

# 基于生化质谱平台的阿尔茨海默病血液生物标志物研究进展\*

谢于健<sup>1</sup>, 蔡文君<sup>1</sup>, 赵秀英<sup>2</sup> 综述, 李润青<sup>2△</sup> 审校

1. 大连大学基础医学院, 辽宁大连 116622; 2. 清华大学北京清华长庚医院检验医学科, 北京 102218

**摘要:** 阿尔茨海默病(AD)是全球最常见的神经退行性疾病,也是我国人口老龄化进展面临的巨大挑战。AD 病程进展早期难以及时发现,病理生理机制以  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积和 tau 蛋白异常磷酸化为核心特征,早期诊断与干预是延缓疾病进展的核心。现有正电子发射断层显像(PET)成像和脑脊液(CSF)检测,因检查成本高以及需要侵入性采集脑脊液等因素限制了其临床应用,而血液生物标志物检测凭借无创、便捷等优势成为破局关键。生化质谱平台,如免疫沉淀-质谱(IP-MS)、液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS),凭借检测灵敏度可达飞克/毫升(fg/mL)级别、特异度 99% 以上及多标志物同步定量能力,成功实现血液 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比值、p-tau217 等低丰度标志物的精准检测,诊断性能与 PET/CSF 相当,而成本仅为传统方法的 1/10~1/5,具有成为 AD 诊断工具的潜力。文章旨在系统阐述基于生化质谱平台的 AD 血液生物标志物的研究意义、研究现状及挑战,并展望其未来的临床应用前景。

**关键词:** 阿尔茨海默病; 质谱分析; 血液检测; 生物标志物

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.06.017

**中图法分类号:** R446.1; R749.16

**文章编号:** 1673-4130(2026)06-0732-06

**文献标志码:** A

## Research progress of blood biomarkers of Alzheimer's disease based on biochemical mass spectrometry platform\*

XIE Yujian<sup>1</sup>, CAI Wenjun<sup>1</sup>, ZHAO Xiuying<sup>2</sup>, LI Runqing<sup>2△</sup>

1. Medical College of Dalian University, Dalian, Liaoning 116622, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease worldwide and also a major challenge posed by the aging population in China. The early progression of AD is difficult to detect in a timely manner, and its pathophysiological mechanisms are characterized by amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) deposition and abnormal phosphorylation of tau protein. Early diagnosis and intervention are the core to delaying disease progression. Existing positron emission tomography (PET) imaging and cerebrospinal fluid (CSF) testing are limited in clinical application due to high examination costs and the need for invasive CSF collection, while blood biomarker detection has become a key breakthrough owing to its advantages of non-invasiveness and convenience. Biochemical mass spectrometry platforms, such as immunoprecipitation-mass spectrometry (IP-MS) and liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), have achieved accurate detection of low-abundance biomarkers in blood, including the A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio and p-tau217 by virtue of their detection sensitivity down to the femtogram per milliliter (fg/mL) level, specificity over 99%, and capability of simultaneous quantification of multiple biomarkers. Their diagnostic performance is comparable to that of PET/CSF, while the cost is only 1/10-1/5 of traditional methods, making them promising detection tools for AD diagnosis. This review aims to systematically elaborate on the research significance, current status and challenges of AD blood biomarkers based on biochemical mass spectrometry platforms, and prospect their future clinical application prospects.

**Key words:** Alzheimer's disease; mass spectrometry; blood testing; biomarkers

\* 基金项目: 国家重点研发计划项目(2024YFC3607504, 2024YFC3607500); 北京市医院管理中心培育计划课题(12017B4011); 清华大学本科教育教学改革项目(ZY01\_02)。

△ 通信作者, E-mail: lrqa00335@btch.edu.cn。

阿尔茨海默病(AD)作为一种严重的神经退行性疾病,占据了所有痴呆性病例的 60%~80%,更因其引发的痴呆精神行为症状(BPSD),成了全球公共卫生的严峻挑战。随着全球老龄化的加速,这一挑战正变得愈发紧迫,预计到 2050 年,全球 AD 患者人数将从 2019 年的 5 500 万激增至 1.39 亿,而在中国,AD 已攀升至居民死因的第五位<sup>[1]</sup>。尽管其发病机制尚不明晰且治疗手段有限,但现有的病理学证据表明,从  $\beta$  淀粉样蛋白沉积形成斑块、tau 蛋白异常磷酸化形成神经原纤维缠结(NFTs)到最终的神经元缺失,这一系列病理反应早在临床症状出现前 20~30 年便已启动,意味着在无症状的临床前期,疾病向轻度认知障碍(MCI)乃至痴呆期进展之前的漫长阶段,实际上不仅是病理演变的潜伏期,更是进行“早期诊断、早期干预”以延缓疾病进程的黄金窗口<sup>[2-3]</sup>。

## 1 AD 血液生物标志物的研究意义

**1.1 当前 AD 诊断标准的局限性** 目前对 AD 诊断主要基于 2018 年美国国立衰老研究院和阿尔茨海默病协会(NIA-AA)的生物标志物框架,常用检测方法包括脑影像学[如  $\beta$  淀粉样蛋白-正电子发射断层显像( $A\beta$ -PET)和 tau-PET]和脑脊液(CSF)检测<sup>[4]</sup>。但  $A\beta$ -PET 单次费用很高,且全球范围内仅约 30%的地区配备了 PET 设备。CSF 检测成本虽较低,但作为有创操作,其导致的腰椎穿刺后头痛发生率可达 20%~40%,造成患者接受度普遍低于 50%,最终导致仅 5%~10%的 AD 高危人群愿意接受 CSF 检测。因此,迫切需要可扩展的、经济有效的方法来检测日常临床实践中的 AD 病理<sup>[5]</sup>。

**1.2 血液生物标志物促进 AD 诊断的新前景** 血液 AD 标志物检测因其微创、操作便捷、可重复性强、成本相对低廉等突出的优势,被视为破解 AD 诊断困境最有前途的方向<sup>[3]</sup>。理想的血液生物标志物能够准确反映中枢神经系统的病理状态,具体如下。(1)作为 AD 的一线筛查工具:在社区或初级保健机构中对无症状老年人群进行大规模筛查,识别高龄人群中的高风险个体,使其优先接受进一步的 PET 或 CSF 确认诊断。(2)辅助诊断工具:在临床门诊中,帮助临床医生快速、经济地鉴别 AD 与其他类型的痴呆,提高临床诊断效率。(2)疗效监测工具:可用于初级医疗机构的早期筛查,通过血液检测初步识别脑淀粉样变性或神经退行性病变患者,再转诊至专科医院进一步诊断<sup>[6]</sup>。

**1.3 生化质谱平台的核心价值与研究意义** AD 血液标志物检测日益受到各检测公司的关注,目前中国境内已取得医疗器械注册证的产品包括基于数字流式荧光发光法、干式荧光免疫层析法、化学发光法、微粒化学发光法及酶联免疫法的  $A\beta$ 1-42、 $A\beta$ 1-40、T-tau、p-tau181、p-tau217 等的测定试剂盒;国外已经取

得美国食品药品监督管理局(FDA)注册证的包括贝克曼库尔特诊断公司的 DxI 9000 免疫分析仪和 Access 2 免疫分析仪,可实现仅研究用途的脑源性 tau (BD-tau)、p-tau217、神经丝轻链蛋白(NfL)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和载脂蛋白 E(APOE) $\epsilon$ 4 的检测。罗氏诊断公司的 Elecsys<sup>®</sup>免疫分析仪,可实现血浆 p-tau181、 $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 比值的检测。

相较于化学发光免疫检测,免疫沉淀-质谱(IP-MS)和液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)的检测灵敏度与特异性更高,IP-MS 对 p-tau217 的检测灵敏度可较酶联免疫吸附法试验(ELISA)提升至 1 000 倍(约 0.1 fg/mL),批内变异系数(CV) $<$ 5%,与 CSF 标志物检测结果的相关系数可达 0.891。在大型队列中  $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 比值的曲线下面积(AUC)可达 0.967,优于现有免疫检测方法<sup>[7]</sup>。IP-MS 可在一次检测中可同时测量多种磷酸化 tau 肽段(如 p-tau181、199、202、205、217、231)及非磷酸化肽段,为疾病分期与病理推断提供更全面信息。总体而言,质谱技术通过更高的诊断效能、更强的病理相关性和更优的稳定性,显著优于化学发光法、酶联免疫法、单分子阵列技术(Si-MoA)等免疫测定方法<sup>[7-9]</sup>。有学者通过基于 IP-MS 技术检测 AD 患者血液相关标志物的研究发现,血浆中  $A\beta$ 1-40/ $A\beta$ 1-42 比值与脑淀粉样蛋白 PET 成像结果高度一致,AUC 高达 0.93,优于传统 ELISA,该技术的突破解决了血液  $A\beta$  水平仅为脑脊液 1/100 的检测难题,同时通过标准化流程将批间变异控制在 15%以内,为大规模筛查提供了可靠工具<sup>[10-11]</sup>。

质谱平台可以同步分析多种 AD 标志物,提升诊断效率。美国 C2N Diagnostics 公司研发的 PrecisionAD2 检测系统可以通过整合质谱数据和算法分析,在识别脑淀粉样变性方面展现出与 PET 相当的准确性(AUC 可达 0.94),且在不同种族、年龄和载脂蛋白 E4(APOE4)人群中表现稳定<sup>[12]</sup>。

在病理机制研究方面,质谱技术为 AD 的早期监测和干预提供了重要工具。ASHTON 等<sup>[13]</sup>研究表明,p-tau231 在  $A\beta$  沉积早期即显著升高,其基于质谱技术的诊断性能 AUC 可达 0.94,优于 p-tau181,且在区分 AD 神经退行性疾病上的 AUC 高达 0.99。

质谱平台展现出显著的成本效益优势。CSF 和 PET 检测因侵入性、可及性有限、禁忌证多及成本高昂,在非专业诊所中实用价值较低。而生化质谱平台成本远低于 PET,有望推动早期筛查和治疗在基层医疗落地,对应对人口老龄化具有重要意义<sup>[4,14]</sup>。

## 2 国内外研究现状分析及存在问题

**2.1 国际研究前沿与现状** 基于 IP-MS、LC-MS/MS 等生化质谱平台开展的 AD 血液生物标志物研究取得突破性进展。血浆  $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 比值是核心生物标志物,已通过高精度质谱技术证实,它与脑内淀粉

样蛋白沉积具有高度一致性。NAKAMURA 团队<sup>[11]</sup>的研究表明,新型 IP-MS 方法该比值在区分淀粉样蛋白阳性个体时 AUC 可达 0.90。WEST 等<sup>[15]</sup>的多中心验证研究则进一步证实,将 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> 比值、APOE 基因型与年龄整合到算法模型中,可准确识别脑内淀粉样蛋白的状态,该研究涉及美国的 6 个独立队列、414 例参与者,构建的预测模型 AUC 达 0.90,准确率为 86%。OVOD 等团队<sup>[16]</sup>通过稳定同位素标记动力学技术发现,脑淀粉样蛋白阳性个体的血浆 Aβ<sub>42</sub> 水平及 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> 比值显著降低,为血浆生物标志物的病理生理学基础提供了直接证据。MOS-COSO 等<sup>[17]</sup>通过时间进程分析观察到,血浆 p-tau181 在 Aβ 病理形成前 5 年便已出现动态变化,这为临床前干预预留了关键的时间窗口。

美国 C2N Diagnostics 公司研发开发的 PrecivityAD2 测试整合 p-tau217 百分比与 Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> 比

值,生成淀粉样蛋白概率评分(APS2),与 Aβ-PET 结果的一致性可达 88%<sup>[12]</sup>。BRICKMAN 等<sup>[18]</sup>的多族群研究进一步验证了血浆 p-tau217 的诊断性能,表明其在不同种族、年龄段或 APOE ε4 基因携带者中均保持稳定诊断性能。

关于质谱技术运用于 AD 血液生物标志物检测未来的发展方向,国际学者主要希望开展大规模临床验证并制定相关实践指南来促进技术成果的临床转化。例如,HANSSON 等<sup>[19]</sup>提出血液生物标志物在 AD 诊断中的合理使用标准,为其临床转化提供了重要框架。BLENNOW<sup>[20]</sup>则指出,质谱技术具备高精度与可重复性可使其成为 AD 血液生物标志物标准化评估的理想工具。O'BRYANT 等<sup>[21]</sup>还倡导建立跨学科合作模式,以加速血液生物标志物从发现阶段到临床应用的转化进程。见表 1。

表 1 不同检测方法及 AD 核心生物标志物性能对比

方法	核心指标	灵敏度	AUC	CV
IP-MS	p-tau217、p-tau181、p-tau231、Aβ <sub>42</sub> /Aβ <sub>40</sub>	p-tau217 达 0.1 fg/mL	Aβ <sub>42</sub> /Aβ <sub>40</sub> : 0.93 ~ 0.967; p-tau231: 0.94	批内 <5%; 室间 18% ~ 25% (p-tau217)
LC-MS/MS	Aβ <sub>42</sub> /Aβ <sub>40</sub> 、p-tau181、p-tau217	Aβ 亚型达 0.1 ng/mL	Aβ <sub>42</sub> /Aβ <sub>40</sub> : 0.94 ~ 0.967	批内 <8%; 室间 15% ~ 22%
ELISA	p-tau181、Aβ <sub>42</sub> /Aβ <sub>40</sub>	p-tau 系列约 1 pg/mL	Aβ <sub>42</sub> /Aβ <sub>40</sub> : 0.75 ~ 0.85	批内 10% ~ 15%; 室间 20% ~ 30%
化学发光法	p-tau181、Aβ <sub>42</sub> /Aβ <sub>40</sub> 、GFAP	p-tau 系列约 0.5 pg/mL	0.80 ~ 0.88	批内 8% ~ 12%; 室间 18% ~ 25%

**2.2 国内研究现状与特点** 中国学者在 AD 血液生物标志物领域也开展许多研究。JIA 等<sup>[22]</sup>针对汉族人群的多中心研究发现,血液神经外泌体中生长相关蛋白 43 等单一指标无法独立预测 AD,但与 APOE ε4 基因型结合构建的诊断模型表现优异,总数据集及拆分后训练、测试数据集 AUC 分别达 0.88、0.89,还能反映脑内突触病理,为中国人 AD 特异性诊断工具开发奠定了基础。中国学者 CHEN 等<sup>[23]</sup>通过纳入 56 项研究的荟萃分析,系统评估了血浆 p-tau 蛋白对 AD 和 MCI 的诊断价值,结果显示 p-tau217 区分度最优,且包含质谱的超高灵敏度平台比传统 ELISA 可更易更快地检测低丰度 p-tau。这一结论为中国人 AD 的早期诊断提供了重要的循证医学支撑。

在生化质谱技术平台检测 AD 相关标志物的自主研发方面,LIN 等<sup>[24]</sup>提出了超高效液相色谱-串联质谱方法,可一次性精准定量脑脊液中 Aβ<sub>1-38</sub>、Aβ<sub>1-40</sub>、Aβ<sub>1-42</sub> 三种亚型,检测下限低至 0.1 ng/mL,分析时间每份样品仅 5 min,无显著残留效应,已成功应用于实际人脑脊液样品检测。CHENG 等<sup>[25]</sup>通过对 199 例受试者队列开展多中心临床验证,筛选出脑源性神经营养因子(BDNF)、血管紧张素原(AGT)等 8

种高辨别力的血浆蛋白,进一步验证了该蛋白组合为中国人 AD 有价值的诊断生物标志物。

**2.3 存在的主要问题与挑战**

**2.3.1 技术层面:检测标准化与稳定性难题** 检测方法标准化程度不足是影响结果可重复性的主要问题。同一样本在不同实验室质谱平台检测结果差异显著,CV 差异较大,不同实验室 IP-MS 检测 p-tau217 的变异系数达 18% ~ 25%。这源于血液基质比脑脊液复杂,各环节存在样品处理、合并症等混杂因素,并且目标蛋白丰度低,受基质效应影响稳定性较差,部分边缘值样本需重复检测以保证可靠<sup>[26-27]</sup>。

**2.3.2 临床转化层面:标志物变化规律与在不同人群中的应用问题** 一方面,AD 标志物的动态变化规律尚未完全明确。MIELKE 等的纵向研究发现,p-tau181 在 AD 不同阶段的表达模式存在明显差异,其水平随 AD 临床严重程度升高,呈现“认知正常(CU)阶段→MCI 阶段无显著升高→AD 痴呆阶段显著升高”的非连续增长模式,给统一诊断阈值的设定带来了困难<sup>[28]</sup>。另一方面,AD 标志物在不同人群中的应用存在差异。BRICKMAN 团队<sup>[18]</sup>的研究揭示,相同的截断值在不同种族人群中的诊断准确性存在差异,

且这种差异更多是通过不同组间 AUC 的对比间接反映,导致在不同种族人群之间建立统一标准的难度增加。

### 2.3.3 应对挑战的探索方向

**2.3.3.1 质谱检测标准化的核心实现路径** 针对质谱检测 CV 差异大的核心难题,未来标准化工作需从以下多个角度构建解决方案:(1)建立国际层面的标准化机制和国际参考品(如 NIST SRM 9274),明确 AD 质谱检测的核心标志物的绝对定量标准,实现不同实验室与平台检测结果的溯源性。(2)建立统一可用的标准化前处理流程,制定可以覆盖“样本采集-运输-储存-前处理”的全流程标准操作规范;推广磁珠免疫捕获自动化系统等自动化前处理平台,减少因人工操作产生的误差<sup>[23]</sup>。(3)实验室要构建完善的质量控制体系,涵盖“内部室内质控+外部室间质评”,内部质控要求每批检测加入低、中、高三个浓度的质控品,确保批内 CV<8%、批间 CV<10%;外部质控由国家卫健委临检中心、世界卫生组织(WHO)等权威机构定期发放盲样,对实验室检测准确性进行评估,淘汰不符合标准的质谱检测平台。(4)检测系统的校准与规范化需要统一标准,实验室定期对质谱仪进行校准,使用同一品牌、批次的试剂与耗材。(5)建立跨学科协作与数据共享模式,推广 O'BRYANT 等<sup>[21]</sup>提出的“公私合作伙伴关系”模型,整合学术机构、仪器厂商、临床医院的资源,共同制订标准化方案并验证。

分析检测标志物时,标志物的物理化学环境对大多数类型的质谱仪的电离效率有很大影响,因此除上述标准化流程的建立外,还需要使用专门设计的标准化方法来提供绝对定量。目前常用的方法包括:(1)使用稳定同位素标记的多肽标准,即在目标蛋白质胰酶消化后预期的目标蛋白类型肽的同位素仿制品;(2)使用稳定的同位素标记的蛋白质标准来补偿样品制备、样品损失和蛋白分解步骤;(3)等压试剂,其在增强型母离子扫描质谱(EMS/MS)分析中碎裂后提供最终可检测的质量位移,可用于标记分析物和标准样品;(4)无标记方法,其中绝对定量数据不是通过使用任何类型的标记而获得的,而是通过对原始数据和适当的标准进行计算归一化得到的;(5)以元素质谱学为基础的工作流程,能够直接对含有可检测到的成分的多肽/蛋白质进行绝对定量。通过这些专门设计的标准化方法来对要检测的标志物进行精准的量化,能够很大程度降低质谱检测的 CV<sup>[29]</sup>。

**2.3.3.2 其他挑战的应对探索** 除标准化外,针对标志物动态变化与人群异质性问题,CHEN 等<sup>[23]</sup>强调,样本收集、处理与检测流程标准化是降低人群异质性的关键。统一血浆储存温度与时间、采用生化质谱等稳定高灵敏度检测平台,可为建立人群 AD 标志物的参考范围奠定基础。技术创新层面,重点开发自

动化前处理平台和质谱联用技术,以减少样本前处理造成的结果差异。新一代高分辨率质谱仪的联用技术,如 Orbitrap Exploris 480 与 Orbitrap Astral 的搭配,可大幅提升 AD 血液生物标志物检测灵敏度,为高通量血浆 AD 蛋白质组学研究搭建强大且可扩展的平台<sup>[30]</sup>。

### 3 应用方向或前景

依托生化质谱平台开展的 AD 血液生物标志物研究正从实验室探索向大规模临床应用加速推进。其核心价值在于突破传统脑脊液检测与影像学技术的局限,为 AD 的早期诊断和疾病监测提供非侵入性、低成本的解决方案。

**3.1 质谱技术在 AD 临床诊断中的应用实践** IP-MS、LC-MS/MS 技术具有高灵敏度与高特异度,可实现对血浆中 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比值和磷酸化 tau 蛋白的定量检测。美国 Quest Diagnostics 与 C2N 公司已基于 LC-MS/MS 技术开发出了血浆 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比值检测方法并投入临床诊断,实际应用效果良好<sup>[31]</sup>。PrecivityAD2 则借助质谱平台,将 p-tau217 百分比与 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比值相结合,生成的 APS2 与淀粉样蛋白 PET 检查的一致性达到 88%,且在不同种族、年龄及 APOE 基因型人群中表现稳定,验证了质谱技术在 AD 多标志物分析中的优势<sup>[12,32]</sup>。NAKAMURA 等<sup>[11]</sup>通过 IP-MS 技术证实,血浆 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比值与脑内 A $\beta$  沉积存在比较好的相关性 AUC 可达 0.90,为 AD 大规模筛查提供了可靠方法。质谱技术还能同时检测 GFAP、NfL 等多种标志物,为区分 AD 与额颞叶痴呆等其他神经退行性疾病提供了更多方面的信息,推动个体化治疗策略的发展<sup>[33-34]</sup>。

**3.2 质谱技术在 AD 公共卫生筛查中的价值** 对于社区养老院 AD 早期筛查高危人群(包括认知异常者、生物标志物异常者、 $\geq 60$  岁/APOE  $\epsilon 4$  基因型/有 AD 家族史者及合并脑血管病、高血压等共病者),早期筛查至关重要,它能捕捉 AD 临床前阶段,延长干预窗口,降低误诊率。在不使用 AD 特异性生物标志物时,专科诊所 AD 误诊率达 25%~30%,养老院人群因共病多、症状不典型,误诊风险更高,早期筛查结合 p-tau217 等血液生物标志物,可将诊断准确性提升至 80%以上,避免护理资源浪费。生化质谱平台兼具高灵敏度与高通量,适用于 AD 长期监测和疗效评估,可用于 AD 标志物的公共卫生筛查,质谱平台检测 p-tau217 的结果相较于其他标志物关联病理更强,能快速反映患者状态。生化质谱平台成本仅为 PET 或 CSF 检测的 1/10~1/5,成本优势使其更适合低收入地区及高危人群中筛查<sup>[35-37]</sup>。

**3.3 未来 AD 标志物检测的关键方向** 未来 AD 标志物检测的研究重点应放在技术创新与标准化及跨平台集成方面,以充分发挥质谱平台在 AD 的早期诊

断和治疗中的应用价值,扩大其临床适用性<sup>[7]</sup>。首先,要重视样本前处理因素,减少其对结果准确性的影响。开发更高效的样本前处理技术与自动化分析流程,减少血脂、血红蛋白等物质带来的干扰<sup>[38]</sup>。其次,要关注人工智能在 AD 标志物检测中的应用。开发人工智能学习模型,联合质谱平台的血浆 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比值、p-tau217、p-tau181 等标志物,构建 AD 发病风险、疾病分期、治疗监测和临床预后的预测模型。STOCKMANN 等<sup>[39]</sup>的研究显示,联合血浆 A $\beta$  错误折叠与 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比值能显著提升 AD 的预测准确性,表明多标志物整合有助于提高疾病风险预测的成功率。此外,应关注纳米材料传感器等前沿技术的应用,能在疾病早期发现生物标志物的变化;若将其与质谱技术联用,纳米材料传感器负责高通量筛查与靶标富集,质谱技术负责精准鉴定与定量验证,形成初筛-确证的闭环,有望实现对 AD 血液中超早期极低浓度标志物的检测,进一步提前疾病干预窗口<sup>[40]</sup>。最后,学术团体应尽快制定基于质谱平台进行 AD 血液标志物检测及临床应用的相关指南,指导标志物的研发、临床验证及包含伦理在内的临床应用规范<sup>[22,41]</sup>。

#### 4 结 语

生化质谱平台凭借其卓越的灵敏度与特异性,正在重塑 AD 血液生物标志物的研究与应用版图。面对日益沉重的社会医疗负担,这一技术路线不仅突破了传统诊断手段的局限,更为 AD 的早期筛查与干预提供了一条切实可行的路径。尽管目前仍面临检测标准化不足、生物标志物动态规律未明及人群异质性等挑战,但随着国际统一标准的建立、自动化技术的普及及 AI 等前沿科技的深度融合,生化质谱平台将在未来的 AD 精准防控体系中占据核心地位,成为应对全球老龄化挑战、守护人类认知健康的重要科技防线。

#### 参考文献

[1] 庞雪蕊,方苗,吴兴启,等.阿尔茨海默病精神行为症状的机制及其干预研究进展[J].中华神经科杂志,2025,58(5):546-552.

[2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.

[3] 董丽华,李加梅,郑加平,等.血液生物标志物在阿尔茨海默病早期诊断中的研究进展[J].实用老年医学,2023,37(12):1249-1254.

[4] JACK C R Jr, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562.

[5] BARTHÉLEMY N R, SALVADÓ G, SCHINDLER S E, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is

similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests[J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1085-1095.

[6] BLENNOW K, ZETTERBERG H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future [J]. *J Intern Med*, 2018, 284(6): 643-663.

[7] LIU B, TAO X, ZHU J, et al. Mass spectrometry-driven advances in blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: a mini-review [J]. *Glob Transl Med*, 2025, 4(4): 106.

[8] MONTOLIU-GAYA L, BENEDET A L, TISSOT C, et al. Mass spectrometric simultaneous quantification of tau species in plasma shows differential associations with amyloid and tau pathologies[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(6): 661-669.

[9] JANELIDZE S, BALI D, ASHTON N J, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2023, 146(4): 1592-1601.

[10] KARIKARI T K, PASCOAL T A, ASHTON N J, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 422-433.

[11] NAKAMURA A, KANEKO N, VILLEMAGNE V L, et al. High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 249-254.

[12] MEYER M R, KIRMESSE K M, EASTWOOD S, et al. Clinical validation of the PrecivityAD2 blood test: a mass spectrometry-based test with algorithm combining % p-tau217 and A $\beta$ 42/40 ratio to identify presence of brain amyloid [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(5): 3179-3192.

[13] ASHTON N J, PASCOAL T A, KARIKARI T K, et al. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(5): 709-724.

[14] HANSSON O. Biomarkers for neurodegenerative diseases [J]. *Nat Med*, 2021, 27(6): 954-963.

[15] WEST T, KIRMESSE K M, MEYER M R, et al. A blood-based diagnostic test incorporating plasma A $\beta$ 42/40 ratio, ApoE proteotype, and age accurately identifies brain amyloid status: findings from a multi cohort validity analysis [J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 30.

[16] OVOD V, RAMSEY K N, MAWUENYEGA K G, et al. Amyloid  $\beta$  concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(8): 841-849.

[17] MOSCOSO A, GROTHE M J, ASHTON N J, et al. Time course of phosphorylated-tau181 in blood across the Alzheimer's disease spectrum [J]. *Brain*, 2021, 144(1): 325-339.

- [18] BRICKMAN A M, MANLY J J, HONIG L S, et al. Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic, community study [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(8): 1353-1364.
- [19] HANSSON O, EDELMAYER R M, BOXER A L, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(12): 2669-2686.
- [20] BLENNOW K. A review of fluid biomarkers for Alzheimer's disease: moving from CSF to blood [J]. *Neurol Ther*, 2017, 6(Suppl 1): 15-24.
- [21] O'BRYANT S E, MIELKE M M, RISSMAN R A, et al. Blood-based biomarkers in Alzheimer disease: current state of the science and a novel collaborative paradigm for advancing from discovery to clinic [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(1): 45-58.
- [22] JIA L, ZHU M, KONG C, et al. Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(1): 49-60.
- [23] CHEN L, NIU X, WANG Y, et al. Plasma tau proteins for the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 942629.
- [24] LIN P P, CHEN W L, YUAN F, et al. An UHPLC-MS/MS method for simultaneous quantification of human amyloid beta peptides A $\beta$ 1-38, A $\beta$ 1-40 and A $\beta$ 1-42 in cerebrospinal fluid using micro-elution solid phase extraction [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1070: 82-91.
- [25] CHENG Z, YIN J, YUAN H, et al. Blood-derived plasma protein biomarkers for Alzheimer's disease in Han Chinese [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 414.
- [26] PAIS M V, FORLENZA O V, DINIZ B S. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease: a review of available assays, recent developments, and implications for clinical practice [J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2023, 7(1): 355-380.
- [27] SCHINDLER S E, BOLLINGER J G, OVOD V, et al. High-precision plasma  $\beta$ -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis [J]. *Neurology*, 2019, 93(17): e1647-e1659.
- [28] MIELKE M M, HAGEN C E, XU J, et al. Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau-and amyloid-positron emission tomography [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(8): 989-997.
- [29] CALDERÓN-CELIS F, ENCINAR J R, SANZ-MEDEL A. Standardization approaches in absolute quantitative proteomics with mass spectrometry [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2018, 37(6): 715-737.
- [30] MONTERO-CALLE A, FERNÁNDEZ GÓMEZ DE ENTERRÍA A, LÓPEZ-FERRER D, et al. Precision-engineered nano-electrospray emitters enhance ionization efficiency for trap-assisted direct infusion mass spectrometry: application in plasma Alzheimer's disease proteomics [J]. *J Proteome Res*, 2025, 24(7): 3642-3655.
- [31] KIRMESSE K M, MEYER M R, HOLUBASCH M S, et al. The Precivity AD<sup>TM</sup> test: accurate and reliable LC-MS/MS assays for quantifying plasma amyloid beta 40 and 42 and apolipoprotein E proteotype for the assessment of brain amyloidosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 519: 267-275.
- [32] ASSFAW A D, SCHINDLER S E, MORRIS J C. Advances in blood biomarkers for Alzheimer disease (AD): a review [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2024, 40(8): 692-698.
- [33] LEIPP F, VIALARET J, MOHAUPT P, et al. Glial fibrillary acidic protein in Alzheimer's disease: a narrative review [J]. *Brain Commun*, 2024, 6(6): fcae396.
- [34] STEVENSON-HOARE J, HESLEGRAVE A, LEONENKO G, et al. Plasma biomarkers and genetics in the diagnosis and prediction of Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2023, 146(2): 690-699.
- [35] HANSSON O, BLENNOW K, ZETTERBERG H, et al. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials [J]. *Nat Aging*, 2023, 3(5): 506-519.
- [36] ASHTON N J, JANELIDZE S, MATSSON-CARL-GREN N, et al. Differential roles of A $\beta$ 42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring [J]. *Nat Med*, 2022, 28(12): 2555-2562.
- [37] NODA K, LIM Y, GOTO R, et al. Cost-effectiveness comparison between blood biomarkers and conventional tests in Alzheimer's disease diagnosis [J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(3): 103911.
- [38] KORECKA M, SHAW L M. Mass spectrometry-based methods for robust measurement of Alzheimer's disease biomarkers in biological fluids [J]. *J Neurochem*, 2021, 159(2): 211-233.
- [39] STOCKMANN J, VERBERK I M W, TIMMESFELD N, et al. Amyloid- $\beta$  misfolding as a plasma biomarker indicates risk for future clinical Alzheimer's disease in individuals with subjective cognitive decline [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 169.
- [40] CHEN C H, LIANG H H, WANG C C, et al. Unlocking early detection of Alzheimer's disease: the emerging role of nanomaterial-based optical sensors [J]. *J Food Drug Anal*, 2024, 32(3): 296-324.
- [41] SNYDER H M, CARRILLO M C, GRODSTEIN F, et al. Developing novel blood-based biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1): 109-114.