法,深度学习模型利用自然驾驶数据检测 MCI 的准确率可达 78% [24]。

3.2. DBs 与传统标志物的互补性

DBs 与传统标志物在 AD 的早期诊断中展现出显著的互补性,二者结合能够更全面地评估疾病状态。传统标志物,如 CSF 中的 $A\beta_{42}$ 、p-tau 和 t-tau,以及正电子发射断层扫描显像,主要提供关于大脑病理分子层面的静态、点状信息,是诊断 AD 的金标准[25]。然而,这些方法成本高昂、具有侵入性,且难以频繁进行。相比之下,DBs,如通过可穿戴设备或智能手机收集的步态、语音、认知表现等数据,能够在日常环境中连续、动态地捕捉认知和功能的细微波动,提供生态效度高的信息[4]。例如,一项研究发现,双任务下的转身速度作为一种新型数字标志物,能够有效区分 MCI 和失智,其受试者操作特征曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)值分别达到 0.801 和 0.923,且与记忆功能和海马萎缩密切相关[7]。更重要的是,将数字标志物与传统标志物联合使用可显著提升诊断效能。研究表明,步态变异性和血浆 p-tau181 联合诊断 MCI 的特异性可达 91%,优于单一指标。同样,在预测 MCI 向 AD 失智转化时,结合血浆生物标志物(如 NfL、GFAP、p-Tau181)与 MRI 和 CSF 指标,模型的 AUC 可从 0.75 提升至 0.89 [26]。这种互补性不仅体现在诊断准确性上,还体现在对疾病进展的预测上,例如,神经精神症状(Neuropsychiatric Symptoms, NPS)作为一类重要的行为标志物,与 CSF 生物标志物共同独立地预测了 MCI 向失智的转化风险[25]。因此,整合 DBs 与传统分子影像标志物,有望构建一个更全面、更精准的 AD 早期诊断和预后评估体系。

4. DBs 与疾病进展监测

4.1. 纵向数字数据与认知下降轨迹

纵向数字数据的采集为追踪 AD 的认知下降轨迹提供了前所未有的精细度。通过连续 12 个月的每日步数监测,研究发现步数变化率与临床痴呆评定量表-总和(Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, CDR-SB)评分的下降显著相关($\beta=-0.21$),这表明日常活动量的细微改变能够敏感地反映认知功能的恶化。此外,语音分析领域的研究也取得了突破性进展。通过对患者日常对话的长期追踪,发现每日话题切换频率和语义密度随时间推移呈现下降趋势,这种语言模式的改变能够对临床进展恶化发出预警,其预警时间可提前 6~9 个月[14]。这种基于纵向数据的分析,不仅揭示了疾病进展的动态过程,也为早期干预提供了宝贵的时间窗口。结合可穿戴设备与移动应用,这些 DBs 能够实现连续、客观的居家监测,从

而构建起一个从正常老化到 MCI 再到失智的完整疾病轨迹图谱[16] [27]。

4.2. DBs 对治疗效果的评价潜力

DBs 在评估 AD 治疗效果方面展现出巨大潜力, 尤其是在临床试验中作为客观、敏感的次要终点。例如, 在针对淀粉样蛋白药物的临床试验中, 数字认知测试被用作次要终点, 结果显示治疗组在反应时间上的改善比安慰剂组更为显著, Cohen d 达到 0.32 [28]。这一发现表明, 数字认知测试能够捕捉到传统认知量表可能遗漏的细微认知改善, 从而更灵敏地评估药物的疗效。此外, 数字化步态分析作为一种客观的疗效指标, 在评估神经保护治疗(如运动干预)中显示出独特价值。步态参数, 如步速、步长和步态变异性, 能够量化运动功能和认知-运动整合能力的变化, 为临床试验提供更丰富、更客观的数据, 从而增强试验的统计灵敏度和临床相关性[17] [29]。这些 DBs 不仅能够评估药物疗效, 还能用于监测非药物干预的效果, 为个性化治疗方案的制定和优化提供科学依据。

5. DBs 在 AD 研究中的理论框架与机制

5.1. 认知储备与数字表现的神经基础

数字认知测试的成绩与大脑皮层厚度, 尤其是内嗅皮层厚度, 存在显著的正相关关系, 这反映了认知储备的代偿机制。认知储备较高的个体, 即使在脑内存在 AD 病理改变(如 $A\beta$ 阳性)的情况下, 仍能通过调动额外的神经资源来维持数字任务的表现。一项研究利用新型网络平台评估 AD 患者和老年对照的认知功能, 发现 AD 患者的数字认知测试成绩全面受损, 且其表现与血浆 p-tau181 等生物标志物水平显著相关, 表明数字测试能够有效捕捉到与 AD 病理相关的认知变化[30]。此外, 步态异常作为 DBs 的重要维度, 其发生与大脑特定区域的萎缩和 $A\beta$ 沉积密切相关。研究发现, AD 患者步态变慢与注意力、执行功能下降以及顶下小叶、颞中回、楔前叶和岛叶的广泛皮层萎缩有关, 这提示步态表现是认知储备和神经病理损伤共同作用的外在体现[31]。

语言特征, 如语法复杂度, 与默认模式网络(Default-Mode Network, DMN)的功能连接强度密切相关。在 AD 早期, DMN 的去同步化是关键的神经病理特征, 这直接导致语言相关的数字指标下降。语言标志物作为 DBs 的重要分支, 能够从言语和语言中提取对 MCI 和 AD 诊断具有预测价值的信息[32]。研究表明, 通过分析语言特征, 可以构建机器学习模型来检测 MCI, 但个体间语言表达的变异性是模型泛化的主要挑战[32]。这种语言能力的下降, 其神经基础在于 DMN 等关键脑网络的功能连接减弱, 使得大脑在整合语义、语法等语言加工过程时效率降低, 从而在数字化的语言测试中表现为语法复杂度降低、语义迷失等特征。

5.2. 行为-生物标志物关联的时序模型

纵向数字数据揭示了行为变化(如睡眠碎片化)在时间上早于可检测的影像学萎缩, 从而形成了“数字前驱期”这一重要假设, 为超早期干预窗口的确定提供了依据。这些发现支持了“数字前驱期”假说, 即行为层面的细微变化(如睡眠模式改变)可能是 AD 病理级联反应中最早出现的可测量信号。

智能设备监测到的日常驾驶模式异常、购物路径简化等细微信号, 是执行功能受损的外在表现, 并与执行注意力网络的失活相关。一项针对老年驾驶者的真实世界驾驶研究发现, 与认知正常的老年人相比, 存在认知障碍的老年人在前往最常去的目的地时, 使用的路线种类显著减少[33]。这种驾驶行为的简化, 反映了执行功能和空间导航能力的下降。系统综述也指出, 失智症患者驾驶时表现出平均速度标准差增大、车道偏离增多等特征, 这些行为模式与认知控制网络的损伤密切相关[34]。这些日常行为数字标志物能够捕捉到传统临床评估难以发现的、在自然环境中发生的认知功能细微变化, 为 AD 的早期识别

和连续监测提供了新的视角。

5.3. 数字标志物对异质性的解析能力

不同 AD 亚型(如海马型、后皮层型)在数字运动(步态变异性)、语言(语义迷失)等维度呈现出不同的模式,数字数据有助于实现亚型分类和治疗匹配。AD 是一种异质性很强的疾病,不同亚型在病理分布、临床表现和进展速度上存在显著差异。通过分析步态变异性、语言流畅性等数字指标,可以区分不同的 AD 亚型,从而为个体化治疗方案的制定提供依据。一项研究通过分析认知表现和精神行为症状,在病理确诊的 AD、路易体痴呆和混合性痴呆患者中识别出了不同的临床亚型,这些亚型在认知下降速度和症状谱上存在显著差异[35]。

数字标志物能够分离出“认知稳定”和“快速进展”两组 AD 患者,其数字轨迹斜率差异显著。纵向收集的数字数据,如认知测试成绩、步态参数、日常活动模式等,可以构建出个体化的疾病进展轨迹。通过分析这些轨迹的斜率,可以识别出进展速度不同的患者群体。数字标志物能够以更高的频率和更低的成本进行采集,从而提供比传统生物标志物更密集的纵向数据,这使得识别快速进展者成为可能。这种对疾病异质性的解析能力,对于临床试验的富集设计以及临床实践中治疗策略的调整具有重要价值。

6. 挑战、未来方向与伦理考量

6.1. 数据质量、标准化与验证障碍

数据标准化与参考范围的缺乏,是 DBs 实现临床转化的主要瓶颈。不同设备在传感器精度、采样频率、软件处理算法及临床报告指标等方面存在差异,限制了跨研究、跨平台数据的可比性,也增加了稳定数字生物标志物提取和重复验证的难度[4] [36]。Mobilise-D 等联盟项目已开始建立统一的技术框架和数据处理流程,但目前尚未形成广泛采用的行业标准[37]。与此同时,传感器噪声、佩戴依从性波动及真实环境干扰会进一步扩大数据变异,而统一的信号处理和质量控制规范仍不完善[38]。现有 DBs 研究还普遍存在样本规模有限、单中心研究较多以及人群代表性不足等问题,许多候选指标尚未在年龄、种族、社会经济状况及认知状态多样化的大样本人群中完成外部验证[38]。数字鸿沟也可能进一步影响验证结果的普适性。例如,年龄较大的参与者可能需要更长的设备使用培训时间,部分少数族裔参与者的日均佩戴时间也可能较短[23]。这些差异可能造成选择偏倚和数据缺失,使算法在技术使用能力较低的人群中表现下降。因此,未来应建立采用统一采集和质控标准的多中心参考数据库,并提供分层培训及替代性数据采集方案,以提高 DBs 模型的可重复性、外部效度和人群公平性[4] [39]。可见,DBs 的临床转化有赖于统一标准、多中心验证和多样化人群参与,并须兼顾数据可靠性、算法普适性与数字公平。

6.2. 算法偏见与公平性问题

DBs 在 AD 筛查中的应用,必须警惕算法偏见可能加剧的健康不平等问题。当前,许多数字模型是基于特定语言(如英语)和文化背景下的认知任务训练而成的,这导致其在非英语人群或不同文化群体中的表现显著下降,降幅可达 20%~30% [40]。这种算法偏见可能导致对少数族裔或非主流文化群体的误诊或漏诊,从而扩大诊断不平等[11]。此外,社会经济地位较低的人群智能设备拥有率普遍偏低(低于 50%),这使得他们被排除在基于智能手机或可穿戴设备的数字筛查之外[41]。这种“数字鸿沟”不仅限制了这些人群参与早期检测的机会,也可能导致相关研究数据的偏差,进一步固化了算法偏见[41]。为了解决这一问题,未来的研究需要开发低成本、低技术门槛的替代方案,例如基于语音或简单触屏交互的评估工具,并确保这些工具在不同社会经济背景和数字素养水平的人群中均具有可及性和有效性,尤其要贴合老年群体的操作能力与使用习惯,简化筛查界面的交互步骤、放大字体与操作按钮,从流程设计上缩小老年

群体的健康差距[42][43]。同时,必须采用多样化的数据集来训练和验证算法,以减轻文化、语言和种族偏见,确保 DBs 技术的公平应用[11]。

6.3. 隐私与数据安全

DBs 的广泛应用,尤其是在 AD 等神经退行性疾病领域,引发了深刻的隐私、数据安全与监管路径问题。长期连续采集的步态、睡眠、语音等数据具有高度敏感性,能够揭示个人行为模式、健康状况甚至精神状态,因此必须严格遵守《通用数据保护条例》(*General Data Protection Regulation, GDPR*)和《健康保险流通与责任法案》(*Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA*)等法规[44]。数据加密和去识别化技术是保护用户隐私的核心需求,但如何在确保数据可用性的同时实现有效的匿名化,仍是一个技术挑战[44]。此外,用户对数据控制权的期望日益增高,例如能够删除全部或特定数据流,这要求研究者和开发者设计更透明、更尊重用户自主权的数据管理方案[44]。

6.4. 临床转化路径与现实考量

DBs 从研究走向临床仍面临多重障碍,转化路径尚不清晰。监管层面,DBs 作为医疗器械的美国食品药品监督管理局缺乏清晰的监管框架阻碍了 DBs 从研究向临床实践的转化,也增加了开发者的不确定性[45]。应用场景层面,基层医疗、专科门诊和临床试验对 DBs 的需求各不相同,但多数研究仅针对单一场景设计,缺乏可迁移的通用方案。一项基于 180 多名临床利益相关者访谈的研究指出,当前数字化筛查工具嵌入临床工作流程的主要障碍不在于技术本身,而在于时间成本、学习曲线以及与电子病历系统的对接问题[46]。临床工具层面,DBs 输出的多为研究者导向的复杂指标,临床医生难以直接使用,需要开发能与电子病历对接的决策支持工具,这是转化的“最后一公里”。有研究已开始探索机器学习模型将数字认知评估结果与传统量表进行桥接,以简化治疗资格评估流程[47]。整体来看,DBs 的转化需要同步推进标准建立、场景适配和工具开发,而不是单方面追求算法精度[48]。

6.5. 现有研究的方法学局限与改进方向

尽管 DBs 研究数量激增,但现有证据在方法学层面存在三类普遍性局限,直接影响其临床转化价值。第一,样本偏差与“温室效应”。大量 DBs 研究依赖记忆门诊或高教育志愿者的便利样本,参与者多为具备智能手机使用能力的城市老年人,导致模型在低教育、农村或非白人族群中的性能显著衰减[38][44]。后续研究应在模型开发阶段即纳入多样性训练集;在报告 AUC 的同时,必须报告在独立外部验证集上的性能衰减幅度,以量化模型的泛化边界。第二,AI 建模的验证缺陷。一项针对 AD 的 AI 模型的系统综述分析了 86 个 AI 模型,结果发现:尽管模型在内部验证中表现良好(AD 分类平均 AUC 达 0.887),但仅有 2 项研究进行了独立外部验证,仅 3 项研究报告了模型校准度[49]。后续研究应强制要求模型在独立外部数据集(最好来自不同地理区域或设备品牌)中验证[49];特征筛选后应计算标准化效应量以量化临床意义。第三,临床净收益验证缺失。DBs 从研究走向临床,尽管已有大规模远程队列研究开始探索智能设备在真实世界中的应用[50],但多数 DBs 研究仍未报告决策曲线分析等临床净收益指标,其在分级诊疗中的定位也缺乏明确界定。后续研究应在模型开发阶段即纳入决策曲线分析以明确临床适用的阈值范围。

7. 结论

实现 AD 的早期精准识别,是现阶段神经疾病防治工作的核心难点。DBs 依托多维度、连续性的信息采集模式,突破了传统检测手段的局限,在临床前期筛查环节具备独特优势。多模态数据的整合应用,也让疾病由一次性筛查转向长期动态监测,为早期干预窗口的确定提供了依据。但 DBs 从实验室落地临床,仍面临着标准化建设、算法公平性与隐私安全等难题。不同研究的设备规格、采样范式存在差异,

容易造成数据结果偏差；深度学习模型还会因数据集不均衡，产生预测偏见。只有统一行业评估标准，完善算法优化方案，同时依托伦理条例规范数据采集、保护患者隐私，才能切实推动 DBs 应用于临床诊疗。展望未来，DBs 的临床转化可分为三项工作：第一，建立标准化纵向数字队列，依托统一采集规范挖掘不同 AD 亚型的数字表型；第二，研发可解释性多模态算法，融合传统标志物构建分层诊断及预后模型；第三，搭建个性化干预的数字化评估体系，通过实时反馈优化非药物干预策略。以上工作可推动 AD 迈向精准医疗，形成从风险预警到早期干预的数字化管理模式。

基金项目

获 2025 年宁德师范学院引进人才项目基金(2025Y05)支持。

参考文献

- [1] 赖婉琳, 夏逸林, 傅宇童, 等. 血浆磷酸化-tau217 等生物标志物对四川德阳地区人群认知功能障碍的诊断价值[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(6): 1520-1526.
- [2] 方丹丹, 陶慧敏, 曹茂红, 等. 阿尔茨海默病患者脑体积与认知功能之间的相关性研究[J]. 南通大学学报(医学版), 2023, 43(2): 113-117.
- [3] Nerrise, F., Schütz, N., Zhao, Q., Gould, C., Milstein, A., Schulman, K., *et al.* (2026) A Framework of Digital Biomarkers for Neurodegenerative Diseases. *Nature Reviews Bioengineering*, **4**, 675-694. <https://doi.org/10.1038/s44222-026-00433-7>
- [4] Gramkow, M.H., Gleeup, H.S.C., Simonsen, A.H., Waldemar, G. and Frederiksen, K.S. (2026) Digital Biomarkers in Early Alzheimer's Disease from Wearable or Portable Technology: A Scoping Review. *Journal of the Neurological Sciences*, **481**, Article 125734. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2026.125734>
- [5] Carpi, M., Fernandes, M., Mercuri, N.B. and Liguori, C. (2024) Sleep Biomarkers for Predicting Cognitive Decline and Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, **97**, 121-143. <https://doi.org/10.3233/jad-230933>
- [6] Soreq, E., Kolanko, M.A., Ravindran, K.K.G., della Monica, C., Revell, V., Daniels, S., *et al.* (2025) Contactless Longitudinal Monitoring in the Home Characterizes Aging and Alzheimer's Disease-Related Night-Time Behavior and Physiology. *Alzheimer's & Dementia*, **21**, e70758. <https://doi.org/10.1002/alz.70758>
- [7] Wang, J., Zhou, Z., Cheng, S., Zhou, L., Sun, X., Song, Z., *et al.* (2024) Dual-Task Turn Velocity—A Novel Digital Biomarker for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **16**, Article 1304265. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1304265>
- [8] Inoue, T., Sawamura, S., Nagai, T., Kohiyama, K., Takenaka, T., Sera, T., *et al.* (2025) Using AI-Based Gait Analysis to Establish a 5-Meter Walk Time Cutoff for Discriminating Alzheimer's Disease. *Cureus*, **17**, e95491. <https://doi.org/10.7759/cureus.95491>
- [9] König, A., Tröger, J., Mallick, E., Linz, N., Ritchie, C., Gregory, S., *et al.* (2026) Speech-Based Digital Cognitive Assessment for Clinical Trials: Detecting Cognitive Impairment Stages and AD Biomarker Relations across European Cohorts. *Alzheimer's & Dementia*, **22**, e71462. <https://doi.org/10.1002/alz.71462>
- [10] Rykov, Y.G., Ng, K.P., Patterson, M.D., Gangwar, B.A. and Kandiah, N. (2024) Predicting the Severity of Mood and Neuropsychiatric Symptoms from Digital Biomarkers Using Wearable Physiological Data and Deep Learning. *Computers in Biology and Medicine*, **180**, Article 108959. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.108959>
- [11] Erickson, C.M., Wexler, A. and Largent, E.A. (2023) Alzheimer's in the Modern Age: Ethical Challenges in the Use of Digital Monitoring to Identify Cognitive Changes. *Informatics for Health and Social Care*, **49**, 1-13. <https://doi.org/10.1080/17538157.2023.2294203>
- [12] Ford, E., Milne, R. and Curlewis, K. (2023) Ethical Issues When Using Digital Biomarkers and Artificial Intelligence for the Early Detection of Dementia. *WIREs Data Mining and Knowledge Discovery*, **13**, e1492. <https://doi.org/10.1002/widm.1492>
- [13] Kiene, F., Notbohm, A., Roheger, M., Duning, T. and Hildebrandt, H. (2026) Cognitive Tests Distinguish Biomarker-Verified Early Alzheimer's Disease from Other Patients. *BMC Neurology*, **26**, Article No. 228. <https://doi.org/10.1186/s12883-026-04742-7>
- [14] Lopes da Cunha, P., Ruiz, F., Ferrante, F., Sterpin, L.F., Ibáñez, A., Slachevsky, A., *et al.* (2024) Automated Free Speech Analysis Reveals Distinct Markers of Alzheimer's and Frontotemporal Dementia. *PLOS ONE*, **19**, e0304272. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304272>

- [15] Shakeri, A. and Farmanbar, M. (2025) Natural Language Processing in Alzheimer's Disease Research: Systematic Review of Methods, Data, and Efficacy. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, **17**, e70082. <https://doi.org/10.1002/dad2.70082>
- [16] 刘雨骅, 徐琰, 韩斌如. 数字生物标志物在老年人认知衰弱早期识别中的应用进展[J]. 中国护理管理, 2025, 25(12): 1903-1908.
- [17] 火婉颖, 刘巍, 许若琳, 等. 步态相关数字化诊断标志物对早期识别阿尔茨海默病的应用价值[J]. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2026, 9(2): 135-138.
- [18] Wang, H., Ullah, Z., Gazit, E., Brozgol, M., Tan, T., Hausdorff, J.M., *et al.* (2025) Step Width Estimation in Individuals with and without Neurodegenerative Disease via a Novel Data-Augmentation Deep Learning Model and Minimal Wearable Inertial Sensors. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, **29**, 81-94. <https://doi.org/10.1109/jbhi.2024.3470310>
- [19] Pulver, R.L., Kronberg, E., Medenblik, L.M., Kheifets, V.O., Ramos, A.R., Holtzman, D.M., *et al.* (2023) Mapping Sleep's Oscillatory Events as a Biomarker of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **20**, 301-315. <https://doi.org/10.1002/alz.13420>
- [20] Lin, R., Bartels, S.L., Su, J.J., Cho, Y., Mace, R.A. and Heffner, K.L. (2026) Smartphone-Based Ecological Momentary Assessment for Mild Cognitive Impairment: A Feasibility Study of Measuring Mood and Stress Responses in Everyday Setting. *Digital Health*, **12**, Article 620088291.
- [21] García de la Garza, Á., Nester, C., Wang, C., Mogle, J., Roque, N., Katz, M., *et al.* (2025) Enhanced Associations between Subjective Cognitive Concerns and Blood-Based AD Biomarkers Using a Novel EMA Approach. *Alzheimer's Research & Therapy*, **17**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01720-y>
- [22] Schmitter-Edgecombe, M., Luna, C., Beech, B., Dai, S. and Cook, D.J. (2025) Capturing Cognitive Capacity in the Everyday Environment across a Continuum of Cognitive Decline Using a Smartwatch N-Back Task and Ecological Momentary Assessment. *Neuropsychology*, **39**, 28-43. <https://doi.org/10.1037/neu0000984>
- [23] Holmqvist, S., Kaplan, M., Chaturvedi, R., Shou, H. and Giovannetti, T. (2025) Longitudinal and Combined Smartwatch and Ecological Momentary Assessment in Racially Diverse Older Adults: Feasibility, Adherence, and Acceptability Study. *JMIR Human Factors*, **12**, e69952. <https://doi.org/10.2196/69952>
- [24] Al-Hindawi, F., Wu, T., Wen, Y., Serhan, P., Forzani, E., Tsow, F., *et al.* (2026) Leveraging Naturalistic Driving Digital Biomarkers for Early Mild Cognitive Impairment Detection: Deep Learning Strategies. *JMIR Medical Informatics*, **14**, e83622. <https://doi.org/10.2196/83622>
- [25] Spampinato, M.V., Ulber, J.L., Fayyaz, H., Sullivan, A. and Collins, H.R. (2023) Neuropsychiatric Symptoms and *in Vivo* Alzheimer's Biomarkers in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, **96**, 1827-1836. <https://doi.org/10.3233/jad-220835>
- [26] Nallapu, B.T., Petersen, K.K., Lipton, R.B., Davatzikos, C. and Ezzati, A. (2024) Plasma Biomarkers as Predictors of Progression to Dementia in Individuals with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, **98**, 231-246. <https://doi.org/10.3233/jad-230620>
- [27] Boer, C.D., Rhodius-Meester, H.F.M., Landen, S.M.V.D., *et al.* (2025) Towards a National Registry for Alzheimer's Disease and Related Dementias: Rationale, Design, and Initial Observations of the ABOARD Cohort. *Alzheimer's Research & Therapy*, **17**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01725-7>
- [28] Tomimoto, H. (2026) Bridging Early Detection and Intervention in Dementia. *Brain Nerve*, **78**, 249-253.
- [29] Tsiakiri, A., Plakias, S., Giarmatzis, G., Tsakni, G., Christidi, F., Karakitsiou, G., *et al.* (2025) Wearable Sensor Technologies and Gait Analysis for Early Detection of Dementia: Trends and Future Directions. *Sensors*, **25**, Article 7669. <https://doi.org/10.3390/s25247669>
- [30] Toniolo, S., Zhao, S., Scholcz, A., Amein, B., Ganse-Dumrath, A., Heslegrave, A.J., *et al.* (2024) Relationship of Plasma Biomarkers to Digital Cognitive Tests in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, **16**, e12590. <https://doi.org/10.1002/dad2.12590>
- [31] Kim, S., Kim, D.H., Hong, J.Y., Mun, K., Jung, D., Hong, I., *et al.* (2024) Gait Impairment Associated with Neuroimaging Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 5539. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90020-4>
- [32] Hoang, B., Pang, Y., Dodge, H.H. and Zhou, J. (2023) Subject Harmonization of Digital Biomarkers: Improved Detection of Mild Cognitive Impairment from Language Markers. *Pacific Symposium on Biocomputing 2024*, Kohala Coast, 3-7 January 2023, 187-200. https://doi.org/10.1142/9789811286421_0015
- [33] Derafshi, R., Babulal, G.M. and Bayat, S. (2024) Impact of Cognitive Impairment on Driving Behaviour and Route Choices of Older Drivers: A Real-World Driving Study. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 14174. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63663-y>
- [34] Hettiarachchige, R.O., Rapoport, M.J., Naglie, G., Vingilis, E., Seeley, J., Alizadeh, S., *et al.* (2025) Common Driving

- Behaviors in Older Adults with Dementia: Insights from a Systematic Literature Review. *Alzheimer's & Dementia*, **21**, e70340. <https://doi.org/10.1002/alz.70340>
- [35] Wang, M., Wu, H., Bonner-Jackson, A., Chen, Y., Tang, W., Feng, H., *et al.* (2026) Early Behavioral and Cognitive Changes in Patients with Pathologically Confirmed Alzheimer Disease, Lewy Body Dementia, and Mixed Dementia. *Neurology Open Access*, **2**, e000055. <https://doi.org/10.1212/wn9.0000000000000055>
- [36] 代春豪, 李雯, 杨滕, 等. 可穿戴技术在老年痴呆症患者照护中应用的范围综述[J]. 护理学杂志, 2026, 41(4): 21-25.
- [37] Buckers, J., Chernova, J., Koch, S., Marchena, J., Lemos, J., Becker, C., *et al.* (2025) Digital Assessment of Real-World Walking in People with Impaired Mobility: How Many Hours and Days Are Needed? *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, **22**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s12966-025-01851-3>
- [38] Cejudo, A., Arrojo, M., Martín, C. and Almeida, A. (2026) AI and Wearables for Early Detection of Cognitive Impairment and Dementia: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*, **28**, e86262. <https://doi.org/10.2196/86262>
- [39] de Rijke, T.J., Engelsma, T., Ng, C.H., Kaijser, K.K.M., Nap, H.H., Smets, E.M.A., *et al.* (2025) Digital Tools for People without an Alzheimer Disease or Dementia Diagnosis: Scoping Review. *Journal of Medical Internet Research*, **27**, e64862. <https://doi.org/10.2196/64862>
- [40] Wang, L., Glass, J., Kourtis, L. and Au, R. (2026) Multi-Modal Data Analysis for Early Detection of Alzheimer's Disease and Related Dementias. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **13**, Article 100399. <https://doi.org/10.1016/j.tpad.2025.100399>
- [41] Zhou, R.Q.Y. and Zhong, B. (2026) A Narrative Review of Health Inequalities in Dementia Care in China: Exploring mHealth's Potential. *mHealth*, **12**, Article 12. <https://doi.org/10.21037/mhealth-25-64>
- [42] 杨华露, 刘春艳, 王盼, 等. 中国认知功能社区筛查及管理指南(2025 版) [J]. 中华老年医学杂志, 2025, 44(11): 1472-1490.
- [43] van der Endt, A.R., Hoevenaer-Blom, M.P., Galenkamp, H., Kas, M.J.H., van den Berg, E., Handels, R., *et al.* (2025) mHealth Intervention for Dementia Prevention through Lifestyle Optimisation (MIND-PRO) in a Primary Care Setting: Protocol for a Randomised Controlled Trial in People with Low SES and/or Migration Background. *BMJ Open*, **15**, e088324. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-088324>
- [44] Roque, N. and Felt, J. (2025) Acceptability of Active and Passive Data Collection Methods for Mobile Health Research: Cross-Sectional Survey of an Online Adult Sample in the United States. *JMIR Formative Research*, **9**, e64082. <https://doi.org/10.2196/64082>
- [45] Breithaupt, A.G., Tang, A., Paolillo, E.W., Bibars, M., Johnson, E.C.B., Saloner, R., *et al.* (2025) Review of Artificial Intelligence for Clinical Use in Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Seminars in Neurology*, **46**, 105-116. <https://doi.org/10.1055/a-2744-9871>
- [46] Mekulu, K., Aqlan, F. and Yang, H. (2025) Reimagining Dementia Screening: A Stakeholder-Informed Perspective on Artificial Intelligence, Digital Biomarkers, and Real-World Implementation. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, **9**, Article 161455378. <https://doi.org/10.1177/25424823251395310>
- [47] Jannati, A., Toro-Serey, C., Ciesla, M., Chen, E., Showalter, J., Bates, D., *et al.* (2026) Streamlining Eligibility Assessment for Alzheimer's Disease-Modifying Therapies: Prediction of MMSE Scores Using the Digital Clock and Recall. *Frontiers in Digital Health*, **8**, Article 1799372. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2026.1799372>
- [48] Korecky, K. and Schick Tanz, S. (2025) Unresolved Ethical Questions of mHealth Apps for Alzheimer's Disease Prevention. *Medicine, Health Care and Philosophy*, **28**, 473-485. <https://doi.org/10.1007/s11019-025-10272-9>
- [49] Qi, W., Zhu, X., Wang, B., Shi, Y., Dong, C., Shen, S., *et al.* (2025) Alzheimer's Disease Digital Biomarkers Multidimensional Landscape and AI Model Scoping Review. *npj Digital Medicine*, **8**, Article No. 366. <https://doi.org/10.1038/s41746-025-01640-z>
- [50] Butler, P.M., Yang, J., Brown, R., Hobbs, M., Becker, A., Penalver-Andres, J., *et al.* (2025) Smartwatch- and Smartphone-Based Remote Assessment of Brain Health and Detection of Mild Cognitive Impairment. *Nature Medicine*, **31**, 829-839. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03475-9>