· 综述 ·

阿尔茨海默病血液标志物参考区间的研究进展

王梦婷，赵敏
（中国医科大学附属第一医院检验科，沈阳 110001）

摘要 阿尔茨海默病血液标志物检测因其无创性、可及性和成本低而备受关注。其中，血液β淀粉样蛋白（Aβ）、磷酸化tau蛋白亚型和胶质纤维酸性蛋白等标志物在阿尔茨海默病的诊断、治疗监测和预后判断中显示出良好的应用前景。但由于人种、检验系统、方法学、人群筛选标准等存在差异，目前尚无国际公认的参考区间标准。本文系统总结了$A\beta_{40}$、$A\beta_{42}$、磷酸化tau181、磷酸化tau217等核心血液标志物参考区间的研究进展，探讨了建立我国人群阿尔茨海默病血液标志物参考区间面临的问题。

关键词 阿尔茨海默病；血液标志物；参考区间
中图分类号 R749.1 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）05-0454-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260515.1538.024
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.05.013

Research progress on reference intervals for blood markers of Alzheimer disease

WANG Mengting，ZHAO Min
（Department of Laboratory Medicine，The First Affiliated Hospital of China Medical University，Shenyang 110001，China）

Abstract Blood biomarkers for Alzheimer disease have attracted significant research attention because of their noninvasive nature，accessibility，and low cost. Among these，blood biomarkers such as amyloid β-protein（Aβ），phosphorylated tau protein subtypes，and glial fibrillary acidic protein have exhibited promising application prospects in the diagnosis，treatment monitoring，and prognosis assessment of Alzheimer disease. However，owing to differences in ethnicity，testing systems，methodologies，and population screening criteria，no internationally recognized reference interval standard currently exists. This study systematically reviews the research progress on reference intervals for core blood standards，such as $A\beta_{40}$，$A\beta_{42}$，phosphorylated tau181，and phosphorylated tau217，and discusses the current challenges in establishing reference intervals for the Chinese population.

Keywords Alzheimer disease；blood marker；reference interval

阿尔茨海默病（Alzheimer disease，AD）为全球最常见的神经退行性疾病，已成为21世纪公共卫生领域的一个重大挑战[1]。据世界卫生组织统计，截至2021年，全球AD患者已超过5 700万，其中60%以上的患者在低收入和中等收入国家。在中国，AD已成为重要死因之一，且随着人口老龄化加剧，疾病负担正逐年增加[2]。然而，AD的早期诊断率较低，临床干预窗口普遍滞后，导致治疗成本高且疗效有限[3]。血液标志物因其无创性、可及性和成本低已成为AD研究领域的热点，其参考区间作为AD的重要判断依据，相关研究日益受到重视。本文总结了AD核心血液标志物参考区间的研究进展，探讨了建立我国人群AD血液标志物参考区间面临的问题。

1 常用的AD血液标志物

AD的核心病理特征为β淀粉样蛋白（β-amyloid protein，Aβ）沉积形成的斑块和过度磷酸化tau蛋白（phosphorylated tau protein，p-tau）导致的神经原纤维缠结[4]。传统的AD诊断标志物如脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF），因采集操作的侵入性，限制了其临床应用。近年来，超灵敏检测技术的突破使AD患者血液中低丰度蛋白的定量分析成为可能，标志着无创检测时代的到来[5]。2024年美国国家老龄化研究所和阿尔茨海默病协会发布的修订诊断框架中，正式推荐将特定的血液标志物纳入AD的体外诊断标准，进一步确立了其临床地位[6]。AD的核心血液标志物已发展为一个多层次、系统化的分类体系，形成了从疾病核心病理进程到下游继发反应及系

基金项目：国家重点研发计划“主动健康和人口老龄化科技应对”重点专项（2022YFC3062302）
作者简介：王梦婷（2001-），女，硕士研究生.
通信作者：赵敏，E-mail：minzhao@cmu.edu.cn
收稿日期：2025-07-31
网络出版时间：2026-05-18 15:33:05

统影响的完整框架。该框架不仅包括直接反映AD特征性病理改变（如Aβ异常沉积、tau蛋白过度磷酸化）的生物标志物，还纳入了由神经退行性变引发的炎症反应等相关指标。

1.1　淀粉样蛋白病理相关标志物

这类生物标志物主要反映AD病理生理级联反应中最上游的事件——脑内Aβ的异常聚集和沉积[7]。这一病理过程往往具有隐匿性，早在临床认知功能下降前的临床前期甚至完全无症状期即可被检测出异常，因此对于疾病的早期识别、病程监测以及起始阶段的风险分层评估具有不可替代的关键价值[8]。在众多的外周血标志物中，血液$A\beta_{42}/A\beta_{40}$被确立为核心检测指标[6]。研究[9]证实，该比值的变化与CSF标志物和正电子发射体层成像结果具有高度的一致性，能够精准反映脑实质内淀粉样蛋白负荷情况。作为一种高通量、低侵入性的筛查手段，$A\beta_{42}/A\beta_{40}$的异常波动通常比临床症状早出现数年甚至十余年[10]。这使得在大规模人群中识别淀粉样蛋白阳性的高危个体成为可能，从而为AD的早期干预和二级预防争取了宝贵的时间窗[11]。

1.2　tau蛋白病理相关标志物

这类生物标志物特指p-tau，它们与神经元内神经原纤维缠结的形成密切相关。在AD的病理生理级联反应中，p-tau水平升高通常发生在Aβ病理之后，属于下游事件。然而，与Aβ相比，p-tau的异常变化与突触功能障碍、神经元丢失和随后出现的临床认知功能下降具有更强的时序同步性，因此能更紧密地反映疾病的严重程度和进展阶段[12]。值得注意的是，针对tau蛋白不同氨基酸残基磷酸化位点的检测（即不同p-tau亚型），诊断性能不同[13]。其中，p-tau217因性能卓越，被美国国家老龄化研究所和阿尔茨海默病协会在其最新的诊断标准中推荐为核心血液标志物[6]。研究[14]表明，p-tau217在区分AD与其他非AD神经退行性变性疾病方面表现出极高的特异度。此外，作为目前临床研究中验证最充分、应用最广泛的指标之一，p-tau181不仅是重要的辅助诊断指标，更揭示了病理机制的内在联系。研究[15]发现，p-tau181和p-tau217共同在Aβ病理的不同阶段发挥关键的中介作用，它们介导了Aβ沉积对脑功能网络改变和认知损伤的影响。与此同时，针对p-tau231等其他亚型的研究[16]也在不断深入，初步证据显示，其可能在淀粉样蛋白沉积的极早期阶段即表现出敏感性，具有独特的早期预警潜力。

1.3　神经变性和神经炎症标志物

这类生物标志物并不直接反映AD的核心病理蛋白沉积，而是反映病程中继发的非特异性神经退行性变和神经炎症反应[17]。它们对于评估疾病的神经变性强度、预测进展速率和判断预后具有不可或缺的价值[18]。神经丝轻链（neurofilament light chain，NfL）是构成神经元轴突骨架的关键蛋白[19]。当神经轴突发生损伤或断裂时，NfL释放入血，因此它被视为神经轴突损伤的高敏感度生物标志物[20]。研究[21]显示，血液NfL水平与脑萎缩程度和认知功能下降的速度呈正相关，能有效反映AD的疾病进展速度。然而，由于NfL水平在脑血管病、肌萎缩侧索硬化症等多种神经系统疾病中均会升高，其作为AD诊断标志物的特异度受到限制[22-23]。因此，临床上建议将其作为疾病严重程度的指标，并需联合Aβ或p-tau等核心标志物进行多模态检测，以提高诊断的准确度和特异度[24-25]。胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）是星形胶质细胞骨架的主要成分，其升高反映脑内的反应性星形胶质细胞增生和炎症状态[26]。值得注意的是，血液GFAP水平在AD的临床前期即显著升高，甚至可早在临床症状出现前10年检测到这种异常改变[27]。这一特性提示GFAP对Aβ早期的病理聚集极为敏感，具有作为监测AD早期病理激活状态的“哨兵”或预警指标的巨大潜力。

1.4　复合标志物和新兴技术

单一生物标志物往往难以全面捕捉AD复杂的病理异质性，因此构建多模态联合检测模型已成为提升诊断效能的必然趋势[28]。研究[29]证实，通过联合检测反映不同病理维度的标志物，包括反映淀粉样蛋白沉积的$A\beta_{42}/A\beta_{40}$、p-tau181和GFAP，可以实现优势互补，诊断准确率已接近CSF检测这一传统“金标准”的水平，为无创性精准诊断奠定了坚实基础。与此同时，基于外泌体的液体活检技术正在开辟生物标志物研究的新纪元[30]。外泌体作为细胞间通信的载体，能够携带母细胞的特异性分子穿过血脑屏障进入外周血[31]。外泌体蛋白组学技术通过特异性富集来源于中枢神经系统的神经元源性外泌体，有效克服了外周血背景噪声的干扰[32]。这一技术突破

使Aβ寡聚体、突触相关蛋白等丰度极低、传统方法难以捕捉的分子检测成为可能[33]。这不仅极大地提高了诊断的特异度，也为发现新型AD生物标志物提供了广阔的探索方向。

2　AD血液标志物参考区间的研究目标和策略

建立可靠的参考区间是血液标志物实现临床转化的基石[34]。由于不同标志物的病理意义以及随年龄变化的模式不同，其参考区间研究的目标和策略也存在差异。

2.1　不同标志物参考区间研究的意义差异

Aβ和p-tau参考区间研究的核心目标是建立能够有效区分病理阳性与病理阴性个体的临界值[35]。Aβ沉积和tau病理是AD的核心病理特征，因此建立其相关标志物的参考区间，可为疾病的早期识别和临床诊断提供直接依据[36]。研究的重点在于确定能够最大程度区分AD患者和认知正常人的阈值，并探索其与年龄的关系。

NfL与GFAP的浓度和年龄密切相关，且在多种神经系统疾病中均发生变化[37]。因此，其参考区间研究的意义更侧重于建立反映正常衰老过程的基线范围。精细的、年龄分层的参考区间（如从儿童到老年）有助于区分与年龄相关的正常升高和由疾病导致的异常升高，从而用于疾病进展监测和鉴别诊断。

2.2　年龄分层研究的必要性和挑战

年龄是影响所有AD血液标志物水平的最主要生理因素之一[38]。因此，建立年龄分层的参考区间至关重要。$A\beta_{42}/A\beta_{40}$随年龄的增长呈下降趋势。加拿大的一项研究[39]按3~55岁和55~79岁进行年龄分层，建立年龄特异性参考区间能更精准地识别超出同龄人正常衰老范围的病理改变。目前有研究[40]显示，在老年人群中p-tau181和p-tau217随年龄的增长轻微升高，但升高幅度远不及AD患者。年龄分层有助于提高其在老年人群中的诊断特异度。NfL和GFAP均随年龄增长显著升高，尤其是在60岁以上人群中[41-42]。因此，宽泛的统一参考区间的临床价值有限。加拿大、丹麦等国的研究提供了从儿童到老年的精细年龄分层参考区间，这对在临床中正确解读结果、避免将正常老化误判为病理状态具有关键意义[39,41]。然而，如何科学划分年龄层尚无统一标准，增加了研究的复杂性。

3　常用的AD血液标志物参考区间在不同国家和地区的研究进展

随着AD血液标志物检测技术的进展和突破，其作为无创诊断工具的临床转化迎来重大机遇。参考区间作为判断AD血液检测结果的重要依据，一些国家陆续开展相关研究。

3.1　Aβ参考区间的研究进展

早期Aβ参考区间的研究主要基于酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）。2016年，韩国研究团队建立了40~69岁成年人血浆$A\beta_{40}$、$A\beta_{42}$和$A\beta_{42}/A\beta_{40}$的参考区间[43]；2018年，意大利研究团队对245名19~89岁受试者进行研究，建立了$A\beta_{42}$的参考区间[44]。随着检测技术的革新，2019年，一项纳入亚洲、欧洲和北美391名23~91岁健康受试者的国际多中心研究，首次采用免疫磁还原法（immunomagnetic reduction，IMR）建立了$A\beta_{40}$、$A\beta_{42}$年龄相关参考区间[45]。近年来，单分子阵列（single-molecule array，Simoa）超敏检测技术显示出优势。2023年，我国研究团队利用该技术对193名50~89岁健康人群的血浆样本进行检测，首次建立了我国人群Aβ年龄特异性参考区间[46]。同年，加拿大研究团队采用该技术检测了加拿大统计局生物库的900份3~79岁受试者的血浆样本，建立了$A\beta_{42}/A\beta_{40}$随年龄变化的参考区间[39]。

3.2　p-tau参考区间的研究进展

目前，研究主要基于Simoa检测技术建立各亚型p-tau的参考区间。2023年，我国研究团队率先建立了p-tau181的参考区间[46]；同年，加拿大研究团队建立了p-tau181的年龄相关参考区间[39]。2024年，英国研究团队基于525名健康人群，首次建立了p-tau217的参考区间[47]；2025年，我国研究团队基于150名21~85岁的健康人群，建立了p-tau217的参考区间[48]。值得注意的是，目前尚无p-tau231参考区间的相关研究报道。

3.3　NfL参考区间的研究进展

近年来，主要采用Simoa检测技术建立NfL的参考区间。2020年，丹麦研究团队检测了18~87岁健康受试者的血清样本，首次建立了NfL的参考区间[41]；同期，美国研究团队检测了1 100名20~95岁

健康受试者的血浆样本，建立了美国人群NfL的参考区间[49]。2023年，加拿大研究团队进行年龄分层研究，分别建立了成年人和儿童的参考区间[39,50]；同期，丹麦研究团队检测了292名0.4~17.9岁的健康受试者的血清样本，建立了18岁以下儿童和青少年的参考区间[51]。此外，捷克研究团队采用ELISA检测了124名平均年龄为（43.8 ± 10.1）岁的健康志愿者的血清样本，建立了基于ELISA的参考区间[52]。

3.4　GFAP参考区间的研究进展

GFAP的参考区间建立目前以Simoa检测技术为主导方法。2020年，丹麦研究团队检测了371名21~90岁健康受试者的血清样本，首次建立了GFAP的参考区间[42]；次年，该团队将研究拓展至儿科领域，建立了0.4~17.9岁儿童GFAP年龄依赖的参考区间[53]。2023年，加拿大通过大样本队列分析，分别建立了成人和儿童的参考区间[39,50]。2025年，意大利研究团队采用全自动 Lumipulse 系统，基于340名中位年龄为56岁的健康受试者的血清，建立了意大利成人GFAP的参考区间[54]。

4　AD血液标志物参考区间研究面临的制约因素

目前，全球AD血液标志物参考区间的研究结果存在显著差异，研究面临的制约因素可分为核心因素和主观及操作因素两个方面。

4.1　核心因素

检测系统和方法学的差异是导致参考区间不可比的首要技术瓶颈。不同检测技术（如Simoa、ELISA、IMR、Lumipulse）的原理、抗体对、灵敏度和校准品不同，导致对同一标志物的测定值存在数量级差异[55-57]。缺乏国际公认的标准化物质和统一检测协议是建立通用参考区间的最大障碍。遗传背景、生活环境等因素导致生物标志物的基线水平存在人群差异。研究[39,46]表明，我国人群的$A\beta_{42}/A\beta_{40}$参考区间与欧美人群存在明显差异。这凸显了建立本土化参考区间的必要性。如前所述，年龄是最大的生物学变异来源。此外，标志物在血清和血浆中的稳定性和绝对浓度可能存在差异[58]。统一标本类型（如EDTA血浆）是保证结果可比性的前提。

4.2　主观及操作因素

各研究对健康或认知正常的定义不一，认知评估标准不同、共病排除标准不同和是否采用金标准排除极早期AD或无症状淀粉样蛋白阳性个体等因素也明显影响参考区间的可靠性[59-60]。松散的入组标准可能导致参考区间范围过宽，降低其区分病理状态的能力。样本量、年龄范围、年龄分层策略以及统计参考区间时采用的百分位数（如第90百分位数和第95百分位数）等，都会直接影响最终参考区间的宽度和临床适用性。加拿大部分研究采用第90百分位数，而多数研究采用第95百分位数[39]。在开展大规模、代表性人群的参考区间研究时，如何实现多中心间样本采集、处理、储存、检测流程的标准化和质量控制，是保证数据一致性和研究成功的关键操作难点[28]。

5　总结与展望

尽管AD血液标志物的转化应用具有良好的前景，但缺乏准确、适用、可比的参考区间标准会显著影响其临床诊断效能。我国作为AD疾病负担最重的国家之一，建立本土化参考区间的需求尤为迫切，但面临多重障碍：首先，我国地域辽阔、海拔差异巨大，因此获取具有全国代表性的人群样本面临挑战，尤其是获取健康老年人群样本面临较大挑战；其次，我国检测系统和方法学众多，不同检测系统间结果存在显著差异；再次，AD研究中健康人群的筛选系统尚缺乏国际共识；最后，多中心研究中检测流程的标准化、质量控制以及一致性评估，都是亟待解决的关键问题。只有克服这些挑战，才能为我国AD的早期精准诊断和干预提供可靠的实验室依据。

参考文献：

[1] 2024 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(5): 3708-3821. DOI: 10.1002/alz.13809.

[2] 首都医科大学宣武医院国家神经疾病医学中心，中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心，国家卫生健康委能力建设和继续教育中心，等. 中国阿尔茨海默病蓝皮书（精简版）[J]. 中华医学杂志，2024，104（29）：2701-2727. DOI：10.3760/cma.j.cn12137-20240416-00883.

[3] FENG L, LI J, ZHANG R. Current research status of blood biomarkers in Alzheimer's disease: diagnosis and prognosis [J]. Ageing Res Rev, 2021, 72: 101492. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101492.

[4] KRISHNAMURTHY HK, JAYARAMAN V, KRISHNA K, et al. An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease [J]. Ageing Res Rev, 2025, 104: 102599. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102599.

[5] JANELIDZE S, BALI D, ASHTON NJ, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's

disease [J]. Brain, 2023, 146 (4): 1592-1601. DOI: 10.1093/brain/awac333.

[6] JACK CR, ANDREWS JS, BEACH TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup [J]. Alzheimers Dement, 2024, 20 (8): 5143-5169. DOI: 10.1002/alz.13859.

[7] KIM BH, KIM S, NAM Y, et al. Second-generation anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: current landscape and future perspectives [J]. Transl Neurodegener, 2025, 14 (1): 6. DOI: 10.1186/s40035-025-00465-w.

[8] MILÀ-ALOMÀ M, SALVADÓ G, SHEKARI M, et al. Comparative analysis of different definitions of amyloid-β positivity to detect early downstream pathophysiological alterations in preclinical Alzheimer [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2021, 8 (1): 68-77. DOI: 10.14283/jpad.2020.51.

[9] JANELIDZE S, BARTHÉLEMY NR, SALVADÓ G, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and $A\beta_{42/40}$ to predict early brain Aβ accumulation in people without cognitive impairment [J]. JAMA Neurol, 2024, 81 (9): 947-957. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.2619.

[10] VOGELGSANG J, HANSEN N, STARK M, et al. Plasma amyloid beta X-42/X-40 ratio and cognitive decline in suspected early and preclinical Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2024, 20 (8): 5132-5142. DOI: 10.1002/alz.13909.

[11] MENDES AJ, RIBALDI F, LATHUILIERE A, et al. Comparison of plasma and neuroimaging biomarkers to predict cognitive decline in non-demented memory clinic patients [J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16 (1): 110. DOI: 10.1186/s13195-024-01478-9.

[12] 刘麟文, 姚俊岩. Tau蛋白导致认知功能障碍的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40 (4): 403-407. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.04.024.

[13] TEUNISSEN CE, KOLSTER R, TRIANA-BALTZER G, et al. Plasma p-tau immunoassays in clinical research for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2025, 21 (1): e14397. DOI: 10.1002/alz.14397.

[14] THIJSSEN EH, LA JOIE R, STROM A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study [J]. Lancet Neurol, 2021, 20 (9): 739-752. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00214-3.

[15] WEI M, ZHANG Y, WANG M, et al. Plasma biomarkers as core mediators in functional network abnormalities: evidence from a two-cohort study [J]. Alzheimers Dement, 2025, 21 (4): e70114. DOI: 10.1002/alz.70114.

[16] SMIRNOV DS, ASHTON NJ, BLENNOW K, et al. Plasma biomarkers for Alzheimer's Disease in relation to neuropathology and cognitive change [J]. Acta Neuropathol, 2022, 143 (4): 487-503. DOI: 10.1007/s00401-022-02408-5.

[17] WANG X, SHI Z, QIU Y, et al. Peripheral GFAP and NfL as early biomarkers for dementia: longitudinal insights from the UK Biobank [J]. BMC Med, 2024, 22 (1): 192. DOI: 10.1186/s12916-024-03418-8.

[18] KATZDOBLER S, NÜBLING G, KLIETZ M, et al. GFAP and NfL as fluid biomarkers for clinical disease severity and disease progression in multiple system atrophy (MSA) [J]. J Neurol, 2024, 271 (10): 6991-6999. DOI: 10.1007/s00415-024-12647-z.

[19] ALOIZOU AM, LIAMPAS I, PROVATAS A, et al. Baseline neurofilament levels in cerebrospinal fluid do not correlate with long-term prognosis in multiple sclerosis [J]. Mult Scler Relat Disord, 2022, 64: 103940. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103940.

[20] HONG S, DOBRICIC V, OHLEI O, et al. TMEM106B and CPOX are genetic determinants of cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarker levels [J]. Alzheimers Dement, 2021, 17 (10): 1628-1640. DOI: 10.1002/alz.12330.

[21] CHELBAN V, NIKRAM E, PEREZ-SORIANO A, et al. Neurofilament light levels predict clinical progression and death in multiple system atrophy [J]. Brain, 2022, 145 (12): 4398-4408. DOI: 10.1093/brain/awac253.

[22] HAJI S, SAKO W, MURAKAMI N, et al. Serum NfL and CHI3L1 for ALS and parkinsonian disorders in the process of diagnosis [J]. J Neural Transm, 2022, 129 (3): 301-309. DOI: 10.1007/s00702-022-02470-z.

[23] KHALIL M, TEUNISSEN CE, LEHMANN S, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders: towards clinical application [J]. Nat Rev Neurol, 2024, 20 (5): 269-287. DOI: 10.1038/s41582-024-00955-x.

[24] WOJDAŁA AL, BELLOMO G, GAETANI L, et al. Trajectories of CSF and plasma biomarkers across Alzheimer's disease continuum: disease staging by NF-L, p-tau181, and GFAP [J]. Neurobiol Dis, 2023, 189: 106356. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106356.

[25] BEYDOUN MA, BEYDOUN HA, LI ZG, et al. Alzheimer's disease polygenic risk, the plasma proteome, and dementia incidence among UK older adults [J]. Geroscience, 2025, 47 (2): 2507-2523. DOI: 10.1007/s11357-024-01413-8.

[26] ABDELHAK A, FOSCHI M, ABU-RUMEILEH S, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders [J]. Nat Rev Neurol, 2022, 18 (3): 158-172. DOI: 10.1038/s41582-021-00616-3.

[27] JOHANSSON C, THORDARDOTTIR S, LAFFITA-MESA J, et al. Plasma biomarker profiles in autosomal dominant Alzheimer's disease [J]. Brain, 2023, 146 (3): 1132-1140. DOI: 10.1093/brain/awac399.

[28] LI J, JIANG M, WANG Q, et al. The X-Age Project to construct a Chinese aging clock [J]. Nat Aging, 2025, 5 (9): 1669-1685. DOI: 10.1038/s43587-025-00935-w.

[29] CHATTERJEE P, PEDRINI S, DOECKE JD, et al. Plasma $A\beta_{42/40}$ ratio, p-tau181, GFAP, and NfL across the Alzheimer's disease continuum: a cross-sectional and longitudinal study in the AIBL cohort [J]. Alzheimers Dement, 2023, 19 (4): 1117-1134. DOI: 10.1002/alz.12724.

[30] NIKANJAM M, KATO S, KURZROCK R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15 (1): 131. DOI: 10.1186/s13045-022-01351-y.

[31] CECCHIN R, TROYER Z, WITWER K, et al. Extracellular vesicles: the next generation in gene therapy delivery [J]. Mol Ther, 2023, 31 (5): 1225-1230. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.01.021.

[32] WU CC, TSANTILAS KA, PARK J, et al. Enrichment of extracellular vesicles using Mag-Net for the analysis of the plasma proteome [J]. Nat Commun, 2025, 16 (1): 5447. DOI: 10.1038/s41467-025-60595-7.

[33] CANO A, ESTEBAN-DE-ANTONIO E, BERNUZ M, et al. Plasma extracellular vesicles reveal early molecular differences in amyloid positive patients with early-onset mild cognitive impairment [J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21 (1): 54. DOI: 10.1186/s12951-023-01793-7.

[34] 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心, 中国神经科学学会, 衰老标志物联合体, 等. 阿尔茨海默病体液标志物临床应用中国指南 (2024 版) [J]. 中华医学杂志, 2024, 104 (35): 3292-3306. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240523-01174.

[35] DOYLE K, BUNCH DR. Reference intervals: past, present, and

future [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2023, 60 (6): 466-482. DOI: 10.1080/10408363.2023.2196746.
[36] ANDERSSON E, LINDBLOM N, JANELIDZE S, et al. Soluble cerebral Aβ protofibrils link Aβ plaque pathology to changes in CSF $Aβ_{42}/Aβ_{40}$ ratios, neurofilament light and tau in Alzheimer's disease model mice [J]. Nat Aging, 2025, 5 (3): 366-375. DOI: 10.1038/s43587-025-00810-8.
[37] MONDESERT E, DELABY C, DE LA CRUZ E, et al. Comparative performances of 4 serum NfL assays, pTau181, and GFAP in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. Neurology, 2025, 104 (6): e213400. DOI: 10.1212/WNL.0000000000213400.
[38] YAKOUB Y, ASHTON NJ, STRIKWERDA-BROWN C, et al. Longitudinal blood biomarker trajectories in preclinical Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2023, 19 (12): 5620-5631. DOI: 10.1002/alz.13318.
[39] COOPER JG, STUKAS S, GHODSI M, et al. Age specific reference intervals for plasma biomarkers of neurodegeneration and neurotrauma in a Canadian population [J]. Clin Biochem, 2023, 121-122: 110680. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2023.110680.
[40] MARENGONI A, GRANDE G, VALLETTA M, et al. Multimorbidity patterns and blood biomarkers of Alzheimer's disease in community-dwelling cognitively unimpaired older adults [J]. Alzheimers Dement, 2025, 21 (6): e70411. DOI: 10.1002/alz.70411.
[41] HVIID CVB, KNUDSEN CS, PARKNER T. Reference interval and preanalytical properties of serum neurofilament light chain in Scandinavian adults [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2020, 80 (4): 291-295. DOI: 10.1080/00365513.2020.1730434.
[42] TYBIRK L, HVIID CVB, KNUDSEN CS, et al. Serum GFAP - reference interval and preanalytical properties in Danish adults [J]. Clin Chem Lab Med, 2022, 60 (11): 1830-1838. DOI: 10.1515/cclm-2022-0646.
[43] KIM MY, KIM KN, CHO HM, et al. Reference intervals for plasma amyloid β in Korean adults without cognitive impairment [J]. Ann Lab Med, 2016, 36 (6): 595-598. DOI: 10.3343/alm.2016.36.6.595.
[44] ZECCA C, TORTELLI R, PANZA F, et al. Plasma β-$amyloid_{1-42}$ reference values in cognitively normal subjects [J]. J Neurol Sci, 2018, 391: 120-126. DOI: 10.1016/j.jns.2018.06.006.
[45] LUE LF, PAI MC, CHEN TF, et al. Age-dependent relationship between plasma $Aβ_{40}$ and $Aβ_{42}$ and total tau levels in cognitively normal subjects [J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 222. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00222.
[46] CHEN J, ZHAO X, ZHANG W, et al. Reference intervals for plasma amyloid-β, total tau, and phosphorylated tau181 in healthy elderly Chinese individuals without cognitive impairment [J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15 (1): 100. DOI: 10.1186/s13195-023-01246-1.
[47] ASHTON NJ, BRUM WS, DI MOLFETTA G, et al. Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology [J]. JAMA Neurol, 2024, 81 (3): 255-263. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5319.
[48] LI LM, CHE P, LIU DQ, et al. Diagnostic and discriminative accuracy of plasma phosphorylated tau 217 for symptomatic Alzheimer's disease in a Chinese cohort [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2025, 12 (5): 100092. DOI: 10.1016/j.tjpad.2025.100092.
[49] BORNHORST JA, FIGDORE D, CAMPBELL MR, et al. Plasma neurofilament light chain (NfL) reference interval determination in an age-stratified cognitively unimpaired cohort [J]. Clin Chim Acta, 2022, 535: 153-156. DOI: 10.1016/j.cca.2022.08.017.
[50] STUKAS S, COOPER J, HIGGINS V, et al. Pediatric reference intervals for serum neurofilament light and glial fibrillary acidic protein using the Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals (CALIPER) cohort [J]. Clin Chem Lab Med, 2023, 62 (4): 698-705. DOI: 10.1515/cclm-2023-0660.
[51] SCHJØRRING ME, PARKNER T, KNUDSEN CS, et al. Neurofilament light chain: serum reference intervals in Danish children aged 0-17 years [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2023, 83 (6): 403-407. DOI: 10.1080/00365513.2023.2251003.
[52] NOVOBILSKÝ R, BARTOVA P, LICHÁ K, et al. Serum neurofilament light chain levels in patients with cognitive deficits and movement disorders: comparison of cerebrospinal and serum neurofilament light chain levels with other biomarkers [J]. Front Hum Neurosci, 2023, 17: 1284416. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1284416.
[53] TYBIRK L, HVIID CVB, KNUDSEN CS, et al. Serum GFAP - pediatric reference interval in a cohort of Danish children [J]. Clin Chem Lab Med, 2023, 61 (11): 2041-2045. DOI: 10.1515/cclm-2023-0280.
[54] AGNELLO L, GAMBINO CM, CIACCIO AM, et al. Establishing sex- and age-related reference intervals of serum glial fibrillary acid protein measured by the fully automated lumipulse system [J]. Clin Chem Lab Med, 2025, 63 (7): 1402-1408. DOI: 10.1515/cclm-2025-0093.
[55] PILOTTO A, QUARESIMA V, TRASCIATTI C, et al. Plasma p-tau217 in Alzheimer's disease: lumipulse and ALZpath SIMOA head-to-head comparison [J]. Brain, 2025, 148 (2): 408-415. DOI: 10.1093/brain/awae368.
[56] ARRANZ J, ZHU NL, RUBIO-GUERRA S, et al. Diagnostic performance of plasma $pTau_{217}$, $pTau_{181}$, $Aβ_{1-42}$ and $Aβ_{1-40}$ in the LUMIPULSE automated platform for the detection of Alzheimer disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16 (1): 139. DOI: 10.1186/s13195-024-01513-9.
[57] JI MY, JIANG MJ, YU Q, et al. Eight-year longitudinal study on the assay stability of plasma amyloid $beta_{1-42}$ peptide and total tau protein using immunomagnetic reduction [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62 (9): 12221-12230. DOI: 10.1007/s12035-025-05049-3.
[58] ZENG X, CHEN Y, SEHRAWAT A, et al. Alzheimer blood biomarkers: practical guidelines for study design, sample collection, processing, biobanking, measurement and result reporting [J]. Mol Neurodegener, 2024, 19 (1): 40. DOI: 10.1186/s13024-024-00711-1.
[59] MIELKE MM, ANDERSON M, ASHFORD JW, et al. Considerations for widespread implementation of blood-based biomarkers of Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2024, 20 (11): 8209-8215. DOI: 10.1002/alz.14150.
[60] RODDA J, KUCHENBECKER LA, BORELLI WV, et al. Global multi-specialty clinician perspectives on the implementation of Alzheimer's disease blood biomarkers [J]. Alzheimers Dement, 2025, 21 (5): e70201. DOI: 10.1002/alz.70201.

(编辑　陈　姜)